

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE AMAR TELIDJI DE LAGHOUE



FACULTE DE TECHNOLOGIE

Domaine : Science de la Nature et de la Vie (S.N.V)

Filière : Sciences Biologiques

Option : Microbiologie

Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de Master

Présenté par :

Haddi Fatma

Adjel Mouna

Thème

الموضوع

Evaluation de l'exposition aux mycotoxine lié à la
consommation des viandes et produits à base des viandes

Jury de soutenance

Nom et prénom	Grade	Qualité
M. Messaoudi Omar	MCB	Président
M. Djebli Ahmed	MAB	Examineur
M. Benamar Ibrahim	MAB	Encadreur

Année Universitaire 2020/2021

REMERCIEMENT

Tout d'abord je tiens à remercier ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la santé, la volonté, le courage et la patience pour mener à terme ma formation et pourvoir réaliser ce travail de recherche.

Mes remerciements s'adressent particulièrement au Enseignant BENAMAR Ibrahim, pour son encadrement de qualité, sa motivation professionnelle, ses conseils et critiques constructives, ses corrections, sa gentillesse et sa patience ainsi pour le temps qu'il a consacré à la réalisation de ce travail.

Je tiens à remercier les membres du jury pour leur lecture attentive de ce mémoire, mes enseignants, espérant que vous allez voir, dans ce manuscrit, les fruits du dévouement avec lequel vous avez fait preuve durant les enseignements que vous nous avez prodigué.

J'adresse également des remerciements à tous les enseignants de la faculté des sciences de la nature et de la vie – université AMAR TELIDJI en général, et aux membres de l'équipe de formation microbiologie en particulier

De peur d'en avoir oublié, je souhaite remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de ce parcours universitaire

DEDICACES

Avant tout personne, je remercie ALLAH le tout puissant.

Je dédie ce modeste travail avec plein d'amour et respect :

À celle m'est la plus chère au monde, que n'a pas cessé de m'encourager,

De prier pour moi, et qui sut m'entourer de tout son affection et

Son amour. Que Dieu la protège. Ma chère mère,

À ce que fait l'impossible pour me donne le bonheur.

Mon cher père : **HASHEMI** qui peut être fier et trouver ici le résultat de

Longues années de sacrifices et de privations m'aider à avancer dans la vie.

À mes chères sœurs : **Amina. Mbaraka** et leur enfant : **Abdessamad. Mariam. Ayoub**

À mes frères : **Ali. Abdelhadi**. Mon jumeau **Yousef**,

Je leurs souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

Et

À ma chère sœur mon binôme : **Mouna Adjel**

À mes chères amies : **Fatima : Khouloud : Khadija : Jomana : Asma : Hafsa : Mbaraka :
Zineb**

À tous mes chères de la promo de biologie

À tous ceux qui m'aiment

Haddi Fatma

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail a :

À mes très chers parents en témoignage de ma connaissance pour leur patience, leur sacrifice et leur soutien toute au long de mes études. Ma vie entière serait insuffisante pour vous exprimer ma profonde gratitude. Que Dieu vous bénisse et vous protège.

À mon mari qui m'a soutenu pendant toute cette épreuve, pour sa gentillesse, sa patience, son encouragement et pour son amour.

À mes enfants Mohamed Lokman, Ayat Allah, Dania Hazar

À mes chères frères et sœurs et leur famille

à mes chères amies proches, Arij Nawal, Fatima et spécialement ma binôme fatima

À tous mes collègues de la promotion Master Microbiologie 2020/2021 sans exception.

À tous ceux que je porte dans mon cœur.

Liste des Abréviations :

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

ADNr: ADN ribosomal.

AF: Aflatoxins.

AFB1: Aflatoxine B1.

AFB2: AflatoxineB2.

AFG1: Aflatoxine G1.

AFG2: Aflatoxine G2

AFM1: Aflatoxine M1.

ALOP: Appropriate Level of Health Protection.

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de
L'environnement et du travail.

ARN : Acide ribonucléique.

ATA : Aleucie Toxique Alimentaire.

Aw : Activité de l'eau.

BEN : Néphropathie Endémique des Balkans humains.

CIRC : Agence Internationale de Recherche sur le Cancer.

CHC : Carcinome Hépatocellulaire.

CPA : Acide cyclopiazonique.

DAS : Diacétoxyscirpénol.

DJA : Dose Journalière Admise.

DON : Donoxynivalenol.

DL : Dose Létale.

DMATS: indoles alkaloids.

FAO: Food and Agriculture Organization.

FB1: Famotidine B1.

FSO: Food Safety Objective.

JECFA : Comité experts sur les adduits aliments.

HBV : Virus de Hépatite B.

HCC : Hépatocarcinomes.

HHC : Carcinome Hépatocellulaire Humain.

HPLC : Chromatographie à haute Performance.

IAA : Industries Agro-alimentaire.

IARC : agence Internationale de la Recherche sur le Cancer.

IgE : Immunoglobuline E.

IgM : Immunoglobuline M.

LMR : Limité Maximal en Résidus.

LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level.

MDA: Malondialdehyde.

NIV: nivalénol.

NOAEL: No Observed Adverse Effect Level.

NRPS : Peptides Cycliques Non-Ribosomiques.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

OTA : Ochratoxine.

PCR : Amplification en Chaîne par Polymérase.

PH : Potentiel d'Hydrogène.

PKS : Polycétides Synthases.

Sa : Sphingosine.

So : Sphingosine.

TC : Terpène Cycliques.

TCT : Trichothécènes.

ZEN : zéaralénone.

Liste des tableaux :

Tableau 1: Les principales mycotoxines ainsi que leurs effets possibles sur la santé de l'homme et leur occurrence dans les aliments les denrées alimentaires(CAST,2003;AFSSA, 2009).in (mayssa arfaoui, 2019)	22
Tableau 2: Différents effets de l'OTA sur le tube proximal et le tube collecteur (Gekleetal.,1998).	34
Tableau 3: mycotoxines et moisissures productrices associée s'ayant des impacts ponctuels sur la santé humaine et la santé animale.(Afssa, 2009)	48
Tableau 4: synthèse (Gauthier, 2016).....	61
Tableau 5: A _w minimum et maximum de plusieurs espèces d' <i>Aspergillus</i> et de <i>Penicillium</i> .(Gauthier, 2016)	68
Tableau 6: Température de croissance de quelques espèces d' <i>Aspergillus</i> , <i>Penicillium</i> et <i>Fusarium</i> .(Gauthier, 2016).....	69
Tableau 7: Impacte la restriction d'O ₂ sur <i>Fusarium</i> proliférateur et la production de FB ₁ .(Gauthier, 2016)	71
Tableau 8: Occurrence des mycotoxines dans les céréales et produits dérivés du Maroc, d'Algérie et de Tunisie. (Tantaoui-Elaraki, 2018)	79
Tableau 9 : Présence de mycotoxines dans d'autres produits du Maroc, d'Algérie et de Tunisie. (Tantaoui-Elaraki, 2018)	82
Tableau 10 : Occurrence des moisissures1, <i>Aspergillus</i> , <i>Aspergillus section Flavi</i> , et.....	84
Tableau 11 : Incidence de moisissure isolée à partir d'échantillons de produits de viande examinés(Ashraf A.Abd el-Tawab et al,2020)	91

Liste des figures :

Figure 1 : Les étapes d'évaluation du risque microbiologique (Record.2011)	6
Figure 2 : Les différentes voies métaboliques des mycotoxines. NRPS : peptide synthétisé par des ribosomes ; PKS : polycétide synthase ; TC : terpènes cyclase ; DMAP : diméthylallyl transférase (El Khoury,2017)	20
Figure 3 : Structures de quelques aflatoxines (Rkiba zineb, 2020)	26
Figure 4 : Mécanisme de toxicité de l'AFB1. (Gallagher E.1994) in (Rkiba zineb, 2020)	27
Figure 5: Structure chimique de l'ochratoxine A. (Bennett JW et al 2003)	33
Figure 6: Zéaralénone. (Bennett JW et al 2003)	39
Figure 7: mécanisme d'action de la zéaralénone. (Koraichi F.2012)	40
Figure 8: Structure générale semi développée des trichothécènes. (Organization WH 1990)	42
Figure 9: Structures chimiques des fumonisines. (Afssa, 2009)	44
Figure 10 : La patuline. (Rkiba zineb, 2020)	46
Figure 11 : Les mycotoxines tout au long de la chaîne, depuis le champ jusqu'à l'assiette du consommateur ou la mangeoire.....	86

Sommaire :

Remerciment.....	i
Dedicaces	ii
Liste des Abréviations :.....	iv
Liste des tableaux :.....	iv
Liste des figures :.....	iv
Sommaire :	iv
Résumé	vii
Introduction Générale.....	1
CHAPITRE 01 : Analyse des risques	4
1. Analyse des risques.....	5
1.1 Évaluation des risques	6
1.1.1 Identification des dangers.....	7
1.1.2 Caractérisation des dangers	7
1.1.3 Évaluation d'exposition.....	7
1.1.4 Caractérisation des risques	8
1.2 Gestion des risques	8
1.3 La communication des risques	9
CHAPITRE 2 : Évaluation des risques dans les viandes.....	11
2. Évaluation des risques dans les viandes	12
2.1. Risque microbiologique.....	12
2.2. Risque chimique :	15
CHAPITRE 03 : Évaluation des risques des mycotoxines dans les viandes	18
3. Évaluation des risques des mycotoxines dans les viandes.....	19
3.1 Identification de dangers (les mycotoxines).....	19

3.1.1	Définition et généralités	19
3.1.2	Voie de biosynthèse des mycotoxines.....	19
3.1.3	Occurrence et toxicité des mycotoxines.....	21
3.1.4	Principales mycotoxines l'origine d'intoxications alimentaires	24
3.2	Caractérisation des dangers :	48
3.2.1	Effets des mycotoxines sur les animaux	50
3.2.2	Les effets de mycotoxines sur homme.....	53
3.2.3	Mycotoxines et leur cancérogénicité	56
3.3	Evaluation de l'exposition ;	57
CHAPITRE 04 : Prolifération mycologique.....		64
4.	Prolifération mycologique.....	66
4.1.	Les moisissures toxinogènes	66
4.2.	Myc tonogénèse.....	67
4.2.1	Facteurs physiques :	67
4.2.2	Facteurs chimiques :.....	70
4.2.3	Facteur bio logiques	73
CHAPITRE 05 : Etat de lieux.....		75
5.	Etat de lieux.....	76
5.1	Les études sur les mycotoxines en Algérie.....	76
5.1.1	Ochratoxine A dans les aliments, les fluides et les tissus de volaille en Algérie	76
5.1.2	Étudier les moisissures qui contaminent les épices et les légumes secs commercialisées en Algérie et d'évaluer le pouvoir producteur d'aflatoxines (AFs) et d'ochratoxine A (OTA) des isolats appartenant aux genres <i>Aspergillus</i> et <i>Penicillium</i> ...	77
5.1.3	Pathogénicité et production de trichothécènes de <i>Fusarium culmorum</i> causant la brûlure de l'épi sur le blé et évaluation de résistance souches des variétés cultivées en Algérie.	77

5.1.4	Contamination des denrées alimentaires et des aliments pour animaux par champignons et mycotoxines t'oxygènes	78
5.1.5	Contamination des épices communes par les champignons aflatoxinogènes et l'aflatoxine B1 en Algérie	83
5.2	Etude mycotoxines dans les viandes en Algérie.....	85
5.3	Etude des mycotoxines dans les viandes à l'étranger.....	88
5.3.1	Les mycotoxines dans les viandes et les produits carnés (Egypte, Iran).....	88
5.3.2	Présence mycologique dans les produits carnés :.....	89
Conclusion générale		92
Références bibliographiques		94

Résumé

الملخص

يمكن أن تنشأ حوادث التلوث الكيميائي للسلسلة الغذائية من مصادر طبيعية ، مثل السموم التي تنتجها الفطريات. السموم الفطرية هي سموم تتطور على النباتات في الحقل أو أثناء التخزين، في جميع مناطق العالم. في هذا العمل ، نقدم لمحة عامة عن مشكلة الوجود المحتمل للسموم الفطرية في المنتجات ذات الأصل الحيواني المعدة للاستهلاك البشري (اللحوم ومشتقاتها). يمكن أن تثبت هذه المركبات في الأنسجة البيولوجية ، فبعضها يؤدي إلى تسمم الكبد أو إلى إحداث سرطان (أفلاتوكسين) ، والبعض الآخر على هيئة استروجين (زيرالينون) ، سامة للجهاز المناعي (باتولين ، ترايكوثيسين ، فومونيزين) ، تسمم للكلية (أوكراتوكسين أ) أو تسمم جهاز العصبي (تريموجين). عرض لأهم النتائج والتحقيقات الرئيسية التي أجريت في الجزائر ، وفي عدة بلدان ، بشأن وجود هذه السموم في بعض الأطعمة التي يتم تسويقها و حول التعرض للإنسان لها، عن طريق مختلف الأعمال البحثية التي نشرها الباحثون في الميدان. كلمات مفتاحية: السموم الفطرية، العفن، أغذية، اللحوم، السرطان.

Abstract

Incidents related to chemical contamination of the food chain may originate from natural sources, as is the mycotoxins case. Produced by mould, mycotoxins are toxic substances developing on the plant in the open field or during storage, in all regions of the world. In this study, we present a general overview of the mycotoxins problem and their possible presence in animal products intended for human consumption (meat and its derivatives). These metabolites can bind in biological tissues, some of which have hepatotoxic or even carcinogenic power (aflatoxins), others proving to be estrogenic (zeatheone), immunotoxic (patulin, trichothecenes, fumonisins), nephrotoxic (ochratoxin A) or neurotoxic (tremorgenic). A presentation of the results and the main investigations carried out in Algeria, and in several countries, on the presence of these toxins in certain marketed foods and on human exposure through the experience of the various research works published by the researchers in the field.

Keywords: mycotoxin, mold, food, meat, cancer.

Résumé

Les incidents relatifs à la contamination chimique de la chaîne alimentaire peuvent provenir de sources naturelles, comme c'est le cas des mycotoxines. Produites par des moisissures, les mycotoxines sont des toxiques se développant sur la plante en plein champ ou lors du stockage, dans toutes les régions du monde. Dans ce travail, nous présentons un aperçu général sur le problème de la présence éventuelle des mycotoxines dans les produits d'origine animale destinés à la consommation humaine (viande et ses dérivé). Ces métabolites peuvent se fixer dans les tissus biologiques, certaines exerçant un pouvoir hépatotoxique voire cancérigène (aflatoxines), d'autres se révélant œstrogéniques (zéaralénone), immunotoxiques (patuline, trichothécènes, fumonisines), néphrotoxiques (ochratoxine A) ou neurotoxiques (trémorgènes). Une présentation des résultats et des principales investigations effectuées en Algérie, et dans plusieurs pays, sur la présence de ces toxines dans certaines denrées alimentaires commercialisées et sur l'exposition humaine à travers l'expérience des différents travaux de recherches publiées par les chercheurs dans le domaine.

Mots-clés : mycotoxine, moisissure, aliment, viande, cancer.

Introduction Générale

Les substances chimiques entrent dans l'alimentation humaine à différentes étapes du parcours de la fourche à la fourchette. Les contaminants chimiques sont présents dans la totalité de l'environnement dont dans le sol, notamment les produits phytosanitaires ou encore les effluents. Nous trouvons encore ces contaminants via les hormones ou médicaments vétérinaire administrés aux animaux. Les aliments peuvent également inclure des substances chimiques par l'introduction d'additifs lors de la transformation, lors de la cuisson, par la production de composant chimiques néoformés, ou du fait de la migration des matériaux de l'emballage, comme le bisphénol. Ces substances chimiques, potentiellement toxiques, peuvent être transmises à l'individu qui les consomme et les accumule tout au long de sa vie. Cette accumulation pourra ensuite être responsable d'effets néfastes sur la santé. La caractérisation de l'effet santé est définie par des relations dose-réponse. Les études traditionnelles d'évaluation du risque chimique cherchent des seuils critiques comme la dose sans effet nocif observé (NOAEL : No Observed Adverse Effect Level), (IPCS, 2017) qui est la plus petite dose sans aucun effet néfaste, ou encore le niveau minimal produisant un effet nocif observé (LOAEL : Lowest Observed Adverse Effect Level). Si l'étude est réalisée sur des animaux, un facteur d'incertitude inter-espèce et intra-espèce est appliqué (Tijhuis et al., 2012) afin de déterminer des doses de référence telles que la Dose Journalière Admissible ou Tolérable (IPCS, 2017) qui représente la dose qui peut être consommée toute la vie sans effets néfastes sur la santé.

La sécurité des aliments fait l'objet d'une attention accrue de la part des consommateurs, des gouvernements et des producteurs du fait d'une prise de conscience des enjeux pour la santé humaine et animale, dans un contexte de marché mondial. Les incidents relatifs à la contamination chimique de la chaîne alimentaire suscitent ainsi une forte médiatisation qui renforce les inquiétudes. Ces contaminants peuvent provenir de sources naturelles, comme c'est le cas des mycotoxines. Ces dernières sont des champignons toxinogènes qui constituent un danger réel pour la santé de l'Homme et de l'animal par la sécrétion des substances hautement toxiques au cours de leur prolifération sur ou dans les aliments. Ces mycotoxines sont répandues à tous les stades de la chaîne alimentaire. Elles ont une composition chimique très variable, ce

qui fait que leurs propriétés physico-chimiques et toxicologiques sont extrêmement variées.(Sofia & Mota, 2020)

Les mycotoxines sont des métabolites secondaires de moisissures produites par différentes espèces de champignons. Selon l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail), on recense plus de 300 variétés de mycotoxines dont une trentaine sont toxiques pour l'Homme et l'animal. Ces mycotoxines ont une durée de vie plus importante que les moisissures elles-mêmes. Elles sont thermostables à des températures conventionnelles de transformation entre 80°C et 100°C. De ce fait, elles résistent à bon nombre de traitements comme les procédés habituels de cuisson et de stérilisation. Elles présentent des effets antinutritionnels et sont définies comme des substances délétères pour les animaux d'élevage et les êtres humains.

Le risque associé aux mycotoxines peut être aigu ou chronique. Le risque aigu au contact de fortes concentrations de mycotoxines est modéré chez l'Homme et concerne plutôt la filière animale. Cette contamination peut se faire d'une manière directe par la consommation des végétaux comme les céréales et leurs produits dérivés, les grains, les fruits secs (amandes, noix, arachides), les fruits y compris leurs jus et les compotes pour les nourrissons. Nous pouvons également ajouter le café, le cacao et les épices. La contamination peut également se faire d'une manière indirecte par la consommation d'aliments d'origine animale contaminés suite à l'ingestion de fourrages contaminés. L'exposition peut également être chronique et dans ce cas les concentrations en toxines sont beaucoup plus faibles. Cependant, du fait de leur persistance, ces mycotoxines peuvent s'accumuler dans l'organisme en se liant aux protéines plasmatiques. Elles peuvent causer des maladies chroniques appelées « mycotoxicoses », voire conduire aux décès des personnes contaminées. Les populations dont l'alimentation est peu variée sont les principales victimes de ces pathologies.(Gargouri, 2020)

Les risques liés à la présence des mycotoxines dans l'alimentation représentent un défi majeur pour la santé publique en Algérie, provenant d'une contamination généralement reconnue comme d'origine végétale, les champignons toxinogènes constituent un problème très actuel de qualité et de sécurité sanitaire des aliments par la sécrétion de substances toxiques au cours de leur contamination et prolifération dans la chaîne alimentaire. Ces substances qu'on

regroupe sous le nom des mycotoxines sont répandues dans tous les stades de production alimentaire de la récolte la transformation et commercialisation, les travaux des chercheurs au cours des dernières années ont porté sur les moisissures contaminant l'alimentation Algérienne (céréales, fruit à coques, farine infantile, café, huile d'olive, épices et condiments.) et qui ont révélé des fortes contaminations par la flore fongique toxigènes tel que les *Aspergillus*, *penicillium*, *Fusarium*, suivi d'un état analytique des connaissances sur les mycotoxines dans l'alimentation Algérienne **(Moussaoui, 2019)**.

La majeure partie des travaux présentés dans ce manuscrit a été effectuée dans le cadre de l'évaluation du risque de la viande afin de donner un état des lieux sur le risque des mycotoxines lié à la consommation de ces produits.

La première partie consiste à réaliser la 1ère étape d'une évaluation du risque, à savoir ; l'identification des dangers représentés dans ce travail par les mycotoxines. Une autre partie de ce manuscrit a été consacrée à la caractérisation de ces dangers sur le plan sécuritaire et l'acquisition des paramètres de référence.

Enfin, la dernière partie a été de synthétiser les travaux de recherche sur les mycotoxines réalisées en Algérie.

La démarche suivie s'articule donc autour des axes suivants : La présentation de la démarche à suivre pour établir une évaluation des risques, les mycotoxines, leurs effets et l'agent causal. Enfin, une discussion et nous ouvrirons la voie à des perspectives et des études ultérieures.

CHAPITRE 01 :

Analyse des risques

1. Analyse des risques

Les membres de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ont exprimé leurs inquiétudes en ce qui concerne la sécurité sanitaire des aliments aux niveaux national et international. L'incidence croissante des maladies d'origine alimentaire ces dernières décennies semble liée, dans de nombreux pays, à une augmentation des maladies causées par la présence de microorganismes dans les aliments. Cette inquiétude a été exprimée à des réunions des organes directeurs des deux Organisations et au sein de la Commission du Codex Alimentarius. Il n'est pas facile de déterminer si cette augmentation présumée est réelle ou si elle n'est qu'un artéfact de changements dans d'autres domaines, tel le renforcement de la surveillance des maladies ou l'amélioration des méthodes de détection des microorganismes dans les aliments. Toutefois, l'important est de savoir si de nouveaux instruments ou des mesures plus efficaces peuvent nous aider à réduire le poids de la morbidité et à fournir des aliments plus sûrs. Fort heureusement, il semble que de nouveaux instruments propres à faciliter les mesures à prendre soient à portée de main. Cette dernière décennie, l'analyse des risques, un processus qui comprend l'évaluation des risques, la gestion des risques et la communication sur les risques, est apparue comme un modèle structuré pour améliorer nos systèmes de contrôle des aliments ayant pour objectifs de produire des aliments plus sûrs, de réduire le nombre de maladies d'origine alimentaire et de faciliter le commerce national et international de produits alimentaires. Par ailleurs, nous nous orientons vers une approche plus holistique de la sécurité sanitaire des aliments qui exige que toute la chaîne alimentaire soit prise en considération dans les initiatives visant à produire des aliments plus sûrs **(FAO / OMS 2014)**

L'analyse des risques vise donc tout d'abord à identifier les sources de dangers et les situations associées qui peuvent conduire à des dommages sur les personnes, l'environnement ou les biens. Suivant les outils ou méthodes employés, la description des situations dangereuses est plus ou moins approfondie et peut conduire à l'élaboration de véritables scénarios d'accident. L'analyse des risques permet aussi de mettre en lumière les barrières de sécurité existantes en vue de prévenir l'apparition d'une situation dangereuse (barrières de prévention) ou d'en limiter les conséquences (barrières de protection). Consécutivement à cette identification, il s'agit

d'estimer les risques en vue de hiérarchiser les risques identifiés au cours de l'analyse et de pouvoir comparer ultérieurement ce niveau de risque aux critères de décision.

1.1 Évaluation des risques

L'évaluation des risques (RA) est l'une des trois composantes de l'analyse des risques et implique un processus d'estimation de la probabilité et de la gravité d'une maladie résultant d'un danger présent dans une marchandise spécifique lorsqu'elle est consommée par une population. Les éléments de preuve générés dans l'évaluation des risques fournissent la justification scientifique qui guide la gestion des risques et la communication des risques. L'évaluation des risques de l'exposition humaine aux dangers adopte une approche intégrative consistant à établir la probabilité et la gravité de la maladie humaine due à la consommation de nourriture avec ce danger spécifique. Tout ce processus implique la caractérisation d'un produit et de ses ingrédients et de ses matières premières à chaque étape de la production de processus de production et de la chaîne de valeur, notamment des équipements de traitement et de production impliqués pouvant entraîner une augmentation des dangers (Birgen et al., 2020)

Dans le cadre du Codex, l'évaluation des risques est le processus qui consiste à suivre les quatre étapes qui permettent d'évaluer un risque. De même, la caractérisation des risques est le processus consistant à combiner les informations obtenues lors de l'Identification des dangers, de l'Évaluation de l'exposition et de la Caractérisation des dangers, pour produire une « estimation des risques », expression finale du risque (FAO/OMS, 2009).

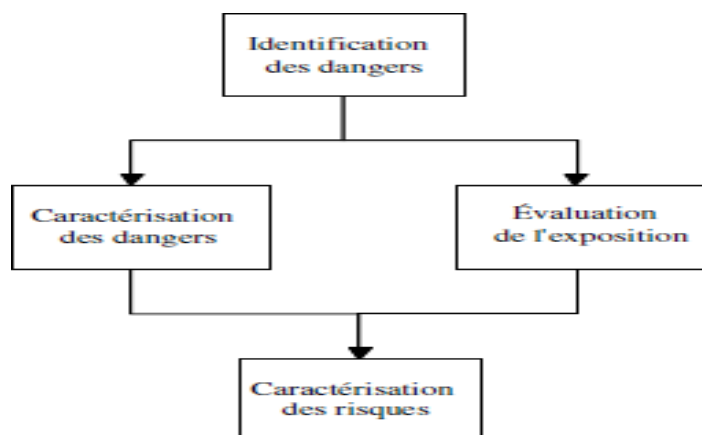


Figure 1 : Les étapes d'évaluation du risque microbiologique (Record.2011).

1.1.1 Identification des dangers

Pour les agents microbiens, l'objectif de l'identification des dangers est d'identifier les micro-organismes ou les toxines microbiennes en rapport avec les aliments. Cette identification est essentiellement un processus qualitatif. Les dangers peuvent être identifiés à partir de sources de données appropriées. Les informations sur les dangers peuvent être obtenues à partir de plusieurs sources d'information qui s'y rapportent. Les informations sur les dangers peuvent provenir de documentation scientifique, de bases de données telles que celles de l'industrie alimentaire, d'agences gouvernementales, des organisations internationales concernées, ainsi qu'en sollicitant des avis d'experts. Les informations pertinentes comprennent des données dans des domaines tels que : études cliniques, études et surveillance épidémiologiques, études sur les animaux en laboratoire, enquêtes sur les caractéristiques des micro-organismes, l'interaction entre les micro-organismes et leur environnement via la chaîne alimentaire, depuis la production primaire jusqu'à et y compris la consommation, ainsi que des études sur des micro-organismes et des situations analogues

1.1.2 Caractérisation des dangers

Il s'agit de la description qualitative ou quantitative de la gravité et de la durée des effets négatifs pour la santé qui peuvent résulter de l'ingestion de dangers biologiques ou de toxines produites par ces dangers. La caractérisation des dangers doit idéalement comprendre des informations quantitatives sur la dose-réponse. Une large palette de facteurs de danger (par exemple l'infectiosité, la virulence, la résistance aux antibiotiques) et de facteurs relatifs à l'organisme hôte (par exemple la prédisposition physiologique, l'état immunitaire, les antécédents d'expositions antérieures) sont pris en considération

1.1.3 Évaluation d'exposition

L'évaluation de l'exposition est l'évaluation qualitative et/ou quantitative de l'ingestion probable de dangers microbiens par le biais des aliments pouvant avoir un effet nocif sur la santé. Elle doit prévoir une estimation qualitative et/ quantitative de la probabilité et du niveau de pathogènes dans une portion alimentaire ou dans un volume d'eau précis. Il convient de décrire la variabilité et l'incertitude associées à l'estimation de l'exposition, description qui dépendra des données disponibles et de l'approche de l'évaluation des risques adoptée. L'évaluation de l'exposition peut également identifier la quantité d'eau et d'aliments consommés, ainsi que la fréquence de la consommation dans une période donnée pour

une population ou une sous-population donnée, et peut associer les informations afin d'estimer l'exposition de la population à un danger microbiologique par la consommation d'un aliment ou d'eau.(Directrices, 2008)

1.1.4 Caractérisation des risques

L'étape de la caractérisation des risques est celle où sont présentés les résultats de l'évaluation des risques. Ces résultats sont donnés sous la forme d'estimations et de descriptions des risques qui fournissent des réponses aux questions que les gestionnaires des risques posent aux évaluateurs des risques. Ces réponses fournissent à leur tour aux gestionnaires des risques les meilleurs éléments de preuve scientifique disponibles pour les aider à gérer la sécurité sanitaire des aliments.(FAO/OMS, 2009)

1.2 Gestion des risques

Le Autrefois, les concentrations de contaminants permises dans les aliments étaient tributaires de la sensibilité des méthodes analytique utilisées alors pour leur détection. Le « seuil0 » correspondait à la non-détection d'un contaminant. Lorsqu'un résidu était détecté, il était alors déclaré illégal. Avec le perfectionnement des méthodes analytiques et la détection de quantités infinitésimales de contaminants, il a fallu éliminer le concept du « seuil0 » et penser en termes de signification toxicologique des résidus pour en arriver au concept de concentration ou de niveau acceptable ou inacceptable. L'évaluation du risque permis ainsi d'arriver à une estimation raisonnable de la quantité de contaminants chimiques qui peuvent être ingérés quotidiennement au cours d'une vie, sans que le risque pour la santé ne dépasse un niveau tolérable. Cet énoncé répond à la définition de l'OMS de la dose journalière acceptable, DJA ou ADI (acceptable daily intake). On parle plutôt de dose hebdomadaire tolérable provisoire (DHTP) dans le cas de contaminants qui s'accumulent dans l'organisme. Bien que la notion de risque et de niveau acceptable soit encore très controversée, on s'accorde à dire qu'un risque de l'ordre de 10^{-6} (un cancer par million de personnes exposées) est acceptable dans le cas des produits chimiques qualifiés de cancérigène chez l'animal. Pour les produits non cancérigènes, l'établissement des EISLER pose la plupart du temps sur les notions de NOEL (No Observed Effect Level) ou de NOAEL (No Observed Adverse Effect Levels) définie par la santé. Les Protocoles utilisés pour déterminer les concentrations ne présentant pas de danger (niveau acceptable, niveau résiduel maximal, tolérance) sont généralement agréés par plusieurs organismes nationaux et internationaux, tels que la Food and Drug Administration

(FDA) aux États-Unis, la direction générale de la Protection de la Santé (Santé Canada) et, surtout, le comité conjoint OMS/FAO d'experts sur les additifs alimentaires(JECFA). Dans le cas d'un produit non cancérigène, le NOE L est déterminé d'après les études faites chez les animaux de laboratoire et divisé par un facteur de sécurité de 100, habituellement pour déterminer la DJA pour l'être humain, qui est exprimée en fonction du poids corporel, de la quantité et du type d'aliment ingéré. Ce facteur de sécurité de 100 est le multiple de deux facteurs de 10 : le premier tient compte de l'incertitude liée à l'extrapolation faite de l'animal à l'homme, le deuxième tient compte de la variabilité ou des différences entre populations humaines cibles. Le facteur de sécurité, dans certains cas, peut être différent, voire encore plus grand. Une fois le consensus scientifique établi sur la valeur de la DJA, celle-ci est utilisée avec d'autres facteurs pour établir la limite maximale de résidus (LMR) permise dans différents aliments. On tient compte ici du type de toxicité observée, du métabolisme et de la distribution du contaminant et des métabolites possibles dans divers aliments, de l'existence de populations ou de groupes particulièrement exposés (nourrissons, enfants, vieillards) et de la quantité d'aliments ingérés. À la suite de ce processus, on obtient des normes de concentrations acceptables de résidus chimiques dans les aliments.

Même si cette approche demeure controversée, trop conservatrice ou trop alarmiste, il reste que, de cette façon, les seuils de contamination sont établis à partir d'une évaluation crédible du risque qui aide à atteindre la sécurité alimentaire.(PANISSET et al., 2003)

1.3 La communication des risques

La communication sur les risques est l'échange d'informations et d'opinions sur les risques et les facteurs liés aux risques entre les responsables de leur évaluation et de leur gestion, les consommateurs et les autres parties intéressées. La communication sur les risques est un volet essentiel de l'analyse des risques. Dans le cadre de la sécurité sanitaire des aliments, la communication sur les risques sert à favoriser l'échange d'informations et d'opinions entre les parties prenantes concernées sur les risques liés à la sécurité sanitaire des aliments et les facteurs connexes. (FAO/OMS, 2018)

La communication sur les risques liés à la sécurité sanitaire des aliments est importante pour protéger la santé publique, animale, végétale et environnementale et la qualité de vie des populations, y compris des facteurs socio-économiques tels que les moyens de subsistance.

La communication sur les risques liés à la sécurité sanitaire des aliments vise : à permettre aux populations de protéger leur santé contre les risques liés à des problèmes d'insécurité sanitaire des aliments en leur communiquant des informations qui leur permettront de prendre des décisions éclairées en la matière ; à faciliter le dialogue et la compréhension entre toutes les parties prenantes ; et à améliorer l'efficacité générale du processus d'analyse des risques. Selon le type de problème, il est possible d'adopter diverses approches de communication sur les risques. Des situations d'urgence nécessitent une réponse rapide (comme l'apparition de foyers de maladies d'origine alimentaire), tandis que des problèmes persistants (comme de faibles niveaux d'aflatoxines dans les aliments, qui constitue un risque important en terme de santé publique, bien que non urgent) nécessiteront une communication constante avec les parties prenantes et les publics cibles, y compris les consommateurs (FAO/OMS, 2018)

CHAPITRE 2 :

Évaluation des risques dans

Les viandes

2. Évaluation des risques dans les viandes

La production et la consommation de viande ont fait l'objet d'un examen minutieux impacts environnementaux, rôle dans la santé humaine et microbiologique sécurité. La croissance démographique exercera une pression sur la production alimentaire mondiale alors que les systèmes de production de viande ajustent les pratiques pour répondre aux attentes environnementales et comme conseils sur le rôle de la viande dans une alimentation saine continue de se développer. La sécurité de la viande comme la nourriture est importante et continue de retenir l'attention Comprendre la sécurité de la viande de la production à la consommation est une condition préalable importante à un contrôle efficace .(Fegan & Jenson, 2018)

2.1. Risque microbiologique

Lorsque l'on évalue les risques microbiologiques d'origine alimentaire, on s'intéresse en premier lieu à l'effet du danger identifié sur la santé humaine, parmi les nombreux résultats possibles d'une exposition à des pathogènes microbiens. Chez un individu donné, l'effet peut être nul ou non mesurable. Toutefois, un organisme n'est considéré comme pathogène ou toxique que si son ingestion peut se traduire par un effet adverse sur la santé chez au moins une partie de la population exposée. Les effets adverses sur la santé de l'exposition à des pathogènes englobent des maladies de gravité (morbidity) et de durée variable, qu'il s'agisse de maladies résolutives légères, ou de maladies qui nécessitent une hospitalisation ou conduisent à des pathologies chroniques ou à la mort (mortalité). Jusqu'à présent, les évaluations des risques ont tendu à mesurer les risques microbiologiques d'intoxication ou d'infection d'origine alimentaire comme résultant directement d'une exposition à un aliment contaminé par des pathogènes ou par leurs toxines. À l'échelle d'une population, toutefois, l'apparition de porteurs asymptomatiques du pathogène peut aussi être classée comme un effet adverse sur la santé, car elle peut conduire à la multiplication, à l'excrétion et à la transmission de l'organisme à d'autres personnes qui pourront développer une maladie ou mourir (transmission secondaire). En outre, certains effets adverses sur la santé peuvent être notés plus spécifiquement à l'échelle d'une population.(FAO/OMS, 2009) .

La caractérisation du danger est plus complexe puisqu'elle doit tenir compte de l'adaptation du microorganisme aux milieux et des changements de ses caractéristiques au cours du temps

(Nata et al., 2018). Une dose critique est également cherchée, mais, contrairement aux substances chimiques, microorganisme peut se multiplier avant et après l'ingestion. Le risque dépend donc de la croissance du microorganisme et de son inactivation tout au long du processus de transformation, du stockage et des habitudes de consommation et, par conséquent, des caractéristiques du pathogène (Nata et al., 2018). Des seuils tels que l'objectif de sécurité alimentaire (FSO : Food Safety Objective), qui correspond à la fréquence et/ou la concentration maximales d'un danger microbien dans la denrée alimentaire au moment de la consommation, sont définis afin d'atteindre un objectif de santé publique, tel que le niveau approprié de protection de la santé (ALOP : Appropriate Levels of Health Protection) (Motarjemi, 2016).in (Sofia & Mota, 2020).

Les champignons contaminent la plupart des milieux naturels et des matières alimentaires. Leurs caractéristiques physiologiques et leur potentiel enzymatique leur permettent de mener des actions conduisant à la détérioration de multiples supports ou à des pathologies ciblant les végétaux, les animaux et l'être humain. Ces champignons produisent un nombre important de substances. Certaines sont bénéfiques dans les industries agroalimentaires, pharmaceutiques, etc. et d'autres sont nuisibles, provoquant la détérioration des denrées alimentaires par la production de mycotoxines par exemple.(Bouras, 2002)

- les moisissures

Les moisissures produisent un nombre important de substances qui possèdent une structure et une activité biologique variées. Certaines de ces moisissures sont bénéfiques : fabrication de produits de fermentation, transformation des matières premières dans les industries agroalimentaires (IAA) et pharmaceutiques, dans la production d'enzymes, d'antibiotiques, d'arômes et de vitamines, D'autres sont nuisibles : détérioration des denrées alimentaires entraînant des mycoses et des allergies, production de métabolites toxiques (mycotoxines) pour l'homme et l'animal, etc. (Moll et Moll, 2000). L'effet néfaste des moisissures dans les industries alimentaires se situe à plusieurs niveaux : elles peuvent contaminer chaque étape d'une chaîne de fabrication en produisant des produits toxiques qui altèrent les qualités organoleptiques, hygiéniques et nutritives des produits.

Les moisissures, champignons filamenteux microscopiques (eucaryotes), sont des espèces saprophytes tirant leurs apports nutritionnels des matières organiques. Elles sont qualifiées alors

d'organismes hétérotrophes caractérisés par : la nature chimique de paroi cellulaire, riche en chitine.(Bouras, 2002)

Les champignons ne se développent que sur les substrats organiques et ne peuvent absorber leurs nutriments qu'après les avoir faits prédigérer par des hydrolases, enzymes qu'elles excrètent dans le milieu. Ils disposent d'un potentiel en hydrolases supérieur à celui des bactéries.

La contamination des aliments se fait par des spores douées d'une grande aptitude à la survie, souvent transportées par l'air. Certaines spores ont de grandes propriétés d'adhésion et leur transport est favorisé par une ambiance chaude et humide La contamination fongique d'un substrat ou d'un aliment provoque des modifications physiques (aspect, goût, odeur) et des modifications chimiques (modification des qualités nutritives)(Bouras, 2002).

Les moisissures vivent soit en symbiose avec des végétaux, soit sont des parasites des végétaux et des animaux ou encore sont des saprophytes, c'est-à-dire qu'elles se développent sur des déchets organiques et contaminent les produits alimentaires. Elles sont des organismes pluricellulaires dont l'appareil végétatif, le thalle, est formé de longs filaments ramifiés et souvent cloisonnés que l'on appelle des hyphes. Lorsque la croissance est suffisamment avancée, l'ensemble des hyphes constitue un mycélium visible à l'œil nu qui se présente comme une sorte de feutrage à la surface des produits colonisés. La croissance n'a lieu qu'à l'extrémité de l'hyphes où la paroi n'est pas définitivement constituée, ce qui permet l'élongation et la ramification du mycélium. Les champignons toxigènes sont classés en quatre groupes selon le moment auquel ils se développent :

- Pathogènes pour la plante.
- Champignons poussants et produisant la mycotoxine sur des plantes sénescentes ou stressées.
- Champignons qui colonisent la plante avant la récolte et favorisent la contamination par les mycotoxines après la récolte.
- Champignons existant dans le sol et dans les débris de plantes et qui proliféreront lors de l'entreposage (stockage).

Dans tous ces cas, il existe une relation plus ou moins bien définie entre les champignons et leur plante hôte.

2.2. Risque chimique :

Comme pour toute analyse de risque, celle des résidus commence par une étape d'évaluation scientifique qui s'attache à identifier et caractériser les dangers et notamment à évaluer la toxicité des résidus pour l'Homme à court, moyen ou long terme. Ces études scientifiques permettent de déterminer une dose journalière admissible (DJA) ou tolérable (DJT), qui correspond à la dose maximale de résidus pouvant être ingérée quotidiennement par un consommateur, sans danger pour sa santé, y compris à long terme. Dans un deuxième temps, à partir de la DJA d'une substance chimique, la gestion du risque consiste à fixer les limites maximales de résidus (LMR) de cette substance dans les différentes denrées alimentaires. Le but est que la DJA ne soit jamais atteinte, même pour un fort consommateur de certains groupes d'aliments.

Lorsqu'un médicament vétérinaire est utilisé pour soigner un animal de bouche rive malade, le respect obligatoire d'un délai, appelé délai ou temps d'attente, entre la dernière administration du médicament à l'animal et l'abattage de celui-ci, permet de s'assurer que les résidus pouvant être présents dans la viande ou les abats au moment de l'abattage seront tous jours en quantités inférieures aux limites maximales autorisées.

Selon la définition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), est considérée comme résidu ou contaminant "toute substance chimique quelconque qui persiste dans un milieu donné, en quantité généralement très faible (de l'ordre du ppb : partie par billion, ou encore par milliard, soit par exemple $1\mu\text{g/kg}$), après qu'elle-même ou d'autres composés lui donnant naissance aient été introduits, volontairement ou non, dans le dit milieu, et dont la présence est de ce fait qualitativement anormale".

Un résidu provient de l'administration intentionnelle d'une substance à un animal, par exemple dans le cadre d'un traitement médicamenteux ou d'un soin. Dans les viandes, il peut donc s'agir de traces d'un médicament vétérinaire ou d'un additif utilisé dans l'alimentation des animaux. Les risques résultant de l'usage intentionnel de produits autorisés sont connus.

De chacun de ces produits et ils sont facilement maîtrisés par un usage conforme à leur notice d'emploi (Afssa, 2005)

Un contaminant résulte de la présence non intentionnelle d'une substance dans un aliment. C'est la conséquence de la présence de cette substance dans l'environnement, soit à l'état naturel, soit à la suite d'une pollution continue ou accidentelle (métaux lourds, dioxines et PCB, voire

résidus de pesticides présents sur des végétaux aux quel si n'étaient pas destinés).

La maîtrise de la présence de ces différents contaminants dans les produits d'origine animale, et en particulier les viandes et les produits tripiers, passe essentiellement par une bonne surveillance de la qualité des aliments et de l'eau de boisson distribués aux animaux.

L'origine de l'exposition des consommateurs aux contaminations chimiques ou microbiologiques n'est pas un exercice trivial. Remonter des aliments aux modes de production, de transformation ou de préparation à l'origine des contaminations ne l'est pas non plus. Les contaminations microbiologiques des produits animaux incluent les bactéries, virus et parasites dont les animaux sont les principaux réservoirs. Ils se propagent par les contacts entre animaux au sein des troupeaux et par les interactions avec des animaux sauvages qui peuvent être des réservoirs de pathogènes. Les étapes de transformation et la préparation culinaire sont très sensibles aux dangers biologiques, lorsque les conditions d'hygiène sont insuffisantes ou les procédés inadéquats. Les contaminants chimiques concernent les éléments-traces métalliques, des polluants organiques persistants (POP) tels que dioxines, furanes et polychlorobiphényles (PCB, etc.), présents dans l'air, le sol ou l'eau ; des composés présents dans les aliments pour animaux d'élevage tels que des résidus de pesticides, mycotoxines, méthyl-mercure dans les farines provenant de poissons de mer. Ces contaminants s'accumulent le long de la chaîne alimentaire : l'animal ayant lui-même pu être contaminé par ce qu'il a mangé (dioxine, mycotoxines, etc.) ou par son milieu de vie (pollutions chimiques). Ils peuvent par ailleurs résulter de procédés de transformation, soit par l'ajout de certains additifs alimentaires, soit par la formation de composés néoformés au cours de la cuisson ou de la fumaison, soit par la migration d'éléments chimiques au contact de l'emballage. Les modes d'élevage, les procédés de transformation et les modes de consommation jouent donc un rôle important dans les voies de contamination possibles(Richard, 2020).

Exposition aux contaminants chimiques est une préoccupation importante de par le monde. La plupart des données toxicologiques actuellement disponibles concernent les effets des contaminants chimiques lorsqu'ils sont présents seuls. Cependant, les êtres humains et les animaux sont généralement exposés à de multiples composés toxiques pouvant avoir un impact sur la santé (Heyse et al., 2016). La contamination des denrées et/ou de l'environnement par plusieurs substances chimiques et la toxicité de ces mélanges de contaminants sont rarement abordées. Ces dernières années, des études de contamination et de toxicité combinée ont été

menées pour évaluer les effets de mélanges de contaminants alimentaires tels que des mycotoxines (Alassane-Kemi et al., 2017a ; Ruiz et al., 2011),in(Oswald et al., 2019)

CHAPITRE 03 :

**Évaluation des risques des mycotoxines
dans les viandes**

3. Évaluation des risques des mycotoxines dans les viandes

3.1 Identification de dangers (les mycotoxines)

3.1.1 Définition et généralités

Le terme « mycotoxine » a pour origine la combinaison des termes « mycose » qui signifie champignon en grecque et « toxique » qui signifie poison en latin (Jouan et al., 2009 ; Rai et al., 2012). Les mycotoxines sont des contaminants naturels, définies comme étant des métabolites secondaires toxiques, elles sont produites par une large gamme d'espèces de champignons filamenteux, principalement ceux appartenant aux genres *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria* et *Claviceps* (Marin et al., 2013). Ces métabolites sont universellement présents dans les aliments et les denrées alimentaires d'origine animale ou végétale, et retiennent aujourd'hui l'attention des milliers de chercheurs dans le monde entier, afin de mener des études sur leur origine, toxicité, voie de biosynthèse, et surtout sur les stratégies de contrôle de leur biosynthèse. La santé humaine et animale est gravement affectée non seulement par la présence de concentrations élevées de mycotoxines dans les aliments, mais aussi par la durée d'exposition, le type de mycotoxine et de mécanisme d'action, tout en prenant en compte le métabolisme de l'espèce concernée et son mécanisme de défense (Hussein et Brasel, 2001). Les mycotoxines ont été découvertes dans les années 1960 après la mort de 100 000 dindes en Angleterre suite à une infection due à une nécrose hépatique sévère (Bennett et Klich, 2003). Cette tragédie a été attribuée à la présence de concentrations trop élevées d'aflatoxines dans les arachides fournies à ces volailles (Medeiros et al., 2012).

A l'heure actuelle 300 mycotoxines ont été identifiées, mais seulement une vingtaine d'entre elles ont montré un profil toxicologique préoccupant pour l'homme et l'animal, dont six familles de mycotoxines fréquemment rencontrées dans les filières agro-alimentaires : l'aflatoxine, la pauline, l'ochratoxine, la fumonisine, les tricothécènes et la zéaralénone (Hendricks et al., 1982).in(mayssa arfaoui, 2019).

3.1.2 Voie de biosynthèse des mycotoxines

Du point de vue chimique, les mycotoxines sont des molécules de faible masse moléculaire (<1000 Daltons) (Bennett et Kirch, 2003). Ces mycotoxines sont issues de différentes voies métaboliques classées en 5 catégories, selon leur structure et leur précurseur : les polycétides

synthases (PKS), les terpènes cycliques (TC), les peptides cycliques non-ribosomiques (NRPS), les indoles alcaloïdes (DMATS) et les hybrides PKS/NRPS (Keller et al., 2005)

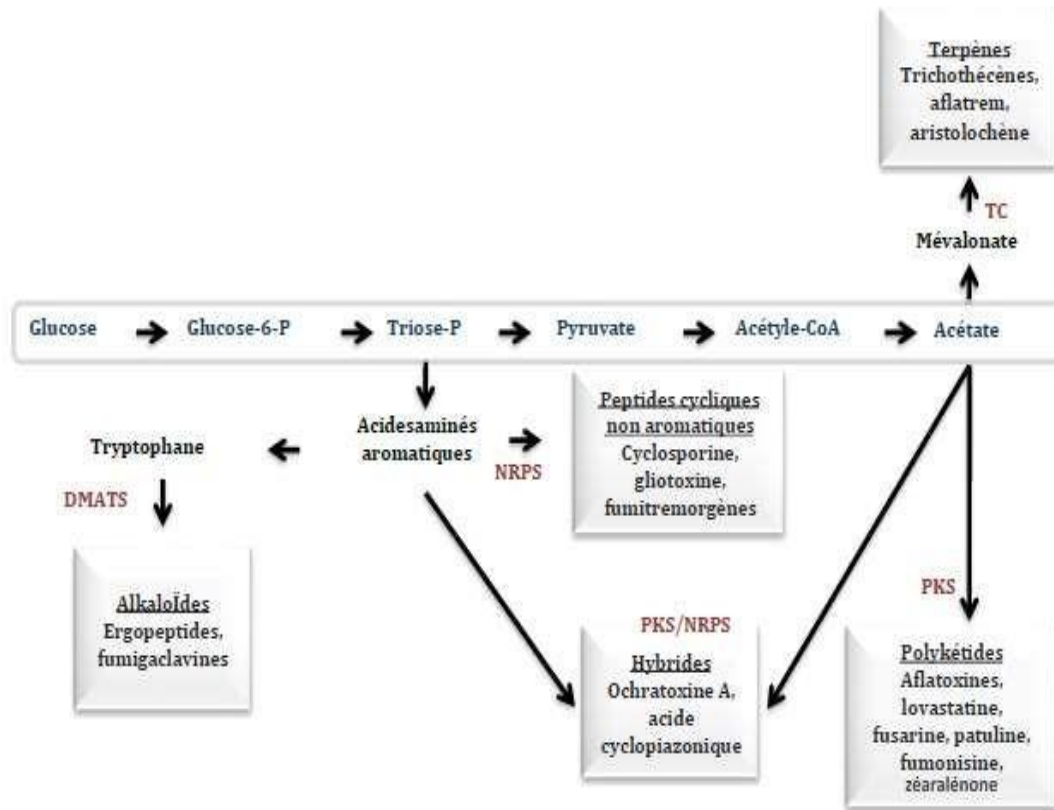


Figure 2 : Les différentes voies métaboliques des mycotoxines. NRPS : peptide synthétisé non ribosomiquement ; PKS : polycétide synthase ; TC : terpènes cyclasse ; DMATS : diméthyle allyle transférase (El Khoury, 2017).

La biosynthèse des métabolites secondaires fongiques commence par un précurseur, le triose P ou l'acétate, en fonction de la nature du produit final. Le triose-P aboutit à la formation des acides aminés aromatiques qui sont la base des peptides cycliques tels que la cyclosporine (métabolite secondaire utilisé dans le domaine de la médecine), la gliotoxine et la fumitremorgène (deux mycotoxines produites par *A. fumigatus*) (Boudrac, 2002 ; Gardiner et Hewlett, 2005). Les acides aminés aromatiques sont eux même des précurseurs du tryptophane, qui en présence de l'enzyme diméthyle allyle transférase sera transformé en alcaloïdes (ergopeptides et fumigaclavines) généralement produits par des champignons appartenant au genre *Claviceps*. L'acétate, le deuxième précurseur de la production des métabolites secondaires fongiques, conduit à la formation du mévalonate des polycétides. En présence de l'enzyme terpène cyclasse, le mévalonate donne des terpènes (trichothécènes, aflatrem et

aristoloché). Les polycétides, formés par l'intermédiaire des PKS, sont la base de plusieurs mycotoxines, telles que l'aflatoxine, la fumarine, la zéaralénone, la patuline et la fumonisine (Yu et al., 2004 ; Gaffoorand Trail ; 2006 ; Puel et al., 2010). Ces dernières sont produites par des champignons appartenant aux genres *Aspergillus*, *Fusarium* et *Penicillium*. Quant à la formation de l'OTA et de l'acide cyclopiazonique, ces deux toxines exigent l'implication des polycétides et des acides aminés aromatiques. Ce type de mycotoxines est nommé « hybride » et nécessite le travail des deux types d'enzymes PKS et NRPS, afin de former la molécule finale (Gallo et al., 2014) in (mayssa arfaoui, 2019)

3.1.3 Occurrence et toxicité des mycotoxines

Une fois détectées dans les denrées alimentaires, les mycotoxines peuvent affecter la santé de l'homme ainsi que celle de l'animal. En effet, l'exposition aux mycotoxines se manifeste suite à la consommation des aliments contaminés par voie directe, par inhalation/ingestion des mois issues/ou par des mycotoxines dépassant les seuils autorisés, ou par voie indirecte, suite à la consommation des produits dérivés des animaux contaminés, notamment la viande, le lait et les œufs, contenant des mycotoxines ingérées par ces animaux.

Les syndromes causés suite à une ingestion ou une inhalation de mycotoxines par l'homme ou l'animal, sont appelés des « myc toxiques » (AFSSA, 2009). Une des myc toxiques les plus importantes est « l'ergotisme », définie comme étant le résultat d'un empoisonnement suite à l'ingestion à long terme d'alcaloïde issus de l'ergotduseigle (*Claviceps purpurea*), un champignon qui infecte les seigles et d'autres céréales. L'ergotisme connu depuis les années 1750 sous le nom de « Feu de Saint Antoine », est devenu épidémique en Europe centrale durant le Moyen Age. Un autre exemple de myc toxique est l'alucite toxique alimentaire (ATA), une maladie historique qui a causé la mort de milliers de Russes en 1940 en provoquant de graves fièvres, des saignements de la peau, du nez et des gencives, ainsi que des nécroses et des répressions du système immunitaire avec une mortalité arrivant jusqu'à 80% (Nelson et al., 1994). Plus tard, dans les années 1960, l'aflatoxine a été découverte suite à la mort de 100 000 dindes en Europe (Bennett et Kirch, 2003). Le Tableau 1 résume les principales mycotoxines, leurs effets sur la santé, ainsi que les denrées et les commodités qu'elles contaminent.

Les maladies aiguës et les maladies chroniques causées par ces mycotoxines dépendent de leurs concentrations et surtout du degré de toxicité propre à chaque mycotoxine. Chez les animaux, les maladies aiguës sont celles reliées à l'endommagement des reins et du foie, aux attaques du système nerveux central, ainsi qu'aux maladies de la peau et du système hormonal. (mayssa arfaoui, 2019)

Tableau 1: Les principales mycotoxines ainsi que leurs effets possibles sur la santé de l'homme et leur occurrence dans les aliments les denrées alimentaires (CAST, 2003; AFSSA, 2009). in (mayssa arfaoui, 2019)

Mycotoxins	Effet possible sur la santé humaine	Decrees alimentaria's
Aflatoxine {Lun. <i>et al.</i> , 1999 ; Leong <i>et al</i> 2010)	Maladies reliées au foie (hépatotoxique, hépatocarcérogène), effets cancérigènes et tératogéniques, hémorragies (tractus intestinal, rénal), répressions immunitaires	Arachides, noix, céréales (maïs), lait, épices
Fumonisines (Chands Li, 1994 ; Eddington <i>et al.</i> , 1995) Trichothecenes (Arunachalam and Doohan, 2013; Peterson, 1995)	Œdèmes pulmonaires, néphron- et hépatotoxique, répressions immunitaires) Dérèglements digestifs (vomissements, diarrhées), perte de masse, hémorragies (estomac, cœur, intestin, poumons, vessie), lésions orales, dermatite, infertilité, dégénérescence de la moelle osseuse, répressions immunitaires Œstrogéniques, œdème De la vulve, prolapsus du vagin, élargissement de l'utérus, atrophie	Maïs Céréales (blé, orge) Maïs, blé

Zearalenone (Maragos, 2010; Zinedine <i>etal.</i> ,2007)	des testicules, atrophie de suaires, infertilité, avortement	
Ergots alcaloïdes (Bacon <i>etal.</i> ,1986 ; Alderman <i>et al.</i> ,1998] Pauline (Cano-Sancho <i>et al.</i> , 2009 ; Mahmoudabad., 2002) Ochratoxins (Haussler and Bangle, 2015; Studer-Rohr <i>etal.</i> ,1995)	Gangrènes, hallucinations, convulsions Muta géniques, génotoxiques, cardiogéniques Néphrotomies, car endogamies, répression immunités	Seigle Fruit (pommes, Poiros) Céréales (blé, maïs), vin, raisin, jus de raisin

Cependant, les maladies chroniques se manifestant principalement par une cytotoxicité, génotoxicité(principalementcauséeparl'AFB1), immunotoxicité et une mutagénicité, présentent de véritables soucis sur la santé de l'homme. Ces maladies chroniques sont dues à une consommation régulière journalière et/ou d'une quantité mineure de mycotoxine pendant une longue période, causant avec le temps, l'apparition de troubles de façon insidieuse (Bryden,2007). L'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (CIRC)a classifié ces dernière sennes Groupes, selon le degré de cancérogénicité de chacune, afin de mieux évaluer les risques de chaque mycotoxine (IARC, 1993). C'est ainsi que l'aflatoxine B1 (AFB1) a été classifiée comme étant un agent cancérigène pour l'homme : Groupe 1 (Boer mans and Leung, 2007). L'OTA constitue le Groupe 2B regroupant les agents « potentiellement cancérogènes

pour l'homme ». La pauline et la zéaralénone, sont classées en Groupe 3 : non cancérigènes pour l'homme. (mayssa arfaoui, 2019)

3.1.4 Principales mycotoxines l'origine d'intoxications alimentaires

3.1.4.1 Les aflatoxines

1. Généralité

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

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

Le groupe des aflatoxines est le plus connu et le plus réglementé. Elles ont été isolées et caractérisées après la mort de plus de 100 000 dindonneaux (maladie du dindon X) qui ont été exposés à la consommation d'une farine d'arachides contaminée par des moisissures. Elles ont également provoqué des intoxications mortelles massives chez les animaux de ferme tels les truies, canetons, porcs et les bovins. Les aflatoxines sont généralement produites dans des conditions de post-récolte caractérisées par un climat chaud et humide notamment les pays d'Afrique, d'Asie du Sud, et d'Amérique du Sud.

Du point de vue mycologique, il existe de grandes différences qualitatives et quantitatives dans les capacités toxino-gènes des différentes souches au sein de chaque espèce AF la toxinique. Par exemple, environ la moitié seulement des souches d'*Aspergillus flavus* produisent des aflatoxines, pouvant ainsi en produire de plus de $10^6 \mu\text{g/kg}$. (Rkiba zineb, 2020)

2. Structure et propriétés physico-chimiques de l'aflatoxine :

Les aflatoxines constituent un groupe de 18 composés structurellement proches, qui présenteront des propriétés de composés polycycliques, neutres et lipophiles. Elles sont des dérivés de difuara no coumarine synthétisées par une voie polycétide (un assemblage d'une coumarine et de 3 furannes). Elles se caractérisent par un faible poids moléculaire, elles sont très peu solubles dans l'eau, insolubles dans les solvants non polaires et très solubles dans les solvants moyennement polaires comme le chloroforme et le méthanol, elles sont assez facilement extraites.

Les principales aflatoxines sont l'aflatoxine B₁ (AFB₁), la première mise en évidence, l'aflatoxine B₂ (AFB₂), l'aflatoxine G₁ (AFG₁), l'aflatoxine G₂ (AFG₂), et l'aflatoxine M₁ (AFM₁), cette dernière est le métabolite de l'aflatoxine B₁. Sous lumière ultra-violette (UV longs), les composés sont fluorescents, en bleu pour les AFB "blue" et en vert pour les AFG "green". Par contre l'AFM₁ émet une fluorescence bleue violée. Le composé «M₁ », communément appelé « Milk Aflatoxine 1 », et donc est un métabolite retrouvé dans le lait des mammières dont le régime était contaminé par l'aflatoxine B₁. Enfin, les aflatoxines numérotées « 2 » sont des isomères structuraux manquant d'une double liaison par rapport à la molécule numérotée « 1 » respectivement (figure1). Les quatre aflatoxines principales sont appelées ainsi, en fonction de leur fluorescence sous lumière ultraviolette et également selon leur mobilité chromatographique relative lors de la chromatographie en couche mince.

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

L'AFB₁ est un composé thermorésistant et stable même à des températures de 250°C pendant 30 minutes à l'état cristallisé. Le cycle lactone semble être responsable en majorité de la toxicité de cette mycotoxine.

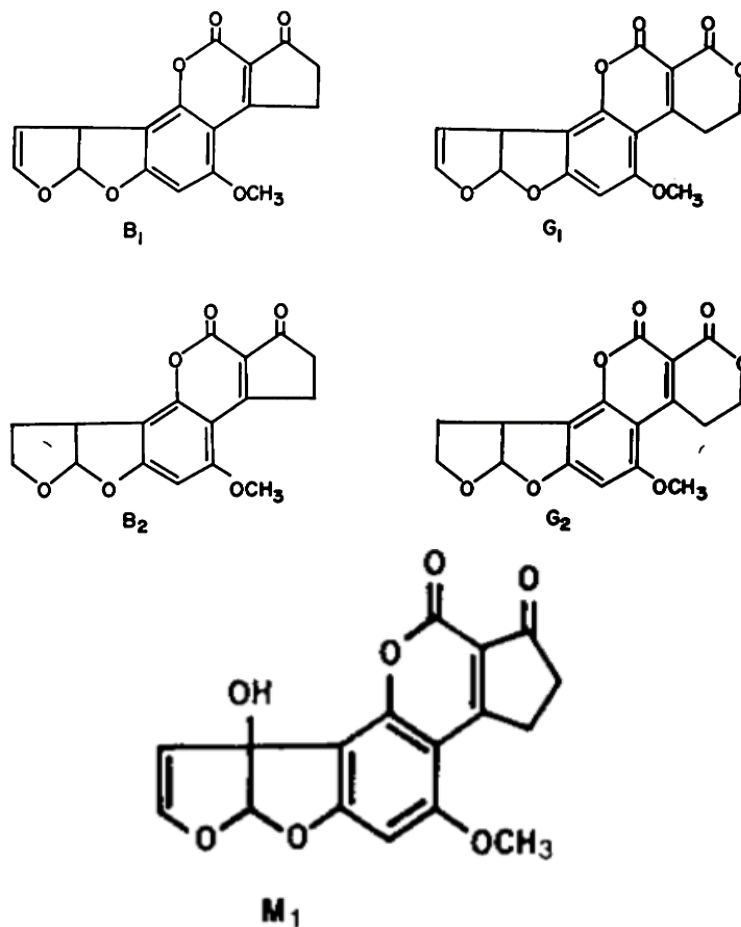


Figure 3 : Structures de quelques aflatoxines(Rkiba zineb, 2020)

3. Mécanisme d'action :

Les données sur l'aflatoxine en tant que cancérigène chez l'homme ont beaucoup plus accablantes que celles l'impliquant dans des toxicités aiguës pour l'homme, en raison de son métabolisme dans le foie en un époxyde réactif de 8,9-époxyde qui est capable de se lier à la fois à l'ADN, l'ARN et aux protéines. Ce métabolite a une affinité très marquée pour l'ADN avec lequel il forme des adduits préférentiellement à la position N7 des guanines. L'AFB1 est époxyde soit en dérivé exo, soit en dérivé en do, mais seule la forme exo se fixe sur la guanine pour produire un adduit. Il a été signalé que le produit d'addition d'époxyde est à l'origine des mutations, entraînant essentiellement de transversions de guanine en thymine du gène p53 suppresseur des tumeurs, provoquant une mutation faux-sens qui inactive le produit protéique du gène (figure 3). En outre, les aflatoxines peuvent activer les pro-oncogènes-Mystic-HA-ras.

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

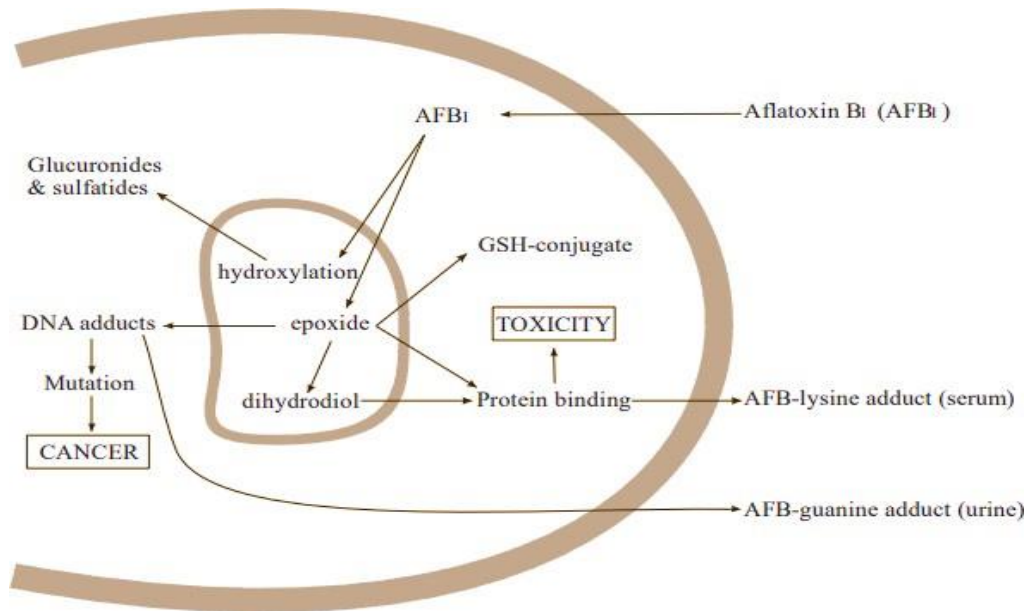


Figure 4 : Mécanisme de toxicité de l'AFB1. (Gallagher E. 1994) in (Rkiba zineb, 2020)

4. Propriétés toxicologiques et effets sur la santé :

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

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

Les maladies causées par la consommation d'aflatoxines sont désignées par aflatoxicose. Une aflatoxicose aiguë entraîne la mort et l'aflatoxicose chronique entraîne le cancer, une suppression immunitaire et d'autres conditions pathologiques « lentes ». L'hépatotoxicité est la

caractéristique majeure de l'aflatoxine B1. Il existe des différences substantielles dans la sensibilité des espèces. Autrement dit, au sein d'une espèce donnée, l'ampleur de la réponse est influencée par l'âge, le sexe, le poids, le régime alimentaire, l'exposition à des agents infectieux et la présence d'autres mycotoxines et de substances pharmacologiquement actives.

a. Toxicité aiguë.

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

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

b. Toxicité chronique.

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

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

Il est à noter que l'effet cumulatif de faibles doses d'aflatoxines ingérées quotidiennement semble provoquer des lésions encore plus graves que celles décrites lors d'une administration massive. Et comme tout phénomène de cancérisation, le temps de latence est important (1 an pour le rat, 5 à 10 ans pour le singe). (Rkiba Zineb, 2020)

5. Génotoxicité :

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

La génotoxicité des aflatoxines diffère entre les espèces en raison de la proportion variable d'AFB1 métabolisée en 8,9- époxyde qui est hautement réactif par rapport aux AFM1 et AFQ1. L'AFB1-époxyde a une durée de vie courte. La liaison de l'AFB1 à une protéine destinée au noyau augmenterait l'absorption et l'activation de la toxine, endommagerait l'ADN et augmenterait le risque de cancer. Les mutations les plus étudiées intéressent le gène de suppression tumorale p53 et l'oncogène ras. L'AFG1 induit des altérations chromosomiques et est mutagène chez la bactérie. Les données expérimentales sur la mutagénicité et la génotoxicité de l'AFG2 sont quasi inexistantes. L'AFM1 est un agent génotoxique. (Rkiba Zineb, 2020)

6. Hépatotoxicité et pouvoir cancérigène :

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

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

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

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

7. Immunotoxicité :

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

Il paraît que les effets immuns toxiques de l'AFB1 sont dus à l'altération de la synthèse d'acides nucléiques et de protéines avec diminution de la prolifération, de la maturation cellulaire et de la production des cytokines.

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

Dans l'ensemble, les études chez l'homme et chez l'animal montrent qu'en général, l'AFB1 a la capacité de réduire les fonctions du système immunitaire, bien que des doses plus élevées d'AFB1 aient montré des effets stimulants chez certains modèles animaux.(Rkiba zineb, 2020).

8. Autres effets :

Chez l'homme, cette toxine est associée au cancer du foie, en particulier dans les pays du tiers monde, où la mal nutrition est un problème répandu. En effet, il a été démontré qu'il existe une corrélation positive entre l'aflatoxine et les cas de mal nutrition des enfants.

Le syndrome de Reye et le Kwashiorkor sont considérés comme des formes pédiatriques d'aflatoxicose (affection infantile liée à la malnutrition) dans de nombreux pays africains. Les enfants atteints de kwashiorkor ou de kwashiorkor marasme que présentent des taux élevés de biomarqueurs de l'AFB1 par rapport à ceux en meilleure santé. Les besoins en protéines sont plus élevés chez les enfants qu'ont un taux d'aflatoxine élevé dans le sang, d'où cette corrélation positive entre le taux d'aflatoxine et l'apport en protéines. La consommation d'aliments contaminés conduit à la réduction de croissance chez les enfants.

De plus, l'AFB1 peut affecter l'absorption des nutriments par une toxicité intestinale. Des preuves d'entéropathie ont été plusieurs fois démontrées dans des modèles expérimentaux présentant des altérations de la densité intestinale. (Rkiba zineb, 2020)

3.1.4.2 L'ochratoxine A.

1. Généralité

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

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

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

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

2. Structure et propriétés physico-chimiques de l'OTA :

L'ochratoxine est une mycotoxine qui se présente sous forme de métabolites secondaires A, B et C, mais l'ochratoxine A est la plus fréquemment rencontrée (figure 5).

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

L'ochratoxine A pure est un solide blanc cristallisé, de masse moléculaire de 403,8 g/mol. Elle est un acide organique faible avec un pKa de 7,1. À pH acide ou neutre, elle est soluble dans les solvants organiques polaires et très peu soluble dans l'eau. À pH alcalin, elle devient soluble et stable en solution aqueuse. Elle présente un maximum d'absorption à 333 nm, et sous excitation à 340 nm, elle est fluorescente, avec un maximum d'émission à 428 nm sous sa forme non ionisée et à 467 nm sous sa forme ionisée. L'OTA est stable au stockage, en raison de sa structure et résiste bien aux procédés de transformation industrielle. La production de l'ochratoxine ne peut se produire que lorsque l'Aw est supérieur à 0,85. (Rkiba Zineb, 2020)

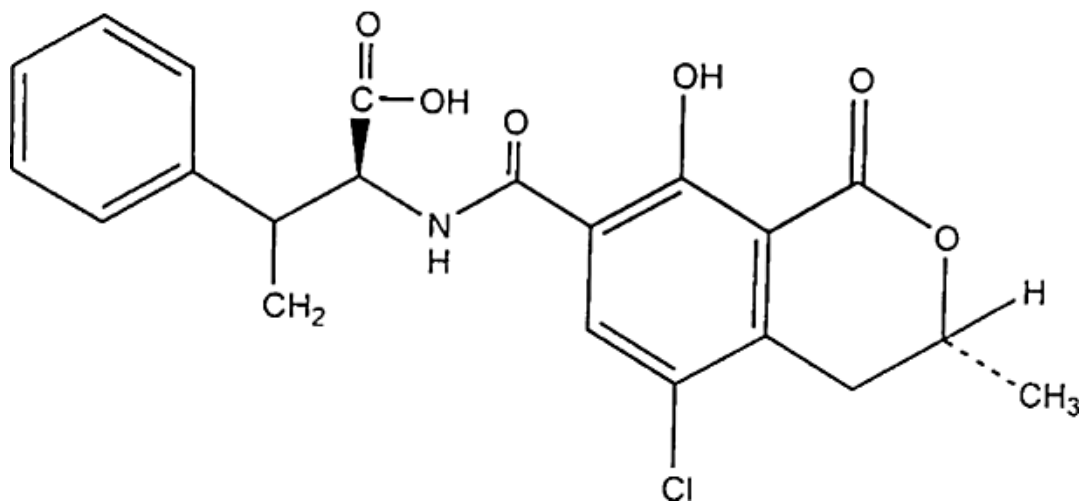


Figure 5: Structure chimique de l'ochratoxine A.(Bennett JW et al 2003)

3. Mécanisme d'action de l'OTA.

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

L'ochratoxine A perturbe la physiologie cellulaire de multiples façons, mais il semble que les principaux effets soient associés aux enzymes participant au métabolisme de la phénylalanine, principalement en inhibant l'enzyme impliquée dans la synthèse du complexe phénylalanine-ARNt.

Tableau 2: Différents effets de l'OTA sur le tube proximal et le tube collecteur (Gekle et al., 1998).

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

De plus, elle inhibe la production d'ATP mitochondrial, stimule la peroxydation des lipides, elle impact la synthèse des protéines, et entraîne la détoxification par les peptidases. L'OTA a plusieurs sites d'action tout au long du néphron (tableau 2).(Rkiba Zineb, 2020)

4. Propriétés toxicologiques et effets sur la santé

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

L'ochratoxine A est connue pour sa né photoexcite chez toutes les espèces animales étudiées à ce jour. De plus, cette toxine est dotée d'un pouvoir tératogène et carcinogène puissant, elle est également immune atoxique, neuro toxique, et hépatotoxique.

-Toxicité aiguë :

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

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

- Toxicité chronique :

Une exposition prolongée à l'OTA entraîne une réduction du débit sanguin et par conséquent une diminution de la filtration glomérulaire. Le tubule proximal est également affecté, ce qui entraîne une glycosurie et une enzymurie. En complément des lésions rénales, des anomalies histologiques cardiaques et hépatiques, des anomalies de la coagulation, des lésions gastro-intestinales et d'autres signes ont été observés dans différentes espèces animales. Chez les animaux atteints de néphropathie, les reins deviennent pâles et augmentent considérablement de taille. (Rkiba Zineb, 2020)

5. Néphrotoxicité :

Le rein est le principal organe cible. L'OTA est soupçonnée d'être la principale agent responsable de la Néphropathie Endémique des Balkans humains (BEN) et des tumeurs associées aux voies urinaires. Des similitudes frappantes entre la néphropathie porcine induite par l'OTA chez le porc et le BEN chez l'homme ont été observées. Elle serait également mise en cause dans la néphropathie Tunisienne (TCIN) affectant la population en Tunisie.

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

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

Dans une étude bulgare, la contamination des aliments par l'ochratoxine et la présence d'ochratoxine dans le sérum humain étaient plus fréquentes dans les familles atteintes de néphropathie balkanique endémique et de tumeurs des voies urinaires que dans les familles non touchées. (Rkiba Zineb, 2020).

6. Cancérogénicité :

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

L'OTA est cancérigène chez les rongeurs et induit des tumeurs du foie, du rein, de la vessie, mammaires et testiculaires. Toutefois, les lésions tumorales retrouvées au niveau rénal sont prédominantes. Une hypothèse énonce que l'OTA causerait des dommages oxydatifs à l'ADN, entraînant une mutagenèse et une carcinogenèse potentielle. (Rkiba Zineb, 2020).

7. Immunotoxicité :

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

Il a été signalé que l'OTA affectent également la fonction immunitaire au niveau de la synthèse des anticorps et de l'activité des cellules NK (Natural Killer). Par ailleurs, elle semble exercer un effet immuno-stimulateur par l'induction des cytokines (médiateurs pro-inflammatoires) telles que le TNF α (facteur de nécrose de tumeur) hépatique. (Rkiba Zineb, 2020)

8. Embryotoxique et tératogénicité :

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

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

3.1.4.3 Zéaralénone

1. Généralité :

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

La zéara Leone anciennement connue sous le nom de la toxine F-2, a été découverte occasionnellement dans les années cinquante alors que des chercheurs essayaient d'aboutir à des molécules anabolisantes à partir de micro-organismes. Par ailleurs, il a été montré qu'*Aspergillus coryza*, *A. parasitiques* et *A. versicolore* pouvaient également synthétiser la toxine dans des grains de blé, dans des conditions d'humidité être élevées (74%).

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

2. Structure et propriétés physico-chimiques de la zéaralénone :

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

La structure chimique de la ZEN, illustrée sur la [figure 6] , présente une similitude structurelle à celle des œstrogènes naturels tels que le 17 β -estradiol et, de ce fait, elle peut se lier aux récepteurs des œstrogènes, perturbant ainsi l'équilibre hormonal et conduisant à de nombreuses maladies du système reproducteur.(Rkiba zineb, 2020)

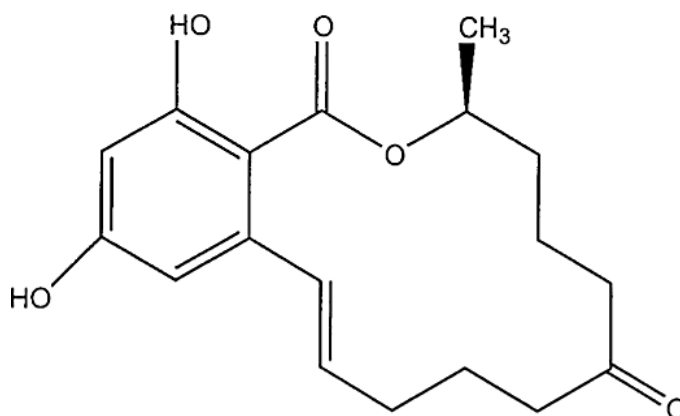


Figure 6: Zéaralénone. (Bennett JW et al 2003)

3. Devenir et mécanisme d'action :

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

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

- Activité œstrogénique :

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

Après pénétration dans la cellule, la ZEN se lie aux récepteurs aux œstrogènes cytosoliques (ESR1 et ESR2). Le complexe ZEN-Récepteur ainsi formé est transféré dans le noyau et se fixe

à des éléments de réponse aux œstrogènes de gènes cibles (ERE), modulant leur expression et provoquant l'apparition d'effets endocriniens (figure 7)

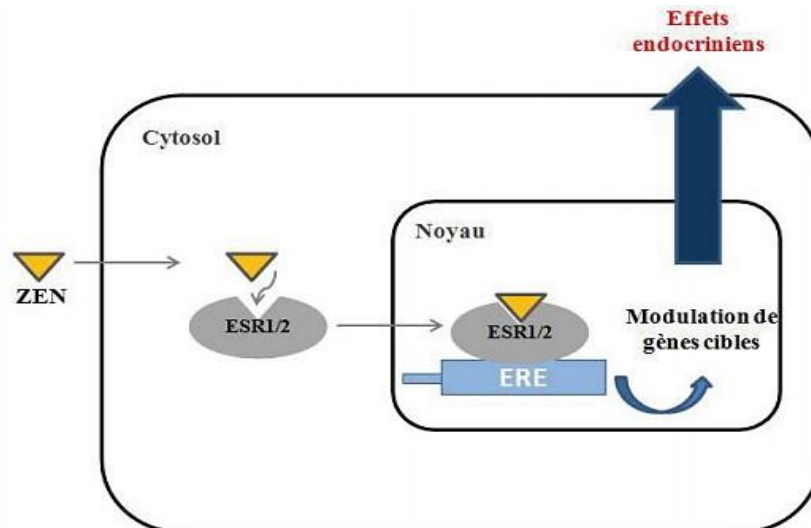


Figure 7: mécanisme d'action de la zéaralénone. (Koraichi F.2012)

Stress oxydant et mort cellulaire.

Des études montrent que la ZEN est capable d'induire un stress oxydant qui semble jouer un rôle majeur dans la cytotoxicité provoquée par cette toxine. La ZEN et ses métabolites réduisent, *in vitro*, une perturbation du cycle cellulaire, une inhibition de la synthèse des protéines et de l'ADN ainsi qu'une augmentation du malondialdéhyde (MDA) qui est un marqueur du stress oxydant. (Rkiba Zineb, 2020)

4. Cancérogénicité.

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

5. Immunotoxicité.

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

6. Effets sur les fonctions de reproduction.

La zéaralénone ainsi que ses métabolites présentent un effet œstrogénique associé à leur similarité structurale avec l'hormone sexuelle humaine 17 β -estradiol, et a donc également une

affinité et un effet similaire aux récepteurs des œstrogènes, ce qui entraîne des problèmes de fertilité chez l'homme et le bétail (Conseil nordique des ministres 1998).

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

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

Chez l'homme, quelques études suggèrent une relation entre l'exposition à la ZEN et l'apparition d'une puberté précoce chez les jeunes filles et d'adénocarcinomes endométriaux chez les femmes. (Rkiba Zineb, 2020).

3.1.4.4 Les trichothécènes :

Généralité :

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

Des cas d'Aléucie Toxique Alimentaire (ATA), leucopénie, thrombopénie et anémie sévère avec aplasie, ont été observés en ex-URSS au milieu du XX^e siècle.

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

- Structure et propriétés physiques et chimiques :

Les trichothécènes appartiennent à la famille des sesquiterpénols formés exclusivement d'atomes de carbone, d'hydrogène et d'oxygène. Ces composés sont constitués de trois

cycles accolés : un cyclopentane, un Ox cyclohexane et un cyclohexane (figure 8). Ce squelette tricyclique est nommé « trichothécane ». Tous les trichothécènes naturels disposent d'une double liaison en C9-C10 ainsi qu'un groupement époxy en C12-C13.

Les trichothécènes sont produites à partir du mévalonate [42]. Plus de 100 trichothécènes sont connues ; le dés oxynivalénol (DON) et le nivalénol (NIV) sont deux des trichothécènes avec des structures chimiques très similaires. (Rkiba zineb, 2020)

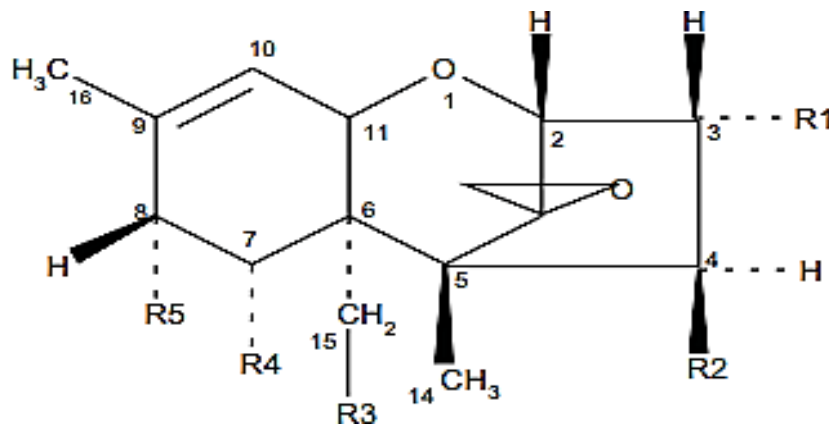


Figure 8: Structure générale semi développée des trichothécènes. (Organization WH 1990)

- Mécanisme d'action :

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

Les TCT inhibent la synthèse d'ARN et d'ADN, le système mitochondrial de transport de sélectrons, le transport et les fonctions membranaires. Les trichothécènes macrocycliques sont les plus cytotoxiques de la famille des TCT. Ce sont également des activateurs de différentes kinases par le biais d'un mécanisme appelé « le stress ribot oxique ». Ils peuvent augmenter les concentrations des cytokines pro-inflammatoires ainsi que déclencher l'apoptose.

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

Propriétés toxicologiques et effets sur la santé

Les principales pathologies humaines connues dues à l'exposition aux trichothécènes sont l'Aleucie Toxique Alimentaire (ATA) décrite en Russie et la Stachybotryotoxicose en Europe. La « Moldy Corn Toxicoses » en Amérique du Nord et la « Red Mold Disease » ou « Akakabibyo disease » en Asie du Sud-Est induisent les mêmes symptômes que les deux maladies précédentes. Ces symptômes sont caractérisés principalement par des troubles hématologiques : thrombocytopénie, perturbation de l'hémostase, leucopénie et agranulocytose.

Les trichothécènes sont des agents cytotoxiques puissants. Ils peuvent avoir des effets immunotoxiques, hépatotoxiques et des effets toxiques (hémorragies, thrombocytopénie, leucopénie), et sont également irritants pour la peau et peuvent causer des rougeurs à faibles doses. (Rkiba zineb, 2020)

3.1.4.5 Les fumonisines.

Généralité :

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

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

Structure et propriétés physico-chimiques.

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

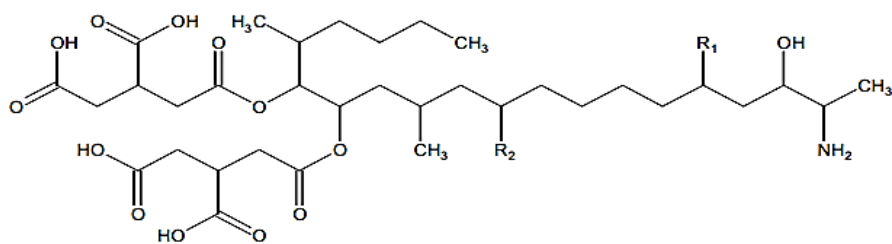


Figure 9: Structures chimiques des fumonisines.(Afssa, 2009)

Mécanisme d'action :

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

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

La FB₁ est phytotoxique, elle perturbe la biosynthèse des sphingolipides chez les plantes, endommage les membranes cellulaires et réduit la synthèse de la chlorophylle.(Rkiba Zineb, 2020)

Propriétés toxicologiques et effets sur la santé :

Le principal problème de la fumonisine B₁ réside dans la contamination des aliments des têtes de bétail. Chez ces derniers, la FB₁ provoque des affections variées ; deux formes d'évolution mortelle étant plus spécifiquement caractérisées : la leuco-encéphalomalacie et l'œdème pulmonaire porcine. Chez le rat, elle est hépatocarcinogène. Et chez l'homme, elle contribue à la survenue de cancers de l'œsophage et à la formation de plaques d'athérosclérose.

a. Cancérogénicité

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

b. Immun modulation

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

c. Autres effets

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

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

3.1.4.6 La patuline :**1) Généralité :**

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

Elle a été également isolée de plusieurs espèces appartenant à *Aspergillus*, *Byssosclamyces*, *Paecilomyces*. C'est la mycotoxine la plus répandue dans les pommes abîmées et stockées, ainsi que dans les produits dérivés tels que les jus, le cidre, les compotes et autres aliments destinés

aux jeunes enfants. Elle est également retrouvée dans les bananes, pêches, jus de raisin, mais en faible taux.

2) Structure et propriétés physiques et chimiques :

La patuline est un métabolite polycétide. Elle est connue sous une grande diversité de noms (expansine, clavacine, claviforme, clavacine). Ils 'agit d'une la ctonehétérocycli qu'insaturée comme illustré dans la[figure10], de poids moléculaire 154 g/mol.

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

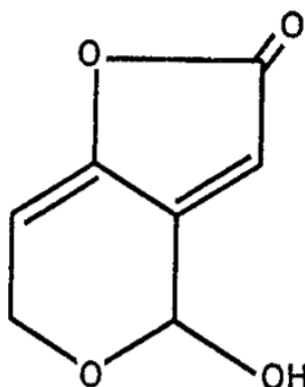


Figure 10 :La patuline.(Rkiba zineb, 2020)

3) Mécanisme d'action et propriété toxicologiques.

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

La patuline présente des propriétés mutagènes, tératogènes, neurotoxiques, immunotoxiques et cytotoxiques. Concernant le caractère cancérogène de la patuline, le Centre international

de recherche sur le cancer (CIRC), a classé cette toxine dans le groupe 3, où figurent les produits pour lesquels il est impossible de se prononcer quant à la cancérogénicité pour l'homme.

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

Quant à l'immunotoxicité de la patuline, elle est réduite par l'altération de la réponse immunitaire de l'hôte. De nombreuses études *in vitro* ont démontré que la patuline inhibe plusieurs fonctions des macrophages dont la synthèse des protéines, altère la fonction membranaire, diminue la production de radicaux oxygénés, la fusion phagosome-lysosome et l'activité des lysosomes. (Rkiba Zineb, 2020)

3.1.4.7 Autres mycotoxines.

À côté de ces mycotoxines citées, plusieurs autres mycotoxines sont importantes sans qu'elles soient considérablement répandues. Le tableau 3 illustre ces mycotoxines ainsi que les moisissures qui les produisent.

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

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

Les toxines jaunes du riz (citrine, citréoviridine, lutékyrine, rugulosine, rubroskyrine et composés apparentés) auraient aggravé le Shoshin-kakke, une forme particulièrement maligne de bériberi observée au Japon au début du 20^{ème} siècle.

D'autres mycotoxines dites thermogéniques, c'est-à-dire qu'elles sont capables de provoquer des symptômes neurologiques qui vont de tremblements à des crises d'épilepsie pouvant conduire à la mort. Elles comprennent les pénitremes, les janthitremes, les lolitremes, les aflatrems, la paxilline, la paspaline, la paspalicine, la paspalinine et les paspalatremes A et B.

Tableau 3: mycotoxines et moisissures productrices associées ayant des impacts ponctuels sur la santé humaine et la santé animale. (Afssa, 2009)

	Mycotoxins	Principales moisissures Productrices
Mycotoxines pouvant être retrouvées dans la denrée alimentaire et l'aliment Pour animaux	-Toxines de <i>Claviceps</i> (dit ergot de seigle) - Citrinine - Toxines d' <i>Alternaria</i> - Acide cyclopiazonique -Toxines trémogènes produites par <i>Penicillium</i> et <i>Aspergillus</i>	- <i>Claviceps purpurea</i> , <i>C. paspali</i> , <i>C. A fricana</i> - <i>Aspergillus terreus</i> , <i>A. carneus</i> , <i>A. niveus</i> <i>Penicillium verrucosum</i> , <i>P. citrinum</i> , <i>P. expansum</i> - <i>Alternaria alternata</i> , <i>Alternaria solani</i> - <i>Aspergillus flavus</i> , <i>A. versicolor</i> , <i>A. tamaris</i> <i>Penicillium</i> dont <i>P. camemberti</i> et <i>P. cyclopium</i> - <i>Penicillium Roquefort</i> , <i>P. crustosum</i> , <i>P. puberulum</i> <i>Aspergillus clavatus</i> , <i>A. fumigatus</i>
Mycotoxines principalement retrouvées en alimentation Animale	Sporidies Toxines de <i>Stachybotrys</i> Toxines d'endophytes Phomopsines	<i>Pithomyces chartarum</i> <i>Stachybotrys chartarum</i> <i>Neotyphodium coenophialum</i> , <i>N. lolii</i> <i>Phomopsis leptostrumiformis</i>

3.2 Caractérisation des dangers :

Les mycotoxines sont des produits du métabolisme secondaire de moisissures pouvant se développer sur la plante au champ ou en cours de stockage et douées de potentialités toxiques à l'égard de l'Homme et des animaux. Plus de 300 métabolites secondaires ont été identifiés mais seule une trentaine possède de réelles propriétés toxiques préoccupantes. Deux groupes de champignons toxinogènes peuvent être distingués, ceux envahissant leur substrat et produisant la mycotoxine sur plantes au champ (*Alternaria*, *Fusarium*) et ceux produisant les toxines après récolte, lors du stockage (*Aspergillus*, *Penicillium*). Les mycotoxines se retrouvent à l'état de contaminants naturels de nombreuses denrées d'origine végétale, en particulier les céréales mais aussi les fruits, noix, amandes, grains, fourrages ainsi que les

aliments composés issus de ces filières. Du point de vue agroalimentaire et sanitaire les toxines considérées comme importantes sont les aflatoxines, les ochratoxines et la patuline produites par les *Aspergillus* et les *Penicillium*, les fumonisines, la zéaralénone et les trichothécènes, notamment le oxynivalénol et la toxine T-2 élaborés par les *Fusarium* (AFSSA 2006) La toxicité de ces contaminants peut être directe vis-à-vis des organismes consommant des denrées alimentaires contaminées. Les effets chroniques sont les plus redoutés en raison des habitudes alimentaires et du pouvoir de rémanence de ces toxines souvent résistantes aux températures et aux procédés technologiques mis en œuvre dans l'industrie alimentaire. La toxicité est variable, certaines toxines exerçant un pouvoir hépatotoxique voire cancérigène (aflatoxines), d'autres se révélant avoir un potentiel oestrogénique(zéaralénone), immun toxique (patuline, trichothécènes, fumonisines), néphrotoxique (ochratoxine A) ou neurotoxiques.(Galtier et al., 2008)

Les aliments pour animaux sont régulièrement soumis à la contamination de sources diverses. AFB1, Don, Zen, OTA et FB1 sont considérés comme les mycotoxines les plus importantes sur le plan économique en termes de prévalence et de leurs effets négatifs sur la performance des animaux). Les maladies causées par une exposition courte ou longue aux mycotoxines sont appelées mycotoxicoses. Les symptômes cliniques se substituent généralement lors de l'élimination des aliments contaminés. En général, les petits organismes sont plus sensibles à l'intoxication de la mycotoxine. La volaille, les cochons et les vertébrés aquatiques sont très sensibles aux mycotoxines. En raison de leur consommation élevée de céréales, elles sont exposées à ces toxines et à la contamination chronique. Les ruminants ont cependant généralement été généralement plus résistants aux effets néfastes des mycotoxines, car le microbiote rumen est capable de dégrader les mycotoxines. D'autre part, lorsque les mycotoxines sont présentes simultanément, des effets interactifs peuvent être classés comme additifs, antagonistes ou synergiques. De nombreux rapports d'effets synergiques ou additifs principalement pour les AFS en association avec les FB, les trichoptères, les OTA ou les mélanges de diverses toxines de *Fusarium* ont été publiées des études montrent que des échantillons co-contaminés peuvent présenter des effets néfastes sur la santé, même avec des concentrations de toxines dans les limites réglementaires .L'impact économique des mycotoxines comprend la perte de vie humaines et animales ,une augmentation les couts des

soins de santé et des soins vétérinaires et réduit la production de bétail.(Vila-Donat et al., 2018)

3.2.1 Effets des mycotoxines sur les animaux

1. L'aflatoxine :

Les AF sont des molécules relativement hydrophiles produites par des champignons du genre *Aspergillus*. L'AFB1 est le cancérogène naturel le plus puissant classé naturellement par le CIRC en tant que groupe 1). C'est la seule mycotoxine avec un MPL établi dans les aliments en matière d'alimentation (Les animaux allaités nourris à l'AFB1 Les aliments contaminés produiront du lait contaminé par son dérivé mon hydroxylé AFM1, classé par le CIRC en tant que groupe 2B, éventuellement cancérigène aux humains (CIRC, 1993, 2002). La toxicité chronique est la plus forme commune de l'aflatoxicose et elle est causée par la consommation de quantités relativement faibles de ces composés toxiques sur une période prolongée. L'organe ciblé principal de la toxicité de l'AFB1 est le foie, où il peut être métabolisé dans différents métabolites (Les effets de l'exposition à long terme des niveaux AFS sont associés à la réduction du groupe de travail, de la diminution du lait ou de la production d'œufs, une sensibilité accrue des maladies, une efficacité réduite des aliments pour animaux, des tumeurs et une tératogénicité (tableau 1)). La volaille, le bétail et les porcs sont les espèces nationales de la plus grande préoccupation économique en termes d'aflatoxicose. Certaines espèces de poissons et d'oiseaux sont extrêmement sensibles à l'action toxique et cancérigène de l'AFB1 (Dans la volaille, une AFS / KG alimentaire de 2,5 mg a considérablement réduit la consommation d'aliments d'alimentation (FI) de 9 à 11%. Des réductions de GT de 30% de 30% chez les poulets suivant la consommation d'aliments contaminés à des niveaux de 0,03 mg AFB1 / kg d'alimentation, ont été observés. Dans les ruminants⁴⁵ Les ruminants sont des herbivores et leur ration alimentaire est constituée principalement de fourrages. Or, en raison de leur faible valeur marchande, les fourrages ont été très peu étudiés sur le plan de la contamination mycotoxique alors que les céréales ont fait l'objet de nombreux travaux. Les moisissures et leurs mycotoxines conduisent à une diminution de la valeur alimentaire des fourrages avec, pour conséquence, une réduction de la production et des troubles sanitaires des animaux (Le transfert des mycotoxines dans les produits animaux (lait et viande) peut aussi affecter leur qualité et présenter un risque pour l'Homme qui les consomme

45), les premiers effets ont été observés à des niveaux de 1 à 2 mg de 1 à 2 mg d'alimentation tels que l'ingestion d'alimentation inférieure et le rendement en lait chez les bovins, tandis que dans des cochons certaines mortalités et maladies du foie ont été observées dans un délai d'un mois après l'ingestion d'aliments contaminés à 0,8 Dans le poisson (Oréchromis Niloticus, Nil Tilapia), une réduction du taux de croissance a été observée avec des dommages hépatiques à des niveaux de 0,245 mg AFB1 / kg d'alimentation .La truite arc-en-ciel est considérée comme les espèces de poissons les plus sensibles à AFS.(Vila-Donat et al., 2018)

2. L'ochratoxine A :

OTA est une mycotoxine néphrotoxique qui provoque une toxicité rénale et possède des propriétés cancérigènes, tératogènes, immunologiques et éventuellement neurotoxiques. Cette toxine a été classée par le CIRC comme éventuel cancérigène humain (groupe 2b) (CIRC, 2002). Chez les animaux, il a été montré qu'après une consommation d'OTA prolongée, une néphropathie liée à la dégénérescence du tubule convolué de la fibrose interstitielle du néphron et de la rénale se produit, suivie d'une diminution de l'épaisseur du basal. Les ruminants semblent résistants à l'exposition à l'OTA. Dans les porcs, des épisodes d'ochratoxicose aiguë mentionnent des maladies rénales (néphropathie), tandis qu'en chronique d'ochratoxicose, les premiers signes réduisaient la consommation d'aliments et le groupe de travail au niveau de 1- 1,4 mg OTA / Dans la volaille, la néphropathie aurait été signalée du niveau de 2 mg d'OTA / kg d'alimentation et les premiers signes d'ochratoxicose chronique ont été remarqués à un niveau minimal de 0,5 mg d'OTA / kg d'alimentation dans la ponte H De plus, dans les effets indésirables de poisson-chat ont été observés à la concentration de 1,0 mg d'alimentation OTA / kg.(Vila-Donat et al., 2018)

3. Le Donoxynivalenol :

Don appartient au groupe Trichothécènes B et, bien que l'un de ses membres les moins toxiques revêtent un intérêt particulier grâce à sa prévalence élevée dans les céréales dans le monde entier. Don est également appelé vomitoxine, et il est principalement connu pour causer un refus d'alimentation, une perte de poids, une réduction de l'efficacité nutritionnelle et provoque des lésions dans le tractus, des vomissements, une diarrhée sanglante et une dermatite sévère accompagnée d'hémoculture D'autres symptômes sont des troubles immunitaires, tels que l'immunosuppression ou l'immun stimulation. En ce qui concerne les ruminants, les espèces animales moins sensibles à Don, le syndrome de refus d'alimentation a été remarquée dans les

vaches après la consommation pendant 10 semaines d'un niveau de concentré de blé de 6,4 mg de 6,4 mg de don / kg (Dans la volaille, qui semblent être relativement résistantes au Don comparé à d'autres bétail, les effets varient en fonction de la espèces.) ont constaté que les niveaux diététiques de Don ci-dessous et au-dessus des limites recommandées (1,8 et 18 mg / kg, respectivement) ont affecté les performances de poulet et le statut d'organe à divers degrés, tandis que selon les concentrations supérieures à 5 mg DON / kg de régime sont nécessaires pour causer des effets néfastes sur la volaille. La truite est extrêmement sensible à Don. Une diminution significative de FI, GT, Taux de croissance et l'efficacité des aliments en matière d'alimentation en truite exposée à des régimes naturellement contaminés de 0,3 à 2,6 mg DON / kg de nourriture pendant 8 semaines ont été observés .(Vila-Donat et al., 2018)

4. Zearalenone :

Zen est une toxine œstrogénique non stéroïdienne produite par certaines espèces de fusarium. Zen, et certains de ses métabolites, peuvent se lier de manière concurrentielle aux récepteurs des œstrogènes menant à des troubles de la reproduction et à la dysfonction œstrogénique chez l'homme et les animaux (en particulier dans les animaux reproducteurs), en altérant la fécondité et augmentant la fréquence des mortinombies le long Pendant la grossesse, Zen réduit la survie de l'embryon et le poids fœtal. De plus, Zen produit une dilatation vulvaire et une rougeur, une rétention ou une absence de lait et du prolapsus rectal En ce qui concerne les ruminants, une réduction de la fécondité dans les bovins laitiers a été observée pour des niveaux de zen au-dessus de 0,5 mg / kg d'aliment Parmi les espèces d'intérêt de l'élevage, la volaille semble être la plus résistante au zen. D'après des études expérimentales, des niveaux supérieurs à 100 mg de zen / kg sont nécessaires pour voir les premiers signes d'intoxication). Sinon, une légère tendance à la durée de la coagulation prolongée et à des concentrations de fer abaissés dans le foie et ovaire après avoir exposé la truite arc-en-ciel à 10 mg zen / kg pendant 24, 72 et 168 h a été observée par Wozny et al .(Vila-Donat et al., 2018)

5. Fumonisines :

La toxicité aiguë et chronique de FBS a été largement démontrée dans plusieurs espèces animales, notamment la cancérogénicité et les effets toxiques cardiovasculaires Sur la base de preuves toxicologiques, le CIRC a classé FB1 comme éventuellement cancérogène chez l'homme (groupe 2b) (CIRC, 2002). Le foie et le rein sont les principaux organes cibles pour la toxicité FB mais également l'intestin est une cible possible (Dans les chevaux, la consommation

de flux contaminés par FB a été reconnue comme une cause d'une maladie connue sous le nom de leucoencéphalomalacie équine (elem). Les premiers symptômes sont la léthargie, la cécité et la diminution de l'apport alimentaire, suivis de convulsions et de mort après plusieurs heures ou plusieurs jours. Les signes cliniques comprennent généralement une diminution de la consommation d'aliments alimentaires, de la dyspnée, de la faiblesse, de la cyanose et de la mort. D'autre part, dans le poisson, les FB ont un effet perturbateur sur les tissus neural et hépatique. La sensibilité au FB1 dans le poisson dépend des espèces et du poids corporel individuel. (Vila-Donat et al., 2018)

3.2.2 Les effets de mycotoxines sur homme

La sécurité alimentaire est une préoccupation majeure dans le monde. Ces dernières années, des études de toxicité ont évalué les contaminants alimentaires tels que les mycotoxines dans les études in vitro et in vivo.

Les mycotoxines sont des métabolites secondaires toxiques naturels produites par divers champignons, y compris *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium* et *Alternaria* spécifiques. Les champignons fongiques contaminent fréquemment les cultures agricoles avant ou après la récolte dans diverses conditions environnementales. L'apparition omniprésente de mycotoxines dans la chaîne alimentaire a été mise en évidence dans de nombreux rapports au cours des dernières décennies. Plusieurs in vivo études ont documenté des effets nocifs, y compris la suppression immunitaire, toxicité, génotoxicité ou cancérogénicité pour certains organes cibles. Plus de 2500 mycotoxines ont été répertoriées, mais seule une trentaine posséderait des propriétés toxiques réellement préoccupantes pour l'homme ou l'animal. Mais à l'échelle mondiale, les cinq principaux champignons producteurs de mycotoxines sont : *Aspergillus Flavus*, *Aspergillus ochraceus*, *Penicillium verrucosum*, *Fusarium graminearum* et *Fusarium verticillioides*. Les cinq mycotoxines les plus importantes présentes naturellement dans les produits agricoles sont : l'aflatoxine produite par *A. Flavus* ; l'ochratoxine produite par *A. ochraceus* et *P. verrucosum* ; le oxynivalénol et la zéaralénone produits par *F. graminearum* ; et la fumonisine produite par *F. verticillioides*. Les maladies humaines qui ont été associées à deux de ces mycotoxines dans les aliments sont : l'hépatite toxique aiguë et le cancer du foie avec l'aflatoxine ; et le cancer de l'œsophage et les anomalies du tube neural avec la fumonisine. (Edah et al., 2021)

- Effets toxiques des aflatoxines B1 :

La cancérogénicité la plus élevée parmi toutes mycotoxines, L'organe cible des aflatoxines est le foie. En effet, au cours de la métabolisation hépatique, l'apparition d'un dérivé époxyde très instable entraîne une interaction de ce dernier avec les macromolécules des cellules hépatiques et une mort cellulaire lorsque ces interactions sont trop nombreuses. Ainsi, les signes d'une aflatoxicose aiguë incluent une jaunisse liée à une nécrose hémorragique du foie et une encéphalopathie hépatique ; ces symptômes pouvant être létaux dans 25% des cas. Les adultes ont généralement une plus grande tolérance aux aflatoxines que les enfants dont le renouvellement cellulaire plus rapide augmente la sensibilité (Williams et al., 2004 ; Wu et al., 2014). Néanmoins, l'effet toxique principal de l'AFB1 reste lié à son hépatotoxicité et à l'interaction entre le dérivé époxyde et l'ADN des hépatocytes. En effet, cette interaction est à l'origine de l'apparition de cancers du foie lors d'exposition prolongée à de faibles concentrations en AFB1 (Edah et al., 2021).

L'AFB1 est le cancérigène naturel le plus puissant que l'on connaisse. Elle a été classée par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) en 1993 dans le groupe 1 des molécules cancérigènes pour l'homme et l'animal. Ce classement est issu des données épidémiologiques démontrant un lien étroit entre l'exposition à l'AFB1 et le développement du cancer de foie (HCC) ou « Hépatocellulaire Carcinome ». L'HCC est le cancer le plus commun au monde et la 3-ème cause de mortalité due au cancer à l'échelle mondiale. D'autres études ont aussi souligné le rôle de l'AFB1 dans le développement d'autres types de cancer tels le cancer du rein, du système respiratoire et du tractus gastro-intestinal (Edah et al., 2021).

- Effets toxiques des OTA :

Le rein est le principal organe cible de l'OTA, reconnu comme une néphrotoxine puissante. Chez l'homme, l'OTA a été identifiée comme l'agent causal des néphropathies, souvent associée au cancer urothélial des voies urinaires supérieures. La toxicité de l'OTA implique plusieurs mécanismes : l'OTA inhibe la synthèse des protéines en entrant en compétition avec la réaction d'aminocyclisation de la phénylalanine catalysée par la Phénylalanine synthase. Cela entraîne une inhibition de la protéine ainsi que de la synthèse de l'ADN et de l'ARN. L'OTA perturbe également l'homéostasie hépatique microsomale du calcium en altérant la peroxydation des lipides des membranes de la membrane du réticulum. L'OTA est le principal composant Ochratoxique et est le plus toxique parmi les analogues.

-L'OTA inhibe la synthèse des protéines en inhibant phényl Alanie-ARNt synthétase, donc métabolisme de la phénylalanine. Les mitochondries sont également ciblées par OTA en inhibant la production d'ATP et en induisant la production d'oxygène réactif et espèces azotées. L'OTA perturbe également la progression du cycle cellulaire en ciblant le système cycline-CDK, perturbant la mitose et provoquant une instabilité chromosomique

- **Effets toxiques des fumonisines :**

Les fumonisines sont des mycotoxines cancérigènes produites par certaines espèces de *Fusarium*, principalement F

Le CIRC a évalué la fumonisine B1 comme étant cancérigène du groupe 2B, c'est-à-dire potentiellement cancérigène pour l'homme. Bien que le rôle de la fumonisine B1 dans le cancer de l'œsophage n'ait pas été prouvé, la fumonisine doit être considérée comme un facteur de risque, en particulier dans les populations rurales qui ont un régime alimentaire à base de maïs. On sait que la fumonisine B1 inhibe le transport de l'acide folique par le récepteur de folates et, comme une carence en acide folique entraîne des anomalies du tube neural, certaines anomalies congénitales chez l'homme. Chez l'Homme, du fait de sa faible sensibilité à la ZEA aux doses ingérées, la question de la toxicité se pose à plus long terme.

Il est établi qu'à hautes doses elle est génotoxique et immun toxique. Quant à son pouvoir oncogène, le CIRC reconnaît qu'elle est inclassable en ce qui concerne sa cancérogénicité chez l'Homme. La ZEA n'est pas considérée comme tératogène, cependant on observe à des doses modérées quelques malformations mineures du squelette, dues essentiellement à un retard d'ossification.

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

Un des effets des œstrogènes est d'agir sur la perméabilité des cellules utérines, et d'accélérer la synthèse des acides nucléiques et celle des protéines. Les effets de la Zéaralénone sur l'utérus sont similaires : augmentation du poids utérin, augmentation de la synthèse des protéines, inhibition de l'ovulation, et modification de la perméabilité membranaire. La ZEA entraîne l'accumulation de glycogène dans le foie et dans les muscles squelettiques. C'est l'augmentation de l'insuline, associée à une baisse de la glycémie, qui serait à l'origine de ces effets. Au niveau

des mitochondries, la ZEA démultiplie la phosphorylation oxydative, phénomène permettant la formation d'ATP nécessaire aux réactions biochimiques de l'organisme. Ce processus est à la base de l'activité anabolisante de la Zéaralénone (Edah et al., 2021)

3.2.3 Mycotoxines et leur cancérogénicité

Les effets des mycotoxines sur les humains et les animaux varient en fonction de la nature des toxines. Alors que plusieurs sont considérées comme mutagènes ; il a été prouvé que l'aflatoxine B1, l'ochratoxine A et la stérigmatocystine sont de puissants cancérogènes. Dans une étude visant à identifier les agresseurs d'ADN, la capacité des mycotoxines cancérogènes, six toxines de *Penicillium* qui comprennent la pauline, la citrine, l'acide pénicillique, la négative lutékyrine, la rugulosine positive et la toxine PR, 5 *Aspergillus* les toxines, y compris la O-acétylstérigmatocystine, la stérigmatocystine, la O-acétyl-di hydro stérigmatocystine, aflatoxine B1 et aflatoxine G1, et deux toxines de *Fusarium* dont le zéaralénol-b et la zéaralénone, toutes ces mycotoxines ont été trouvées avoir une capacité destructrice vis-à-vis de l'ADN génomique. Bien que ces 13 mycotoxines aient la capacité d'attaquer l'ADN génomique, 8 d'entre eux se sont révélés hautement cancérogènes, y compris l'acide pénicillique, la citrinine, la patuline, la lutékyrine négative, la rugloise positive, la stérigmatocystine, Aflatoxines B1 et G1. Il a été rapporté que près de la moitié des cellules hépatocellulaires des carcinomes (hCC) ont été signalés dans la région du monde qui ont été témoins de niveaux élevés de contamination par l'aflatoxine B1 dans la nourriture où une mutation dans le 249^{ème} codon de la tumeur P53 gène de suppression (151). La mutation provoquée dans ce codon se présente sous forme de transversion en troisième position de ce codon et provoquera l'insertion de sérine au 249 dans la protéine mutante. En plus de la transversion G → T, L'aflatoxine B1 provoquera des transversions G → T et C → A en codons adjacents mais avec une fréquence réduite mais il a été prouvé uniquement comme transversion G → T au codon 249. Il s'avère que la protéine p53 sérine 249 mutante est responsable de la mutation en p53 dans le CHC de l'aflatoxine B1 dans les zones qui étaient signalées une contamination par l'aflatoxine B1 dans les aliments. Cela a confirmé que l'aflatoxine B1 est hépatocarcinogène. On a signalé que l'ochratoxine A. L'ochratoxine A associée à des effets différents sur les humains et les animaux mais leur néphrocarcinogénicité s'est avérée être l'effet le plus important, ce qui en faisait un problème majeur de santé publique. On a constaté que l'ochratoxine A provoquait une modification de l'expression génique qui a eu pour effet d'affecter le calcium l'homéostasie

qui perturbe les différentes voies régulées par le hNf4 α et Nrf2 dans le rein. En plus, On a constaté que l'ochratoxine A avait une petite influence sur l'expression de gènes impliqués dans la synthèse et la réparation de l'ADN et ceux induits à la suite de dommages à l'ADN. L'altération causée par l'ochratoxine A pourrait entraîner mort cellulaire unique dans le rein et stimule la prolifération cellulaire et un noyau cellulaire élargi qui indique bloquer division nucléaire pendant la mitose. Exposition à l'ochratoxine A pourrait également conduire à une surexpression des régulateurs de la mitose tels que en tant que protéine kinases mitotiques kinase 1 de type Polo, Aurora B et kinase 1 dépendant de la cycline, cyclines et dépendant de la cycline inhibitrice de kinase, topoisomérase II et survivants.

L'ochratoxine A a une activité génotoxique sur le ADN cellulaire suivi d'un métabolisme oxydatif, qui joue un rôle majeur dans la carcinogenèse médiée par l'ochratoxine. Ça peut être divisé en modes d'action directs où l'ochratoxine A est impliqué dans l'adduction covalente de l'ADN et les modes indirects où

L'ochratoxine A est impliquée dans les dommages oxydatifs de l'ADN. Les cancers qui peuvent être causés par les mycotoxines comprennent le foie cancer, cancer du rein, cancer de l'œsophage, cancer du rein cancer. Compte tenu du danger causé par mycotoxines, des investigations supplémentaires doivent être menées pour confirmer la capacité de chaque mycotoxine à induire le cancer(Adam et al., 2017)

3.3 Evaluation de l'exposition ;

- Les voies de pénétration chez l'homme et l'animal :

Trois voies d'absorption sont : l'inhalation, l'ingestion d'aliments contaminés ou, plus rarement, le contact en cas de plaie. Dans le milieu professionnel, la voie aéroportée est la principale et la seule cause de contamination. Des publications incriminent les mycotoxines comme facteurs déclenchant ou aggravants d'alvéolites allergiques, des cancers bronchopulmonaires, hépatiques et rénaux...etc. L'activité physiopathologique des mycotoxines dépend de facteurs multiples, susceptibles de modifier ou de potentialiser leurs effets comme la nature chimique et la concentration en mycotoxines, la durée d'exposition, la sensibilité individuelle ou d'espèce. Lors de l'absorption de particules organiques et de poussières contaminées par des mycotoxines, ces dernières sont alors solubles dans l'eau pulmonaire des alvéoles et passent dans la circulation. Ce type de contamination n'est cependant pas contagieux. Pour les agriculteurs, le risque de contamination par inhalation dans

leur milieu de travail prédomine, notamment lorsque les toxines sont présentes dans la poussière de céréales (Heit 2015). Les mycotoxines subissent quelques étapes de métabolisation et d'excrétion différentes, selon leurs caractéristiques physico-chimiques, avant d'être excrétés par les voies urinaires ou/et fécales (S.BELMEHDI et G.BEDDAR, 2019)

- **Mycotoxines dans la chaîne alimentaire :**

Bien souvent les matières premières et les aliments finis subissent des traitements technologiques qui rendent indétectables cette contamination fongique, tout en laissant intact les mycotoxines éventuellement présentes. Le métabolisme secondaire peut être en revanche spécifique d'une espèce, voire d'une souche fongique et de ses caractéristiques génétiques et répond généralement à des signaux issus de l'environnement du champignon. Les mycotoxines ont principalement quatre origines biosynthétiques (selon leur voie de biosynthèse) : - les acides aminés : ergotamine, acide aspergillique, acide cyclopiazonique, etc. - les polyacétates (polykétides) : aflatoxines, citrinine, ochratoxines, patuline, zéaralénone, fumonisine, etc. - les terpènes : trichothécènes, Donoxynivalenol, diacétoxyscirpénol, etc. - et les acides gras. (N. BOURAS et al 2016)

- **Contamination de la chaîne alimentaire de l'Homme :**

L'entrée des mycotoxines dans l'alimentation humaine s'effectue soit directement par la consommation de denrées végétales contaminées (arachides, pistaches, amandes...), soit indirectement par des produits dérivés à partir desquels sont élaborés les produits finis, par exemple la farine de céréales. Les mycotoxines peuvent également se transmettre dans la chaîne alimentaire de l'homme par l'ingestion de denrées d'origine animale (laits, produits laitiers, abats, charcuterie...), si l'animal a été nourri des végétaux eux-mêmes contaminés, c'est le cas de l'aflatoxine B1 et de l'ochratoxine A. Si la ration alimentaire d'une vache laitière est enrichie en tourteaux de maïs ou d'arachide pollués par de l'aflatoxine B1, le lait produit contiendra de l'aflatoxine M1. Il a été évalué que 0,5 à 4% de l'aflatoxine B1 présente dans des céréales, se retrouvait sous forme M1 dans le lait ainsi que dans les produits laitiers élaborés à partir de ce lait contaminé. L'ochratoxine A est un contaminant des céréales qui entrent dans l'alimentation des volailles et des porcs. Le transfert de cette mycotoxine dans les produits charcutiers a lieu à partir de porcs ou de volailles nourris avec des grains contaminés. On retrouve de l'ochratoxine A dans les abats et dans les préparations charcutières. (N.ALOUI, 2018)

Uniquement six groupes sont les plus surveillés et considérés comme des contaminants majeurs des aliments : l'aflatoxine, l'ochratoxine A, les fumonisines, les trichothécènes, la zéara Léone et la patuline. Les procédés de conservation (stérilisation, pas turcisation, lyophilisation, séchage, salage, congélation, etc.) peuvent agir sur les moisissures mais ne détruisent pas ou très peu la plupart des mycotoxines (N. BOURAS et al 2016)

- **Les principales de nérés concernées :**

1. Les céréales :

Les céréales sont des vecteurs importants de dissémination des toxines fongiques, car elles sont universellement consommées par les animaux et les Hommes.

Elles sont contaminées soit mauchamp soit au moment du stockage, principalement par l'intermédiaire des insectes. L'infestation des céréales par les moisissures est favorisée danses pays aux conditions climatiques chaudes et humides tels que l'Asie du Sud-est, les pays d'Afrique et d'Amérique du Sud. Dans ces pays, les Aflatoxines sont les contaminants les plus fréquents du maïs, du millet, du sorgho, du riz, etc. En Europe, c'est l'OTA qui prédomine dans les céréales. En effet, les Pénicillé produisant l'OTA se développent de préférence danses régions tempérées ou froides. Chaque année dans le monde, les pertes de céréales dues aux mycotoxines sont estimées à 55 millions de tonnes.(Gauthier, 2016)

2. Les fruits et légumes :

Les fruits et légumes sont recouverts d'une multitude de moisissures à l'état de spores, capables de proliférer facilement si les conditions de stockage sont mauvaises. Le genre *Penicillium* est le contaminant majoritaire des fruits : *Penicillium digitaux* pousse sur les agrumes, *P. expansum*, quant à lui, prolifère préférentiellement sur les fruits des arbres du genre *Malus* (pommes) et dans les dérivés transformés de ces fruits (jus, compotes). Les jus de fruit insuffisamment stérilisés peuvent être contaminés par *Byssochlamys spp* et *Hu mico la spp*, dont les spores résistent aux fortes températures.(Gauthier, 2016)

3. Les produits laitiers

Un grand nombre de micromycètes est utilisé dans la fermentation des fromages. Dans ce cas, les champignons ont été ajoutés intentionnellement (« moisissures nobles ») : on parle alors de contamination endogène (*Penicillium camembert*, *Penicillium roquefort*...). Dans le cas contraire, on parle de contamination exogène. De nombreuses souches sontres pensables d'une

contamination exogène des produits laitiers, les individus du genre *Penicillium* étant les plus fréquents.

Le lait en poudre et les yaourts sont aussi concernés par la contamination de moisissures appartenant aux genres *Alternaria*, *Mucor*, *Fusarium*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Geotrichum* et *Rhizopus*. D'autres produits laitiers sont aussi touchés : le beurre rancit sous l'action d'*Aspergillus repens* et le lait peut être contaminé par l'AFM1, produite par *Aspergillus flavus* (Gauthier, 2016)

4. Les oléagineux

Les genres *Penicillium*, *Fusarium* et *Aspergillus* sont couramment retrouvés dans les graines et les tourteaux (résidus obtenus après extraction des huiles). Les noix et les oléagineux sont les substrats privilégiés d'*Aspergillus flavus*, sous les climats chauds et humides. Par conséquent, les arachides, le colza, le coton et les huiles contiennent souvent des quantités importantes d'*Aflatoxines*. Toutefois, les toxines sont en grande partie éliminées lors de l'extraction des huiles et de l'étape de purification. (Gauthier, 2016)

5. La viande et les charcuteries

Les charcuteries ne sont pas des substrats naturels favorables aux champignons toxigènes. Néanmoins, des moisissures peuvent se multiplier, comme *Walléa* subit, qui produit le Willemine A. La contamination des viandes résulte plutôt de la transmission des toxines par le biais de la chaîne alimentaire. L'Ochratoxine A est ainsi couramment retrouvée dans les muscles de porc et de volailles, et dans les abats. (Gauthier, 2016)

6. Les produits carnés

Les produits carnés séchés sont obtenus après un long processus de maturation. Les populations fongiques, qui se développent à leur surface, peuvent être essentielles au développement des qualités organoleptiques caractéristiques de ces produits. Le plus souvent, la flore fongique de ces aliments est complexe et comporte de nombreuses espèces, parmi lesquels on note souvent la présence d'espèces potentiellement toxigènes. Le problème est alors d'évaluer la conséquence possible d'un développement incontrôlé de ces espèces au cours de la période d'affinage, qui dure en général plusieurs semaines à plusieurs mois.

En Espagne, l'identification de la flore fongique présente sur des produits carnés affinés a montré que les espèces fongiques présentes appartiennent en majorité au genre *Penicillium*

(Lopez-Diaz et al., 2001, Nunez et al., 1996). Des micromycètes appartenant au genre *Aspergillus* (groupe glaucus)

Par conséquent, les moisissures sont des microorganismes ubiquistes, peu exigeants quant à leur environnement et capables de se développer dans une large gamme de conditions environnementales et sur de nombreux substrats.

Le développement incontrôlé de ces contaminants peut entraîner une altération de l'aspect des aliments et en modifier la qualité organoleptique. **(Cristina TABUC, 2007)**.

Tableau 4: synthèse (Gauthier, 2016).

Toxines	Principales moisissures productrices	Aliments concernés	Repartition Geographies
Aflatoxines	<i>Aspergillus nomius</i> <i>A. Flavus</i> , <i>A. parasiticus</i>	Arachide, oléagineux Coton, épices, poivre	Répartition mondiale Moins présentes en Asie
Ochratoxines	<i>A. verrucosum</i> <i>A. carbonarius</i> <i>A. viridicatum</i> <i>A. ochraceus</i>	Céréales (avoine, orge, seigle) abats, café, cacao lait, soja	Europe du Nord, Inde Amérique du Sud Afrique Centrale
Fumonisines	<i>Fusarium verticillioides</i> <i>F. proliferatum</i>	Céréales (maïs, sorgho, blé), chips	Répartition mondiale Moins présentes en Europe et Canada

Zéaralénone	<i>F. graminearum</i> <i>F. culmorum</i> <i>F. crookwellense</i>	Céréales semoules, farines	Canada, Russie Asie du Sud-est
Alcaloïdes de l'ergot	<i>Clavicepspurpurea</i> <i>C.paspali,C.africana</i>	Blé et dérivés, seigle Graminées	Repartition mondiale
Trichothécènes	<i>F. graminearum</i> <i>F. culmorum</i> , <i>F. tricinctum</i> <i>F. crookwellense</i> , <i>F. poae</i>	Céréales, fruits ensilages, fourrages	Répartition mondiale Surtout en Europe
Patuline	<i>A. clavatus</i> <i>Penicillium</i> <i>expansum</i> <i>Byssochlamysnivea</i>	Fruits (abricots, pommes, raisin), vin	Repartition mondiale
Citrinine	<i>A. terreus</i> , <i>A. carneus</i> <i>A. niveus</i> <i>P. expansum, P.</i> <i>citrinum</i>	Céréales (maïs, riz, seigle) Fruits secs, salaisons fromages	Europe du Nord et de L'Est, Amérique du Nord

Acide cyclopiazonique	<i>P.camemberti</i> , <i>A.flavus</i> <i>A.versicolor</i> , <i>A.tamarii</i>	<i>P.camemberti</i> , <i>A.flavus</i> <i>A.versicolor</i> , <i>A.tamarii</i>	Même répartition que les Aflatoxines
Toxinestrémorgènes	<i>P. roqueforti</i> , <i>P. crustosum</i> <i>A. clavatus</i> , <i>A. fumigatus</i>	Ensilages, fourrages fruitssecs	Australie, Europe Nouvelle-Zélande
Stérigmatocystine	<i>A. nidulans</i> , <i>A. flavus</i> <i>A. versicolor</i>	Céréales (riz, maïs) café, fromages	Repartition mondiale
Spori des mines	<i>Pithomyceschartarum</i>	Plantes fourrage respoacées	Afrique du Sud Nouvelle-Zélande Australie, Pays Basque
Phomopsines	<i>Phomopsis le ptostromiformis</i>	Légumineuses(lupins)	États-Unis, Europe Afrique du Sud Nouvelle-Zélande
Toxines d'Alternaria	<i>Alternariasolani</i> <i>Alternaria alternate</i>	Céréales (sorgho, riz) Tabac, fruits, légumes	Répartition mondiale
Stachybotryotoxines	<i>Stachybotryschartarum</i>	Ensilages, fourrage spoacées canneàsucre	Europe de l'Est

CHAPITRE 04 :

Prolifération mycologique

4. Prolifération mycologique

4.1. Les moisissures toxinogènes

Deux groupes de champignons (ou moisissures) toxinogènes (producteurs de mycotoxines) peuvent être distingués. Le premier groupe est constitué de champignons envahissant leur substrat et produisant la ou les mycotoxine(s) sur les plantes au niveau du champ : il sera question de « toxines de champs ». L'autre groupe rassemble ceux qui produisent les toxines après récolte ; on les qualifiera de « toxines de stockage ». Ainsi, des champignons du sol ou des débris de plantes peuvent disséminer leurs spores sur la plante ou les grains puis proliférer pendant le stockage si les conditions le permettent.

Des moisissures toxinogènes peuvent se développer sous tous les climats, sur tous les supports solides ou liquides dès l'instant qu'il y a des éléments nutritifs, de l'humidité (activité en eau A_w supérieure à 0,6), d'où la grande variété des substrats alimentaires pouvant être contaminés. Les aliments concernés peuvent être classés en deux grands groupes : les aliments et produits d'origine végétale, et par transfert ceux d'origine animale. Parmi les produits et aliments d'origine végétale, les céréales et leurs produits dérivés (y compris les produits de fermentation tels que les bières) présentent un facteur de risque compte tenu de la fréquence de contamination et de leur consommation importante en Europe quel que soit le régime alimentaire. Les autres produits d'origine végétale sont les fruits (y compris leur jus et leurs produits de fermentation tels que le vin et cidre et leurs dérivés secs), les, les épices, le café et le cacao et les jus et produits de fermentation. Des produits et aliments d'origine animale tels que le lait, le sang, les abats et tout ce qui en dérive doivent retenir l'attention, du fait qu'ils peuvent contenir des traces de mycotoxines ou des métabolites des mycotoxines contenues dans les aliments ingérés par les animaux d'élevage.

Plusieurs espèces fongiques sont utilisées depuis des siècles pour la préparation d'aliments en occident et en Extrême-Orient dans l'élaboration de condiments ou de produits comme les fromages et les salaisons et, de ce fait, doivent répondre à des critères stricts de sécurité. De nouvelles utilisations de micromycètes sont freinées par la crainte de présence de mycotoxines.

Autrefois sélectionnées sur la base de l'absence de toxicité observable, elles sont aujourd'hui passées au crible pour détecter des gènes de toxinogènes. (Afs sa, 2009)

4.2. Myc tonogénèse

La mycète ontogénèse correspond à l'ensemble des conditions nécessaires au processus de synthèse et de sécrétion des toxines fongiques dans l'environnement. La production de toxines et le développement fongique sont intimement liés. Dès lors, les facteurs capables d'influencer la croissance fongique joueront aussi un rôle sur la toxinogènes. En revanche, les conditions idéales de toxinogènes sont plus étroites que celles favorisant le développement fongique

L'apparition de toxines fongiques dans un milieu est d'autant plus complexe qu'une même espèce de moisissure a la faculté de synthétiser plusieurs substances différentes selon les conditions environnementales. C'est le cas d'*Aspergillus Flavus* qui peut sécréter, entre autres, des Aflatoxines, de l'acide cycle opianiques (CPA) et de l'acide Koji que. Inversement, une même toxine peut être produite par des espèces de moisissures différentes : l'Ochratoxine A est à la fois produite par *Penicillium verrucosum* et *Aspergillus ochracées*. La synthèse des mycotoxines n'est donc pas seulement influencée par des paramètres environnementaux mais aussi par la croissance d'une moisissure spécifique. Par conséquent, l'identification d'une espèce de moisissure sur un substrat ne permet pas de prédire avec certitude la présence d'une mycotoxine dans ce substrat. D'autre part, la résistance des toxines aux facteurs physiques est telle que l'absence de moisissures sur une denrée ne signifie pas obligatoirement que celle-ci est dépourvue de mycotoxines.

La toxinogènes est un processus complexe qui n'est pas intégralement connu. La synthèse des toxines fongiques et la croissance fongique sont donc conditionnées par divers facteurs d'ordre physiques, chimiques et biologiques. (Gauthier, 2016)

4.2.1 Facteurs physiques :

1) Activité de l'eau

L'activité de l'eau, symbolisée par le sigle A_w , est définie comme le rapport de la pression de vapeur d'eau d'un produit (p) sur la pression de vapeur de l'eau pure (p_0), à une température donnée. Elle est à différencier de l'humidité absolue (teneur en eau) qui correspond à la masse d'eau du produit rapportée à la masse totale du produit. En pratique, l'activité de l'eau reflète

la quantité d'eau disponible dans une substance liquide ou solide. Elle permet de rendre compte de la quantité d'eau « libre », indispensable aux réactions biochimiques d'un micro-organisme. L' A_w permet de donner des informations importantes sur la stabilité physico-chimique d'un produit et sur son innocuité microbiologique

La valeur de l'activité de l'eau s'établit de 0 à 1. Plus l' A_w est grand, plus la quantité d'eau disponible pour la croissance d'un micro-organisme est importante.

La croissance de tous les micro-organismes est caractérisée par des A_w minimum, optimum et maximum (tableau 5).

Tableau 5: A_w minimum et maximum de plusieurs espèces d'*Aspergillus* et de *Penicillium*. (Gauthier, 2016)

Champignons	A_w minimum	A_w 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

Toxinogènes. La présence d'un moisissure sur dans un aliment ne signifie donc pas obligatoire émet qu'on y trouvera des toxines fongiques.

L'activité de l'eau optimale pour la plupart des espèces fongiques est comprise entre 0,85 et 0,99. Certaines espèces d'*Aspergillus* et de *Penicillium* ont la capacité de se multiplier à des A_w inférieurs à 0,75 et pour une température de 25°C. Elles font partie des espèces xérophiles que l'on retrouve dans les produits pauvres en eau (céréales, fruits secs...), notamment au

moment de la phase de stockage. Entre Vance, quelques espèces de *Fusarium* exigent un A_w supérieur à 0,98. Il s'agit de moisissures de champs qui se développent sur les plantes en dommages ainsi que dans les milieux riches en eau.(Gauthier, 2016) .

2) Température :

La température est un facteur prépondérant de la croissance des micromycètes et donc de la production de toxines. Elle est intimement liée à l'activité de l'eau. De même que pour l' A_w , la température idéale de croissance d'un champignon ne correspond pas à celle de la toxine. De manière générale, elle est supérieure à la température optimale de la toxinogènes. Pour *Penicillium viridicatum* (producteur d'Ochratoxine), sa croissance a lieu pour une température comprise entre 0 et 31°C et pour un A_w de 0,95, à lorsque la synthèse d'Ochratoxine A n'est possible qu'à une température comprise entre 12 et 24°C.

Comme pour l'activité de l'eau, la croissance des moisissures est caractérisée par des températures minimales, optimales et maximales (tableau 6).

Tableau 6: Température de croissance de quelques espèces d'*Aspergillus*, *Penicillium* et *Fusarium*.(Gauthier, 2016)

Champignons	Tmin	Topt	Tmax
<i>Aspergillus flavus</i>	15	35	44
<i>Aspergillus clavatus</i>	10	25	37
<i>Penicillium aurantiogriseum</i>	08	24	28
<i>Penicillium purpurogenum</i>	12	28	35
<i>Fusarium tricalcium</i>	05	25	35

Trois types de moisissures se distinguent suivant leur température optimale de croissance.

Les espèces crymophiles ou psychrophiles, surdéveloppent des températures relativement basses, inférieures à 5°C. C'est le cas de *C. la dysprosium* herbaud qui peut se développer rades température renégatives.

Les espèces mésophiles privilégient les températures allant de 5 à 35°C. La plupart des moisissures sont mésophiles, avec des températures idéales de croissance allante 20 à 25°C. C'est notamment le cas de plusieurs espèces d'*Aspergillus* (15).

Les espèces thermophiles : dont la croissance est optimale aux alentours de 35°C. Parexemple: *Aspergillus Flavius* peut continuer des multiplier au-delà là de 50°C (13).

Il convient de souligner que la grande majorité des moisissures est sensible aux traitements thermiques (pasteurisation, cuisson), contrairement aux mycotoxines qui sont thermorésistantes. De plus, la température interfère sur l'intégrité et la conservation de la denrée ,favorisant alors l'apparition de moisissures.(Gauthier, 2016)

3) Lumière :

Bien que l'impact de la lumière n'ait pas été démontré sur la croissance des moisissures, il semblerait tout de même qu'elle intervienne sur la germination des spores, favorisant de ce fait la dissémination fongique. Certaines espèces ne peuvent pas se passer de lumière tandis que d'autres la fuient : chez *Verticillée agaricine*, l'exposition prolongée aux rayons ultraviolets peut limiter l'accroissance voire provoquer la mort du mycélium.

4.2.2 Facteurs chimiques :

1. Acidité du milieu-pH :

Le potentiel hydrogène (ou pH) reflète l'activité chimique des ions hydrogènes (protons) en solution. Il permet de déterminer si une solution est acide ou alcaline. L'échelle de pH est basée sur le pH de l'eau pure à 25°C :

Elle est neutre lorsque son pH est égal 7,

Elle est basique ile pH est supérieur à 7,

Et elle est acides ile pH est inférieur à 7.

Les moisissures peuvent croître dans une gamme de pH allant de 3 à 8, leur pH optimal de croissance étant plutôt situé entre 5 et 6. Les aliments (en particulier les fruits et les légumes) ayant un pH inférieur à 6, se trouvent être des cibles privilégiées de l'infestation fongique.

À l'instar du couple température/ A_w , l'intervalle de pH permettant une croissance fongique optimale est plus étendu que celui permettant la synthèse de toxines. Ainsi, la Fumonisine B1(FB1) est la plus produite à pH = 3,7, tandis que la croissance de sa moisissure productrice, *Fusarium proliferatum*, s'effectue préférentiellement à pH=5,6

2. Composition gazeuse :

La disposition O_2/CO_2 est une ressource sélective pour la croissance fongique. La majeure partie des micromycètes est aérobie, c'est-à-dire que ces champignons ont besoin d'oxygène, sous la forme de dioxygène (O_2), pour pouvoir se développer. Certains peuvent vivre en anaérobiose, comme *Bys chlamys Nivea*, que l'on retrouvera plus en profondeur dans les denrées car moins exigeante.

La production de toxines fongiques est plus sensible à la variation de composition gazeuse que la croissance fongique. Une concentration en O_2 inférieure à 1 % et des concentrations élevées de dioxyde de carbone (CO_2) empêchent la synthèse de toxines (tableau).

Tableau 7: Impacte la restriction d' O_2 sur *Fusarium proliferatum* et la production de FB1. (Gauthier, 2016)

Biomasses/L		FB1 $\mu g/g$
Présence d' O_2	14,1 $\pm$ 0,5	533 $\pm$ 88,4
Absence d' O_2	4,3 $\pm$ 0,3	Non détectable

En plus de diminuer la synthèse de FB1, le taux d' O_2 affecte également la croissance du champignon. Ainsi, l'absence de dioxygène rend indétectable la synthèse de Fumonisine B1.

3. Nature du substrat :

Les nutriments, dont les champignons ont besoin pour pousser, sont élémentaires et proviennent de matières organiques en décomposition. Les enzymes catabolisent le substrat pour former les nutriments requis, qui seront ensuite absorbés au travers des membranes cellulaires des moisissures. Ces molécules sont des sucres simples, des fractions d'amidon, des peptides et des substances carbonées (comme les acides aminés). Les moisissures ne sont pas capables de proliférer sur n'importe quel substrat. Dans certaines conditions, elles peuvent se développer sur des matières inorganiques (polymères, métaux), à condition que celles-ci présentent des résidus de matières organiques.

La toxinogénèse dépend fortement de la composition chimique du substrat sur lequel le champignon prolifère. Par exemple, l'acide phytique (souvent présent dans les céréales) diminue la synthèse d'Aflatoxines (AF) par *Aspergillus parasiticus* et *Aspergillus flavus*. À l'inverse, certains acides minéraux (comme la proline) stimulent cette production (Gauthier, 2016).

Traitement chimique du milieu :

L'action des pesticides est intéressante puisqu'ils sont abondamment utilisés dans l'industrie agro-alimentaire pour la conservation des aliments et le contrôle de l'apparition de maladies végétales. S'ils sont utilisés avec succès, le risque d'apparition de mycotoxines est faible.

Cependant, il a été démontré qu'à des concentrations sub-létales (proches de celles qui provoquent la mort), la synthèse de certaines mycotoxines est facilitée. Par exemple, la mauvaise maîtrise de l'utilisation d'acide propionique dans l'orge entraîne une augmentation de la production d'Aflatoxine B1 (AFB1), tandis que la croissance d'*Aspergillus flavus* est réduite. L'utilisation de fongicides doit donc être judicieuse.

4.2.3 Facteur bio logiques

1. Facteurs intrinsèques

Ce sont l'ensemble des facteurs qui sont directement liés à la souche elle-même, comme la vitesse de croissance, la capacité de dissémination, la dispersion des spores ou encore la longévité des spores. Ce sont tous les facteurs qui constituent le potentiel infectieux fongique qui influençant la synthèse de toxines dans un milieu déterminé.

2. Inter réactions entre micro-organismes

La présence simultanée, dans le même milieu, de micro-organismes dits de « concurrence » (bactéries ou champignons) perturbe le développement fongique et la synthèse de toxines. Cela s'explique par la possible destruction de la toxine pruneautier souchet par la compétition pour le substrat. Certains micro-organismes peuvent aussi modifier les conditions environnementales, les rendant ainsi défavorables pour la toxinogénèse. De cette manière, il existe une compétition entre *Aspergillus ochraceus* et *Aspergillus Flavus*. Lorsque que ces deux moisissures sont en présence, on observe une augmentation de la production d'Aflatoxines, tandis que les Ochratoxines sont peu sécrétées voire totalement absentes. Ce phénomène s'explique par la monopolisation de la source de phénylalanine par *Aspergillus Flavus*. L'OTA étant un analogue structural de cet acide aminé, elle ne peut alors plus être synthétisée.

3. Présence d'acariens et insectes

Insectes et acariens sont des vecteurs de dissémination de spores de moisissures, qu'ils introduisent à l'intérieur du grain par les dommages qu'ils créent. Une infestation par les insectes (asticots, larves de coléoptères) favorise la prolifération de micromycètes ainsi que la production de toxines. Les insectes détruisent l'enveloppe extérieure des grains, facilitant ainsi la pénétration de la souche à l'intérieur de la graine. Les acariens, vivant sur les céréales atteintes, récupèrent et transportent les spores de champignons sur leur corps et également dans leur tube digestif et déjections. Par conséquent, la contamination des grains sains se produit lorsque des acariens arrivent en contact avec ces grains. Ils interviennent aussi bien avant la récolte qu'au cours de la conservation. Il convient de noter que les oiseaux et les rongeurs interviennent de manières similaires. Ainsi, l'infestation de l'arachide, du coton et du maïs, par *Aspergillus flavus* (producteur de l'AFB1) avant la récolte, est souvent liée à l'agression du végétal par des insectes. (Gauthier, 2016)

4. Pratiques agricoles

Les pratiques telles que le labourage, la rotation des cultures et l'alternance de fongicides participent à rompre le cycle de vie des organismes nuisibles, souvent très spécifiques. Les mesures de stockage jouent également un rôle dans le possible développement des toxines fongiques. (Gauthier, 2016)

CHAPITRE 05 :

Etat de lieux

5. Etat de lieux

Le climat des pays d'Afrique du Nord (Algérie, Maroc et Tunisie) est caractérisé par des températures élevées et une humidité relative élevée. Ces conditions environnementales sont très favorables à une croissance fongique rapide et à la toxinogènes. Dans cette partie, nous allons rapporter des informations sur la présence des champignons toxigènes et des mycotoxines dans certains produits d'Afrique du Nord qui sont largement consommés et ont fait l'objet d'enquêtes approfondies, en particulier les céréales crues, le pain, le couscous, les pâtes, le lait, les épices, jus de fruits, olives et huile d'olive, fruits secs et noix, aliments pour volailles, etc. dans les trois pays d'Afrique du Nord (**TantaouiElarakiet, 2018**)

5.1 Les études sur les mycotoxines en Algérie

5.1.1 Ochratoxine A dans les aliments, les fluides et les tissus de volaille en Algérie

Des études sont montrées que L'ochratoxine A (OTA), mycotoxine produite par de nombreuses espèces d'*Aspergillus* et par *Penicillium verrucosum*, est néphrotoxique, hépatotoxique, immun toxique et carcinogène chez les animaux et chez l'homme. La consommation d'aliments contaminés par l'OTA affecte la santé et la productivité des animaux et peut entraîner la présence d'OTA dans les produits animaux destinés à la consommation humaine. La prévalence de l'OTA dans les produits avicoles en Algérie a été déterminée à partir d'aliments, de sang et d'organes prélevés sur des volailles. La méthode d'analyse a été basée sur le coefficient de partage de l'OTA dans l'eau et les solvants organiques par ajustement du pH. La chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) et la spectrofluorimétrie ont été utilisées pour la détection et la quantification. L'OTA a été présente dans une grande partie de l'aliment de volailles (poulets, poules pondeuses et dindes) à la concentration de 0,02 à 63 µg/kg. Les concentrations sériques ont été de 0,57 à 1,22 ng/ml. Bien que quelques prélèvements de sérums aient été négatifs, les organes (foie, testicules, reins) provenant des mêmes animaux contenaient de l'OTA. Les reins (concentrations de 0,02 à 9,73 ng/ml) et les testicules (concentrations de 0,12 à 2,11 ng/ml) ont semblé être les tissus les plus contaminés. Cette étude montre qu'il serait important de proposer une recherche systématique de l'OTA sur les reins de volailles et, selon les résultats, interdire la consommation de leurs organes. L'OTA a été détectée dans une grande partie des aliments prélevés à la concentration de 0,02 à 63 µg/kg. Ces concentrations étaient

relativement importantes pour certaines puisqu'elles dépassaient les niveaux recommandés par la réglementation européenne. (Mohammedia ; 2014)

5.1.2 Étudier les moisissures qui contaminent les épices et les légumes secs commercialisées en Algérie et d'évaluer le pouvoir producteur d'aflatoxines (AFs) et d'ochratoxine A (OTA) des isolats appartenant aux genres *Aspergillus* et *Penicillium*.

Un total de 70 échantillons (44 échantillons d'épices et 26 échantillons de légumes secs) a été prélevé dans différents points de vente de quatre villes d'Algérie Biskra, Batna, Alger et Oran). L'analyse de la flore fongique a montré une nette dominance du genre *Aspergillus* (56,4%), suivie du genre *Penicillium* (25,2%), le reste des autres genres de la flore fongique est de 18%. Les principales espèces isolées appartiennent aux sections *Flavi*, et *Nigri* du genre *Aspergillus*, ces deux dernières étant les plus dominantes avec 28,9% et 25% respectivement du total d'*Aspergillus*. L'étude du pouvoir producteur d'aflatoxines des 252 isolats testés a révélé un pourcentage d'isolats aflatoxinogènes de 38,9% sur CCM. La production d'aflatoxines varie considérablement d'un isolat à l'autre. La quantification de l'aflatoxine B1 (AFB1) par HPLC a révélé des quantités allant de 8,66 à 15313,22 µg/kg du milieu CAM. Par ailleurs, l'analyse par chromatographie sur couche mince a montré que 9,6% des isolats d'*Aspergillus* et de *Penicillium* produisent l'ochratoxine A (OTA) sur un total de 146 isolats. Le dosage de l'AFB1 dans 25 échantillons (21 échantillons d'épices et 4 échantillons de légumes secs) a permis de détecter des quantités allant de 0,08 à 24,34 µg/kg dans 13 échantillons d'épices (61,9%), cependant l'analyse des échantillons des légumes secs révélée une absence totale de l'AFB1. (AZZOUNE, 2011)

5.1.3 Pathogénicité et production de trichothécènes de *Fusarium culmorum* causant la brûlure de l'épi sur le blé et évaluation de résistance souches des variétés cultivées en Algérie.

La fusariose de l'épi (FHB) est une maladie majeure du blé qui a été étudiée dans le monde entier mais jamais en Algérie où de grandes quantités de blé dur et le blé tendre sont cultivés et traditionnellement consommé sous forme de semoule et de pain.

La Pourriture fongique des racines a également été observée dans ce pays. Ici, nous montrons que *Fusarium culmorum* semble être le pathogène majeur associé à ces maladies en Algérie.

Le type de mycotoxines produites par quatre isolats de *F. culmorum* et leur capacité à conférer la maladie sur les pointes et l'accumulation de trichothécènes de type B dans le grain a été évaluée. Deux souches ont produit du déoxynivalénol, du 3- l'acétyldésoxynivalénol et la zéaralénone in vitro. Les deux autres souches produisent du nivalénol et de la fusarénone X.

Les quatre souches ont été utilisées pour des inoculations artificielles par pulvérisation sur des épis de blé afin de déterminer leur potentiel dans générer des symptômes de FHB et accumuler des mycotoxines dans des conditions locales de terrain. Un panel constitué de quatre variétés de blé dur et quatre variétés de blé tendre en général cultivé en Algérie et de deux blés durs nouvellement créés des lignées de blé ont été évaluées.

Les résultats montrent une corrélation entre le niveau d'envahissement du grain et la quantité de toxines accumulées avec une grande diversité selon les cultivars.

Fait intéressant, deux locaux variétés de blé dur et les deux nouvelles lignes de blé dur a montré un niveau prometteur de résistance au FHB avec accumulation de trichothécènes significativement plus faible. Le teneur en composés phénoliques des différentes variétés a été évalué et évalué comme facteur possible de résistance à l'accumulation de trichothécènes.

C'est le premier rapport d'évaluation des variétés de blé cultivées en Algérie pour leur susceptibilité à la Brûlure de l'épi causée par des souches locales de *F. culmorum* dans des conditions bioclimatiques semi- arides.

5.1.4 Contamination des denrées alimentaires et des aliments pour animaux par champignons et mycotoxines t'oxygènes

- Les céréales :

Plus récemment, les populations d'*Aspergillus section Flavi* frome des blés locaux algériens ont été analysés pour les AF, cyclopiazonique production d'acide (CPA) et de sclérotés (Ribaet al., 2010). Parmi les espèces isolées d'*Aspergillus*, celles appartenant à la section *Flavi* a été prédominante. Sur les 150 souches d'*Aspergillus section Flavi* isolats 144 ont été identifiés comme *A. flavus* et 6 comme *A. tamarii*. Les AF ont été produits de 72% des souches d'*A. flavus* et CPA de seulement 10%. Parmi sur les 150 souches testées, 60 (40 %) ont produit des quantités d'aflatoxine B 1 (AFB 1) allant de 12,1 à 234,6 µg/g sur milieu gélosé à l'extrait de levure Czapek. Une précédente étude de L'Algérie (Ribaet al., 2008) avait montré une fréquence

élevée du genre *Aspergillus*, en particulier l'espèce *A. flavus* et *A. nigerboth* dans les grains de blé et les produits à base de blé, tels que comme la farine, la semoule et le son. Parmi les 135 *Aspergillus* isolats étudiés, 32,3 % étaient ochratoxines. Ils appartenaient aux espèces *A. ochracés*, *A. alliacés*, *A. carbonari us*, *A. Niger*, *A. terreurs*, *A. fumigatus* et *A. candidus*. Cependant, La production d'OTA de ces trois dernières espèces n'a pas été confirmé par frisvad et al. (2007)

Tableau 8: Occurrence des mycotoxines dans les céréales et produits dérivés du Maroc, d'Algérie et de Tunisie. (TantaouiElarakiet, 2018)

Country	Mycotoxin ¹	Food commodity	Total samples (% positive samples)	Range (µg/kg)	Mean levels (µg/kg)	References
Chapitre 05 : Etat de lieux						
Morocco	AFB ₁	Maize	50 (2%)	18-18	18	Tantaout-Elaraki <i>et al.</i> (1994)
	OTA	Wheat	20 (40%)	up to 1.73	0.42	Zinedine <i>et al.</i> (2006)
		Wheat	17 (12%)	up to 30.6	NG ⁴	Hajjaji <i>et al.</i> (2006)
		Barley	75 (4%)	1.13-2.83	NG	Tantaoui-Elaraki <i>et al.</i> (1994)
		Barley	20 (55%)	up to 0.80	0.17	Zinedine <i>et al.</i> (2006)
		Maize	20 (40%)	up to 7.22	1.08	Zinedine <i>et al.</i> (2006)
		Rice	100 (26%)	0.08-47	3.5	Juan <i>et al.</i> (2008)
		Bread	100 (48%)	0.14-149	13	Zinedine <i>et al.</i> (2007b)
	FB ₁	Maize	20 (50%)	up to 5,960	1,930	Zinedine <i>et al.</i> (2006)
		maize, couscous, semolina	6 (83.3%)	253.3-847.9	464.7	Zinedine <i>et al.</i> (2017)
	ZEA	Maize	20 (15%)	up to 17	14	Zinedine <i>et al.</i> (2006)
		Pasta	106 (51%)	0.5-3	NG	Bouafifsa <i>et al.</i> (2016)
		wheat, couscous	84 (34.5%)	22.0-132.1	33.4	Zinedine <i>et al.</i> (2017)
		barley, couscous	8 (25%)	7.6-543.3	68.9	Zinedine <i>et al.</i> (2017)
	DON	Pasta	106 (40.5%)	16-900	NG	Bouafifsa <i>et al.</i> (2016)
		Wheat	47 (19%)	321-1,340	502	Ennouari <i>et al.</i> (2012)
		Wheat	17 (41%)	up to 128	NG	Hajjaji <i>et al.</i> (2006)
		wheat, couscous	84 (16.6%)	20.6-106.6	14.9	Zinedine <i>et al.</i> (2017)
		Wheat	25 (48%)	up to 273,000	163,000	Zinedine <i>et al.</i> (2011)
	ENN _s (ENN A, A ₁ ,B, B ₁)	Maize	31 (42%)	up to 553,000	269,000	Zinedine <i>et al.</i> (2011)
		Barley	8 (87%)	up to 301,000	124,000	Zinedine <i>et al.</i> (2011)
		Rice	70 (50%)	8,400-465,500	NG	Sifou <i>et al.</i> (2011)
		breakfast and infant cereals	68	up to 1,264	NG	Mahnine <i>et al.</i> (2011)
		couscous, semolina	98 (97%)	0.7-592.0	NG	Zinedine <i>et al.</i> (2017)
	FUS	Wheat	25 (16%)	up to 2,000	2,000	Zinedine <i>et al.</i> (2011)
		Maize	31 (3%)	up to 600	600	Zinedine <i>et al.</i> (2011)
		breakfast and infant cereals	68 (6%)	up to 7,400		Mahnine <i>et al.</i> (2011)
	BEA	Wheat	25 (28%)	up to 4,000	2,000	Zinedine <i>et al.</i> (2011)
		Barley	8 (50%)	up to 5,000	3,000	Zinedine <i>et al.</i> (2011)
		Maize	31 (19%)	up to 59,000	17,000	Zinedine <i>et al.</i> (2011)
		breakfast and infant cereals	68 (3%)	up to 10,600	NG	Mahnine <i>et al.</i> (2011)
	T-2	couscous, semolina	98 (0.3%)	5-5.8	NG	Zinedine <i>et al.</i> (2017)
Algeria	AFB ₁	wheat grain stored in silo ²	17 (64.70%)	0.13-37.42	7.40±2.41	Riba <i>et al.</i> (2010)
	AFB ₁	pre-harvest wheat grain ³	27 (60.71%)	0.21-13.96	3.86±1.12	Riba <i>et al.</i> (2010)
	AFB ₁	Semolina	12 (12%)	1.18	1.18	Riba <i>et al.</i> (2010)
	AFB ₁	Bran	12 (12%)	3.37	3.37	Riba <i>et al.</i> (2010)
	OTA	wheat grain stored in silo ²	17 (41.17%)	0.21-3.91	1.44±0.54	Riba <i>et al.</i> (2008)
	OTA	pre-harvest wheat grain ³	5 (60%)	0.45-1.65	0.88±0.35	Riba <i>et al.</i> (2008)
	OTA	Flour	8 (12.5%)	41.55	41.55	Riba <i>et al.</i> (2008)
	OTA	local wheat grain	39 (69.2%)	0.21-27.31	7.09±4.22	Riba <i>et al.</i> (2016)
	OTA	semolina and by-products	29 (75.9%)	0.16-34.75	6.95±5.73	Riba <i>et al.</i> (2016)
	OTA	flour and by-products	13 (100%)	0.36-18.18	6.77±5.52	Riba <i>et al.</i> (2016)
Tunisia	AFB ₁	wheat and derived products	51 (7.8%)	1.1-3.4	2.2±1.0	Ghali <i>et al.</i> (2008)
	AFTs	wheat and derived products	51 (29.4)	4.0-12.9	6.7±2.4	Ghali <i>et al.</i> (2008)
	AFG ₁	bsissa (processed wheat)	18 (33%)	6.71-80.42	36.8±32.39	Oueslati <i>et al.</i> (2017)
	OTA	wheat and derived products	51 (60.7%)	0.7-24.3	2.9±4.3	Ghali <i>et al.</i> (2008)
		wheat and derived products	46 (45.6%)	0.11-17.7	1.2±0	Ghali <i>et al.</i> (2009)
		Wheat	110 (38%)	11-250	55	Zaied <i>et al.</i> (2009)
	FB ₂	Sorghum	60 (0.33%)	16.2	16.2	Oueslati <i>et al.</i> (2014)

	FB ₃	Sorghum	60 (0.33%)	45.9	45.9	Oueslati <i>et al.</i> (2014)
¹ AFB ₁ = aflatoxin B ₁ ; AFG ₁ = aflatoxin G ₁ ; AFT = total aflatoxins; OTA = ochratoxin A; FB ₁ = fumonisin B ₁ ; FB ₂ = fumonisin B ₂ ; FB ₃ = fumonisin B ₃ ; ZEA = zearalenone; DON = deoxynivalenol; ENN = enniatin; FUS = fusaproliferin; BEA = beauvericin; T-2 = T-2 toxin. ² Wheat variety <i>Waha</i> and <i>Vitron</i> stored in silos for six months. ³ Pre-harvest variety <i>Waha</i> . ⁴ NG = not given.						

Dans une étude plus récente en Algérie, Riba et al. (2016) a signalé que l'espèce impliqués dans la production d'OTA dans le blé et ses dérivés ont été *Aspergillus westerdijkiae*, *A. ochraceus*, *A. alliaceus*, *A. carbonarius* et *A. niger*. Dans un autre essai, la population fongique des papiers « Pastilla » fines préparées à partir de pâte de blé fluide) de Le marché de détail de Rabat (Maroc) a été déterminé (TantaouiElarakiet al., 1993). Parmi 187 isolats identifiés, 104 (55,6%) appartenaient au genre *Penicillium*, avec une prédominance de *P. aurantiogriseum* (51,9 % de *Penicillium* et 28,8 % du total des champignons), suivi de *P. viridicatum* (11,7% des isolats). Les représentants d'*Aspergillus* n'ont pas dépassé 8,5 % du total des isolats et n'étaient présents qu'en été. *Cladosporium*, *Fusarium* et *Trichoderma* représentés 6,4, 5,8 et 4,3 % du total des isolats, respectivement (**TantaouiElarakiet, 2018**)

- Fruits secs et noix :

Les principales enquêtes sur la contamination des fruits secs par champignons t'oxygènes ont été réalisées en Algérie (tableau13). Quarante échantillons de noix (amandes, pistaches, noisettes, arachides et noix) disponibles sur le marché algérien ont été analysés pour les champignons aflatoxines (Ribaet al., 2013). L'étude a révélé qu'*Aspergillus* Link était le plus fréquent genre, tandis que les espèces appartenant aux sections *Nigri* (30,6%) et *Flavi* (27,9 %) étaient majoritairement isolés. Parmi les 420 isolats d'*Aspergillus* section *Flavi* examinés, 78,6% ont produit des CPA et 52,4 % ont produit des AF. L'incidence de souches aflatoxinogènes était de 56,2 %, 51,8 %, 44 %, 40 % et 30 % aux pistaches, noisettes torréfiées, amandes décortiquées, décortiquées arachides et noix non décortiquées, respectivement. La majorité des souches aflatoxigènes (90,5 %) ont été identifiées comme *A. flavus*. Les souches noires d'*Aspergillus* dominaient sur amandes (64,4 %) et pistaches (55,3%). Enquêter sur la contamination par des champignons t'oxygènes de amandes, pistaches et graines de sésame du même pays, Ait Mimoun et al. (2016) ont montré que la pré dominance mycobiota appartenait au genre *Aspergillus* section *Nigri* et étaient représentés par *A. carbonarius* et *A. Niger* agrégat

dominance mycobiota appartenait au genre *Aspergillus section Nigri* et étaient représentés par *A. carbonarius* et *A. Niger agrégat*.

Tableau 9 : Présence de mycotoxines dans d'autres produits du Maroc, d'Algérie et de Tunisie. (TantaouiElarakiet, 2018)

Country	Mycotoxin ¹	Foodcommodity	Numberofsamples(%p ositivesamples)	Range (ng/g)	Meanlevels(µg /kgorµg/l)	Reference
Morocco	AFTs	Peanuts	6(17%)	820	NG ²	Tantaoui-Elarakietal.(1994)
		Peanuts	47(13%)	25-120	NG	Tantaoui-Elarakietal.(2000)
		Almonds	27 (11%)	18-30		
		Nuts	27(4%)	20		
		Pistachios	24(0%)	NG		
		Raisins	42(0%)	NG		
		Driedfigs	38(0%)	NG		
		Prunes	38(3%)	20		
		Dates	35(0%)	NG		
		Pepper	15(93%)	0.04-0.55	0.21	Zinedineetal.(2006)
	AFB ₁ OTA	Cumin	14(57%)	0.01-0.18)	0.05	
		Ginger	12(86%)	0.03-9.10	1.47	
		Paprika	14(100%)	1.30-9.68	5.23	
		Raisins	20(20%)	3.2-13.9	10.7	Juanetal.(2008)
		Raisins	20(35%)	0.05-4.95	0.96	Zinedineetal.(2007d)
		Blackolives	10(100%)	0.2-1.2	NG	ElAdlounietal.(2006)
		Wine	30(100%)	0.028-3.24	0.65	Filalietal.(2001)
		Fruitjuices	14(7.1%)	1.16	NG	
		Pasteurisedmilk	54(88.8%)	0.001-0.117	0.018	Zinedineetal.(2007)
		Rawmilk	48(27%)	0.04-0.1	NG	ElMarnissietal.(2012)
Algeria	AFTs	Pistachio	8(87.5%)	0.41-13.45	6.70±3.40	Ribaetal.(2013)
		Pistachio	31(6.45%)	0.4-0.7	0.55	Fernaneetal.(2010)
	AFB ₁	Spices	44(63.9%)	0.10-25.82	8.47±9.97	Azzouneetal.(2016)
		Pistachio	8(87.5%)	0.28-8.72	4.45±2.64	Ribaetal.(2013)
		Roastedhazelnuts	8(87.75%)	0.20-2.81	1.33±0.88	
		Shelledalmonds	8(100%)	1.65-4.00	2.12±1.56	
	AFTs	Shelledpeanuts	8(100%)	0.34-25.82	7.10±3.80	
		Shelledpeanuts	8(100%)	0.20-20.52	6.30±3.64	
		Unshelledwalnuts	8(75%)	0.60-8.76	4.90±2.44	
	AFB ₁	Unshelledwalnuts	8(75%)	0.20-6.34	3.42±1.35	Ribaetal.(2013)
		Unshelledpeanuts	12(83.3)	0.53-46.8	12.14±1.52	AitMimoune(2017)
		Shelledpeanuts	37(48.6%)	0.26-175	18.23±3.41	
		Driedfigs	33(75.75%)	0.22-83.4	22.58±4.56	
	AFM ₁ OTA	Almonds	30(75.7%)	0.06-6.62	2.36±0.57	
		Rawmilk	47 (11%)	0.009-0.103	NG	Redouane-Salahetal.(2015)
		Pistachios	31(3.2%)	170	NG	Fernaneetal.(2010)
		Spices	14(78.5%)	1.7-38.9	11.3±12.6	Ghalietaal.(2008)
Tunisia	AFB ₁	Driedfruits	42(72.3%)	0.7-50	6.4±11.3	
		Pistachios	40(52.5%)	<LOQ ² -122.4	NG	Ghalietaal.(2009)
		Driedfruits	228(4.4%)	<LOQ-17.5	16.5	Azeiezetal.(2015)
		Spices	14(85.7%)	3.6-87.4	28.5±26.4	Ghalietaal.(2008)
	AFTs	Driedfruits	42(76.1%)	1.5-45	9.7±11	Ghalietaal.(2008)
		Pistachios	40(52.5%)	<LOQ-122.4	NG	Ghalietaal.(2009)
	AFB ₂	Driedfruits	228(7%)	1.04-1.25	1.1	Azeiezetal.(2015)

AFG ₁	Pistachios	40(27.5%)	<LOQ ² 0.24	NG	Ghali <i>et al.</i> (2009)
	Pistachios	40(7.5%)	<LOQ	NG	Ghali <i>et al.</i> (2009)
AFG ₂	Driedfruits	228(5.3%)	<LOQ-6.38	3.2	Azeiez <i>et al.</i> (2015)
	Pistachios	40(7.5%)	<LOQ	NG	Ghali <i>et al.</i> (2009)
OTA	Driedfruits	228(13.6%)	<LOQ-15.6	5.5	Azeiez <i>et al.</i> (2015)
	Spices	14(57.1%)	1.7-7.2	3.5±2	Ghali <i>et al.</i> (2008)
	Driedfruits	42(72.3%)	1-19.5	2.4±2.7	
	Driedfruits	228(22.4%)	<LOQ-5.51	1.2	Azeiez <i>et al.</i> (2015)

¹AFB₁=aflatoxinB₁; AFG₁=aflatoxinG₁; AFG₂=aflatoxinG₂; AFM₁=aflatoxinM₁; AFT=totalaflatoxins; OTA=ochratoxinA.
²NG=notgiven; LOQ=limitofquantification.

5.1.5 Contamination des épices communes par les champignons aflatoxinogènes et l'aflatoxine B1 en Algérie

Les épices sont généralement produites dans des zones où les conditions climatiques sont favorables à la croissance de champignons t'oxygènes et production de mycotoxines. Cette étude évalue la présence de champignons aflatoxinogènes et d'aflatoxine B1 (AFB1) dans épices commercialisées en Algérie. Un total de 44 échantillons d'épices (4 pour chaque type d'épice) composés d'anis, de poivre noir, carvi, cannelle, coriandre, cumin, gingembre, poivron rouge, safran, cumin doux et piment doux ont été collectés de quatre marchés populaires situés en Algérie. L'analyse mycologique de l'épice a été effectuée par dilution sur plaque tandis que l'AFB 1 les niveaux de contamination ont été déterminés par chromatographie liquide à haute performance couplée à la fluorescence détection (HPLC-FLD) après dératisation post-colonne. Les champignons communément isolés étaient des espèces d'*Aspergillus* (56,4%), *Penicillium* (25,1%), *Mucor* (12,8%) et *Eurotium* (5,7%). Espèce appartenant à la section d'*Aspergillus Flavi* représentaient 28,9% du total des *Aspergilles*. (N. Azzoune, 2015)

Tableau 10 : Occurrence des moisissures¹, *Aspergillus*, *Aspergillus section Flavi*, et Isolats aflatoxigènes dans 44 échantillons d'épices collectés des marchés d'Algérie. (N.Azzoune, 2015)

Origine	Spices(n=4)	Total fungal	<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus</i>	Number of	Number of
Spices		flora±SD	(%) ³	section <i>Flavi</i>	Isolate tested	Aflatoxigenic
		(cfu/g) ²		(%) ⁴		isolates (%) ⁵
Algiers	Anise ed (<i>Pimpinella anisum</i> L.)	800±370	16.3	06.4	5	5(100)
	Redpepper (<i>Capsicum frutescens</i> L.)	1,175±678	61.4	24.2	20	4(20.0)
	Sweetcumin (<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.)	1,031±457	59.7	31.1	20	8(40.0)
	sweetpepper (<i>Capsicum annuum</i> L.)	1,646±100	69.6	36.8	46	8(17.4)
Batna	blackpepper (<i>Piper nigrum</i> L.)	719±71	71.4	16.3	6	1(16.7)
	caraway (<i>Carum caraway</i> L.)	565±322	47.4	20.7	7	5(71.4)
	coriander (<i>Coriandrum sativum</i> L.)	752±312	58.6	30.3	12	7(58.3)
Biskra	cumin (<i>Cuminum cyminum</i> L.)	550±330	34.9	18.9	7	1(14.3)
Oran	cinnamon (<i>Cinnamomum zeylanicum</i> L.)	450±113	31.6	11.2	2	0(0.0)
	ginger (<i>Zingiber officinale</i> Rosc.)	2,010±1,494	82.6	58.0	74	41(55.4)
	saffron (<i>Crocus sativus</i> L.)	1,015±658	86.4	64.1	46	14(30.4)
Total					245	94(38.4)

¹The commonly isolated fungi were species of *Aspergillus*, *Penicillium*, *Eurotium* and *Mucor*.
²SD=standard deviation.
³Calculate as a percentage of the total fungi.
⁴Calculate as a percentage of the total *Aspergillus*.
⁵For a preliminary screening of aflatoxin production, cultures were observed for fluorescence on coconut agar medium under long-wave UV-light (365 nm) after 3, 5 and 7 days and then confirmed by thin layer chromatography (TLC). The limit of detection of the TLC method for aflatoxin B and G was 50 ng/ml.

La capacité de production d'aflatoxines des isolats appartenant à *Aspergillus section Flavi* a été déterminé sur milieu coco gélose et confirmé par chromatographie sur couche mince et HPLC-FLD. Quatre-vingt-quatorze isolats (38,4 %) des 245 *Aspergillus section Flavi* examinés ont produit des aflatoxines. Le plus fréquent les chémotypes (84 %) correspondent à des isolats capables de produire à la fois de l'aflatoxine B et de l'acide cyclopiazonique suivis des producteurs d'aflatoxine B uniquement. Vingt-trois (63,9 %) des 36 épices contenaient de l'AFB1 à des niveaux allant de 0,10 à 26,50 µg/kg. Deux échantillons de safran (24,34 et 26,50 µg/kg) et deux échantillons de cumin doux (14,65 et 19,07 µg/kg) étaient supérieurs la limite réglementaire algérienne de 10 µg/kg. Ce travail représente le premier rapport sur la survenue d'aflatoxines champignons et BAAR1 dans les épices communes en Algérie.

Notre étude a montré que toutes les analyses des échantillons d'épices étaient contaminées par des moisissures ; le plus les épices contaminées étaient le gingembre, le poivron, le rouge poivre, cumin doux et safran. La plupart des champignons isolés l'espèce appartenait aux *Aspergillus sections Flavi* et *Nigri*. Une variation considérable dans la production d'AF a été observée parmi les isolats testés. De plus, la quantification des aflatoxines dans les échantillons d'épices a montré une large gamme de contamination par AFB1. Les données actuelles suggèrent que certaines épices peuvent représenter une source d'exposition à la mycotoxine cancérigène, AFB1. Pour ces raisons, il est nécessaire de prendre des mesures pour produire des épices de meilleure qualité. (N. Azzoune, 2015)

5.2 Etude mycotoxines dans les viandes en Algérie

La contamination de la viande par les mycotoxines est l'un des dangers importants à maîtriser en matière de la sécurité alimentaire. Les mycotoxines sont transportées vers l'homme par la consommation des viandes provenant d'animaux nourris avec des aliments contaminés et des épices contaminées qui utilisés lors de la transformation de ces viandes. Consommer des produits à base de viande contaminés par l'aflatoxine peut causer des effets mutagènes, cancérigènes et effets tératogènes chez les consommateurs. Concernant cette question, il est important d'évaluer les recherches qui nous montrent la contamination de la viande par les aflatoxines et produits carnés.

A notre connaissance, aucune étude ou expérience sur les mycotoxines présentées dans les viandes et ses dérivés en Algérie n'a été réalisée. Beaucoup d'éléments restent à découvrir dans ce domaine. La présence des mycotoxines dans les viandes mérite la réalisation des études plus sérieuses. Ceci est d'autant plus important que les mycotoxines présentant une grande importance sanitaire et économique chez les ruminants et le risque de passer à l'homme. En parallèle, aucun texte réglementaire gère et traite ces contaminants chimiques en Algérie. Le risque d'une contamination des animaux par des mycotoxines est certainement sous-estimé en production de viande.

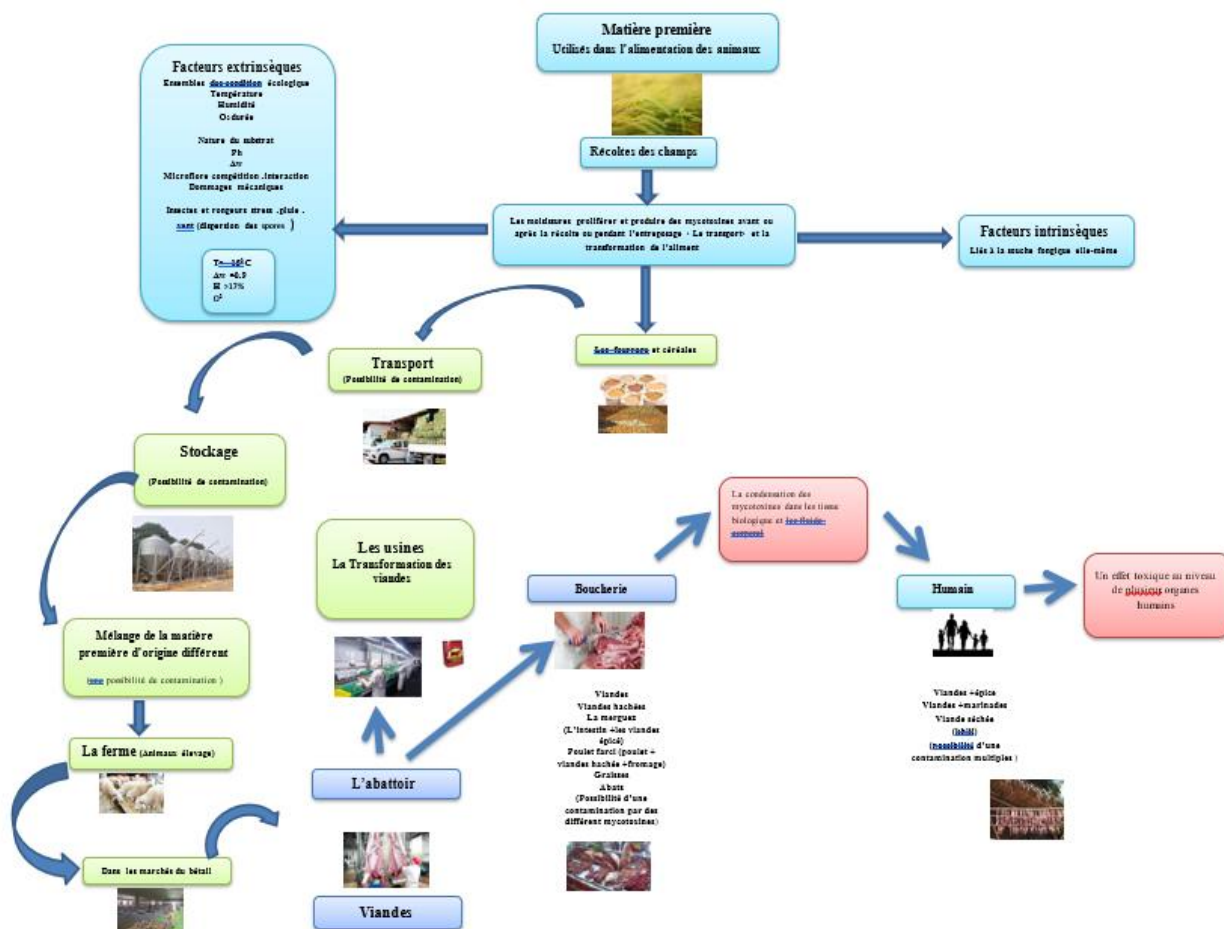


Figure 11 : Les mycotoxines tout au long de la chaîne, depuis le champ jusqu'à l'assiette du consommateur ou la mangeoire (illustrée par nous-même)

Par ailleurs dans les pays du nord et de l'est de l'Europe, Les aflatoxines peuvent être détectées dans le foie, les reins et les muscles de volailles, de porc ou de ruminants en conditions expérimentales. Leur présence sur le terrain n'est généralement constatée que dans les viandes de porc, de bovin et les charcuteries provenant de certains pays où la contamination des aliments pour animaux est fréquente à des niveaux élevés (Boudra, 2011). In (O. Gadi2012)

Il est rassurant de savoir que les ruminants constituent un filtre efficace contre ces toxines qui contaminent largement le monde végétal et se retrouvent en partie dans les produits issus des autres espèces animales. La présence du rumen et de sa population microbienne explique l'efficacité des ruminants dans les processus de bioconversion et d'élimination des toxines.(Yiannikouris & Jouany, 2002)

Les ruminants sont plus résistants à la plupart des mycotoxines que les monogastriques, car leur flore ruminale joue un rôle détoxifiant en dégradant certaines mycotoxines (Hussein et Brasel, 2001, Jouany et coll., 2009). Ce processus fait appel à des étapes de détoxification résultant de l'action des enzymes de l'hôte et de sa flore microbienne (Jouany et coll., 2009). De telle manière, les toxines T-2 et HT-2, DON et diacétoxyscirpénol (DAS) sont toutes dégradées en molécules moins nocives lorsqu'elles sont administrées à des doses de 10µg/ml en présence de contenu du rumen (Prelusky et coll., 1987b).

Plus spécifiquement, la T-2 est transformée en HT-2 et en néosolaniol, lesquels sont 10 fois moins toxiques que la molécule mère (Jouany et coll., 2009). Selon Côté et coll ; (1986), les microorganismes du rumen dégradent le DON en ouvrant le cycle époxy pour former le diène 12,13 dé-époxy-déoxynivalénol ou DOM-1. Cette bioconversion du groupement époxy responsable de la toxicité est l'œuvre d'un époxyde réductase microbienne qui entraîne une diminution significative de la toxicité du DON chez les ruminants (Côté et coll., 1986, Jouany et coll., 2009). À l'opposé, la ZON est métabolisée à 90 % en α -zéaralénol dont le pouvoir toxique est de trois à quatre fois plus important que la molécule mère (Kiessling et coll., 1984, Zinedine et coll., 2007) in **(Tazerout, 2016)**

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

L'excrétion fécale résulte d'un manque d'absorption par le tractus gastrointestinal ou d'une grande efficacité d'élimination des toxines ou de leurs métabolites par le système biliaire. Ainsi la FB1 et le DON qui sont principalement exportées par la voie biliaire et sont faiblement absorbés dans l'intestin se retrouvent majoritairement dans les fèces (respectivement 61 % et 54 à 75 %) et sous forme de traces dans l'urine (1 à 3 %).

L'excrétion lactée des toxines et de leurs métabolites représente une voie d'élimination par l'animal et peut s'effectuer par filtration intercellulaire, diffusion passive transmembranaire ou transport actif par l'intermédiaire de vésicules de sécrétion.**(Yiannikouris & Jouany, 2002)**

5.3 Etude des mycotoxines dans les viandes à l'étranger

5.3.1 Les mycotoxines dans les viandes et les produits carnés (Egypte, Iran)

1. Aflatoxines

En Egypte, Darwich et al. Ont indiqué que la plus haute quantité d'aflatoxine a été trouvée dans le foie et l'estomac après l'analyse des viandes de poulet congelées, à partir de 80 échantillons de poulets prélevés. Aussi, Shaltout et al. Ont constaté que des niveaux d'aflatoxine de 13.38 ± 1.52 , 9.03 ± 1.14 , 8.80 ± 0.95 et 4.53 ± 0.61 g/kg, ont été obtenus respectivement, sur un total de 100 échantillons de boulettes de viande, saucisses, luncheon et pastrami collectés dans diverses boucheries et épicerie de Benha (Egypte). Ils ont signalé que la quantité d'aflatoxine trouvée dans les échantillons de boulettes de viande était au-dessus de la limite, et celui des saucisses était très proche. L'étude de Hassane et al. Sur les contaminations par les aflatoxines B1, B2, G1 et G2 sur un total de 350 échantillons (viande congelée, viande hachée, foie, rognon, luncheon, saucisse, hawawchi) collectés auprès de 50 boucheries et supermarchés différents en Egypte, ont reportés des valeurs qui étaient au-dessus de la limite par rapport aux limites rapporté par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la FAO et FDA. Ahmed et al. Ont collecté 90 échantillons (30 saucisses, 30 luncheon, 30 viandes d'hamburger) des marchés de Zagazig en Egypte. Selon leurs résultats, 4 échantillons de saucisse, 3 échantillons du luncheon et 2 échantillons de viande d'hamburger ont été contaminés par les aflatoxines au-dessus des valeurs limites (4 ppb) déterminées par l'Union européenne.

En Iran, Maktabi et al. Ont utilisé la méthode ELISA pour détecter AFB1 dans 45 échantillons de saucisses et 53 échantillons d'hamburger collectés sur divers marchés, 2 échantillons de saucisses (4.9%) et 3 burgers (6.3%) ont été contaminés en dessus de >1 ng/g. Cependant, dans 4 échantillons de hamburger (8.9%) des contaminations d'*Aspergillus flavus*, *A. niger*, *A. mucor* et *Penicilium* ont été constatées.

Les épices utilisées dans les produits carnés peuvent être représentées comme une source de contamination par les mycotoxines de ces des produits. Plédin et al. Ont reporté d'avoir trouvé l'aflatoxine dans le poivre rouge et le poivre noir, qui ont été utilisé comme matière première dans la production des saucisses.

2. Ochratoxin A :

Cette toxine est présente sous forme de contaminant de nombreuses denrées alimentaires, notamment les céréales. Si les animaux consomment des aliments contaminés, les viandes et les produits carnés seront contaminés. Il est souligné que la viande est la principale source de l'exposition humaine à cette toxine. En Croatie, Markov et al. ont mené une enquête sur les OTA dans les saucisses semi-séchées et les produits à base de viande séchée qui ont été récupérés des boucheries croates. Dans l'ensemble, 44 des 75 échantillons étaient positifs par l'ochratoxine. En Italie, La cumin et al. ont analysés 100 échantillons de différents type du salami. Au totale, 72 échantillons ont été trouvés positifs et en dessus de la limite tolérable.

3. Zearalenone :

La production de zéaralénone ne peut être observé dans les viandes transformées en raison du manque des conditions environnementales optimales (en particulier l'activité de l'eau) requis pour le développement de *Fusarium* et la production des toxines.

Des études montrent que même s'il existe des mycotoxines contaminant la viande et les produits carnés, l'incidence et les effets toxiques des aflatoxines et l'ochratoxine rend ces toxines plus importantes dans les termes de sécurité alimentaire. Il est nécessaire de développer la législation sur les limites maximales de mycotoxines dans la viande et les produits carnés. (H. Kaynarca et al, 2019)

5.3.2 Présence mycologique dans les produits carnés :

Des études déterminer la qualité fongique des produits carnés (Luncheon, pastirma, kofta et burger) et des épices (utilisées dans la transformation de la viande) commercialisées dans certaines épicerie et supermarchés du gouvernorat de Gharbia (Egypte) sous divers noms commerciaux et caractérisation moléculaire (ITS) pour certaines espèces de *Penicillium*.

-Dans 120 produits des viandes testées et 33 échantillons d'épices, 9 genres de moisissures ont été détectés. Les genres des moisissures identifiés étaient *Aspergillus*, *Penicillium*, *Acremonium*, *Cladosporium*, *Geotrichum*, *Mucor*, *Claveolaria*, *Emericella* *Nudulans* et *Scorulopsis*. Cette étude a été réalisée pour déterminer la qualité fongique des produits carnés (Luncheon, basterma, kofta et burger) et des épices (utilisées dans la transformation de la viande) commercialisées dans certaines épicerie et supermarchés du gouvernorat de Gharbia

(Egypte) sous divers noms commerciaux et caractérisation moléculaire (ITS) pour certaines Espèces de *Penicillium*.

-Dans 120 produit des viandes testées et 33 échantillons d'épices, 9 genres de moisissures ont été détectés. Les genres des moisissures identifiés étaient *Aspergillus*, *Penicillium*, *Acremonium*, *Cladosporium*, *Geotrichum*, *Mucor*, *Claveolaria*, *Emericella*, *Nudulans* et *Scorulopsis*.

Les principales espèces de *Penicillium* identifiées étaient ; *P. citrinum*, *P. aurantigreum* *P. chrysogenum* étaient les espèces les plus prédominantes isolés à partir d'échantillons de hamburger, tandis que dans les échantillons de kofta, *P. Paxilli* et *P. restrictum* étaient les plus isolés l'espèce. *P. citreognigrum* et *P. carneum* détectés uniquement dans les échantillons de luncheon et de basterma.

Dans les épices les principales espèces identifiées de *Penicillium* étaient ; *P. aurantigreum*, *P.*

Carneum, *P. chrysogenum*, *P. citreognigrum*, *P. citrinum*, *P. crustosum*, *P. Paxilli*, *P. restrictum*, *P. implicatum* et *P. simplicissimum*. Trois isolats de *Penicillium* (*P. chrysogenum*, *P. carneum* et *P. restrictum*) provenant des produits carnés et un isolat de *Penicillium* (*P. crustosum*) provenant d'épices ont été soumis à une identification par PCR (Ashraf A. Abdel-Tawab et al,2020)

Tableau 11 : Incidence de moisissure isolée à partir d'échantillons de produits de viande examinés (Ashraf A. Abd el-Tawab et al,2020)

Isolatedmould	Luc heon		Kofa		Basterma		Burger		Spices	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
<i>Aspergillus</i> spp.	24	88.88	36	85.71	35	85.36	46	58.23	86	55.48
<i>Acremonium</i> spp.	-	-	-	-	-	-	3	3.79	3	1.94
<i>Cladosporium</i> spp.	-	-	-	-	-	-	3	3.79	9	5.80
<i>Geotrichum</i> spp.	-	-	-	-	-	-	6	7.59	-	-
<i>Penicillium</i> spp.										
<i>P. aurantigreum</i>	-	-	-	-	-	-	3	3.795	6	3.87
<i>P. carneum</i>	-	-	-	-	3	7.32	-	-	-	-
<i>P. chrysogenum</i>	-	-	-	-	-	-	3	3.795	3	1.94
<i>P. citreognigrum</i>	3	11.12	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>P. citrinum</i>	-	-	-	-	-	-	6	7.59	3	1.94
<i>P. crustosum</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	6	3.87
<i>P. Paxilli</i>	-	-	3	7.145	-	-	-	-	-	-
<i>P. restrictum</i>	-	-	3	7.145	-	-	-	-	-	-
<i>P. implicatum</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1.94
<i>P. simplicissimum</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1.94
Total of <i>Penicillium</i> spp	3	11.12	6	14.29	3	7.32	12	15.18	24	15.48
<i>Mucor</i> spp	-	-	-	-	3	7.32	9	11.42	21	13.55
<i>Claveolaria</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1.94
<i>Emericella. Nudulans</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1.94
<i>Scorulopsis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	6	3.85
Total	27	100	42	100	41	100	79	100	155	100

Conclusion générale

Actuellement, les mycotoxines posent un réel problème sanitaire à l'échelle mondiale. D'après la bibliographie récente consultée, la Contamination de la viande et des produits carnés par les mycotoxines se produisent de deux manières, à savoir : le premier moyen est l'alimentation des animaux avec des aliments contaminés qui contient des résidus des mycotoxines dans les parties comestibles des animaux. La deuxième façon c'est la contamination qui pouvant survenir lors de la transformation, la conservation et la distribution des viandes et des produits carnés. En ce qui concerne cette de dernière, il est important d'appliquer les bonnes pratiques d'hygiène et de bonne fabrication pratique dans l'industrie agroalimentaire.

Aussi, les aflatoxines sont, sans aucun doute, responsables de cancer du foie chez l'homme. En outre, la toxicité des mycotoxines pourrait être aggravée par une exposition concomitante de l'homme et de l'animal à d'autres poisons comme les pesticides modernes (organophosphorés par exemple) qui inhibent de nombreuses enzymes et notamment les enzymes capables de détoxifier certaines mycotoxines.

En Algérie, le manque de contrôles sanitaires, le mauvais conditionnement des aliments (lieux de stockage humides, chauds et mal aérés) ainsi que l'absence d'une réglementation stricte augmentent le risque de contamination par ces métabolites. La fréquence de contamination des aliments mis à la disposition du public et la teneur des mycotoxines deviennent une menace sérieuse. Le lien évident entre l'exposition aux mycotoxines et le cancer peut expliquer l'explosion des cas dans notre pays. La situation nécessite une intervention rapide pour développer la législation sur les limites maximales de mycotoxines dans les viandes et les produits carnés

Références bibliographiques

1. Adam, M. A. A., Tabana, Y. M., Musa, K. B., & Sandai, D. A. (2017). Effects of different mycotoxins on humans, cell genome and their involvement in cancer (Review). *Oncology Reports*, 37(3), 1321–1336. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5424>
2. Afssa. (2005). *chimiques des viandes Avant-propos Sommaire*.
3. Afssa. (2009). *Évaluation des risques liés à la présence de mycotoxines dans les chaînes alimentaires humaine et animale Rapport final*.
4. Aït Mimoune, N., Riba, A. Verheecke, C., Mathieu, F. and Sabaou, N., 2016. Fungal contamination and mycotoxin production by *Aspergillus* spp. isolated from nuts and oils seeds. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences* 5: 301-305.
5. Ashraf A.Abd el-Tawab et al. (2020). *and Spices with Molecular Identification of Some Penicillium Isolates*. 8(2), 124–129.
6. AZZOUNE, N. (2011). *ETUDE DES POPULATIONS DU GENRE S ASPERGILLUS ET*. 2010–2011.
7. Azzoune, N., Mokrane, S., Riba, A., Bouras, N., Verheecke, C., Sabaou, N., & Mathieu, F. (2016). Contamination of common spices by aflatoxigenic fungi and aflatoxin B1 in Algeria. *Quality Assurance and Safety of Crops and Foods*, 8(1), 137–144. <https://doi.org/10.3920/QAS2014.0426>
8. Boudra, H.2011. Efficacité de détoxification de l'aflatoxine B1 et de l'ochratoxine A par un adsorbant organique : Evaluation par la balance d'excrétion et les paramètres toxicocinétiques chez le rat et la brebis laitière. Thèse docteur d'université, Université Blaise Pascal, N°D. U.: 2141.
9. Birgen, B. J., Njue, L. G., Kaindi, D. W. M., Ogutu, F. O., & Owade, J. O. (2020). Quantitative versus qualitative risk assessment of meat and its products: what is feasible for Sub-Saharan African countries? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 0(0), 1–13. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1812505>
10. Bennett JW, Klich M. Mycotoxins. *Clinical microbiology reviews*. 2003 ;16(3) :497-516.

11. Bouras, N. (2002). *Etude des Aspergilli du raisin et caractérisation de quelques métabolites synthétisés par Aspergillus niger* . 5503.
12. Cristina TABUC. (2007). *ET CONDITIONS OPTIMALES DE PRODUCTION*.
13. Darwish WS., Bayomi RME., El-Moaty AMA., Gad TM., 2016. Mould contamination and aflatoxin residues in frozen chicken meat-cuts and giblets. *Jpn J Vet Res*, 64, 167-171.
14. Directrices, L. (2008). *Évaluation De L ' Exposition Aux Dangers Microbiologiques*.
15. Edah, L., Ezin, C., Latifou, A. B., Adda, C., Vissienon, C., & Vissienon, Z. (2021). *Mycotoxines : Effets Sur La Santé Humaine*. 310–333.
16. Frisvad, J.C., Larsen, T.O., De Vries, R., Meijer, M. Houbraken, J. Cabanes, F.J., Ehrlich, K. and Samson, F.J., 2007. Secondary metabolites profiling, growth profiles and other tools for species recognition and important *Aspergillus* mycotoxins. *Studies in Mycology* 59: 31-37.
17. FAO/OMS. (2009). Caractérisation des risques liés aux dangers microbiologiques d'origine alimentaire. *Série Évaluation Des Risques Microbiologiques N° 17*.
18. FAO/OMS. (2018). *Manuel de communication sur les risques à la sécurité des aliments*.
19. Fegan, N., & Jenson, I. (2018). The role of meat in foodborne disease : Is there a coming revolution in risk assessment and management ? *Meat Science*, 144(January), 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2018.04.018>
20. Gadi omar. (2012). *Mémoire Magister Identification des Espèces de Moisissures*. 2011–2012.
21. Galtier, P., Oswald, I. P., Guerre, P., Morgavi, D., Boudra, H., & Jouany, J. P. (2008). Le risque mycotoxique: Danger et impact sanitaire en productions animales. *Productions Animales*, 21(1), 107–116. <https://doi.org/10.20870/productions-animales.2008.21.1.3381>
22. Gargouri, D. (2020). *THÈSE Pour obtenir le diplôme de doctorat mycotoxines . Application à la détection de mycotoxines dans des*.
23. Gauthier, A. (2016). *Les mycotoxines dans l ' alimentation et leur incidence sur la santé To cite this version : HAL Id : dumas-01315198 Par Les mycotoxines dans l ' alimentation et leur incidence sur la santé Directeur de thèse*.

24. Hussein, H. S. et J. M. Brasel. 2001. Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. *Toxicology* 167(2):101-134.
25. Hassan MN., Hassan AAEEA., Tartor YH., Ali SF., 2017. Aflatoxin producing moulds and aflatoxin residues in meat and meat products in Egypt. *Zag Vet J*, 42, 43-55.
26. Investigations on aflatoxigenic fungi and aflatoxins contamination in some nuts sampled in Algeria. *African Journal Microbiology Research* 7: 4974-4980.
27. Iacumin L., Chiesa L., Boscolo D., Manzano M., Cantoni C., Orlic S., Comi G., 2009. Moulds and ochratoxin A on surfaces of artisanal and industrial dry sausages. *Food Microbiol*, 26, 65- 70
28. Jouany, J., A. Yiannikouris et G. Bertin. 2009. Risk assessment of mycotoxins in ruminants and ruminant products. In: Papa Christou TG , Parissi ZM, Ben Salem H, Morand-Fehr P, rédacteurs. *Nutritional and foraging ecology of sheep and goats. Zaragoza : CIHEAM / FAO / NAGREF. p. 205-224 (Options Méditerranéennes : Série A. Séminaires Méditerranéennes ; n. 85).*
29. Koraichi F. Étude in vivo/in vitro de l'effet de la zéaralénone sur l'expression de transporteurs ABC majeurs lors d'une exposition gestationnelle ou néonatale : Université Claude Bernard-Lyon I ; 2012.
30. Kaynarca, H. D., Hecer, C., & Ulusoy, B. (2019). Mycotoxin hazard in meat and meat products. *Ataturk Universitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 14(1), 90–97. <https://doi.org/10.17094/ataunivbd.449705>
31. Markov K., Pleadin J., Bevardi M., Vahcic N., Sokolic-Mihalak D., Frece J., 2013. Natural occurrence of aflatoxin B 1, ochratoxin A and citrinin in Croatian fermented meat products. *Food Control*, 34, 312-317
32. Maktabi S., Fazlara A., Ghorbanpoor M., Talayol G., Siavashi M., 2016. Measurement and assessment of aflatoxin B1 and its producing molds in Iranian sausages and burgers. *J Kermanshah Univ Med Sci*, 20, 74-78.
33. Mayssa arfaoui. (2019). *Lutte biologique contre les moisissures toxigènes Lutte biologique contre les moisissures toxigènes.*
34. Mohammedi, D., & Mohammedi, S. (2014). Ochrotoxine A dans les aliments, les fluides et les tissus de volaille en Algérie. *Revue d'élevage et de Médecine Vétérinaire Des Pays Tropicaux*, 67(1), 35. <https://doi.org/10.19182/remvt.10157>

35. Moussaoui. (2019). *Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie*. 3(March).
36. N.ALOUI. (2018). *No Title*.
37. Organization WH. Selected mycotoxins: ochratoxins, trichothecenes, ergot. 1990.
38. Oswald, I., Pinton, P., Forget, F., Oswald, I., Pinton, P., & Forget, F. (2019). *Mycotoxines et éléments traces métalliques : co-contamination et toxicité croisée . To cite this version : HAL Id : hal-02282315*.
39. Pleadin J., Kovacevic D., Perkovic I., 2015. Impact of casing damaging on aflatoxin B1 concentration during the ripening of dry-fermented meat sausages. *J Immunoassay Immunochem*, 36, 655- 666.
40. PANISSET, J. C., DEWAILLY, E., & DOUCET-LEDUC, H. (2003). Contamination alimentaire. *Environnement et Santé Publique - Fondements et Pratiques*, 369–395.
41. Riba, A. Bouras, N. Mokrane, S., Mathieu, F., Lebrihi, A. and Sabaou, N., 2010. *Aspergillus section Flaviand aflatoxins in Algerian wheat and derived products. Food and Chemical Toxicology* 48: 2772-2777.
42. Richard, G. (2020). *La qualité des aliments d'origine animale*.
43. Riba, A., Mokrane, S., Mathieu, F., Lebrihi, A. and Sabaou, N., 2008. Mycoflora and ochratoxin a producing strain of *Aspergillus* in Algerian wheat. *International Journal of Food Microbiology* 122: 85-92.
44. Riba, A. Matmoura, A., Mokrane, S., Mathieu, F. and Sabaou, N., 2013.
45. Rkiba zineb. (2020). *LES MYCOTOXINES ALIMENTAIRES*.
46. S.BELMEHDI et G.BEDDAR. (2019). *Étude des moisissures productrices des mycotoxines isolée à partir des grains de blé dur*.
47. Shaltout FA., Amin RA., Nassif MZ., Abdel Wahab SA., 2014. Detection of aflatoxins in some meat products. *Benha Vet Med J*, 27, 368-374.
48. Sofia, J., & Mota, D. E. O. (2020). *Approches méthodologiques*.
49. TantaouiElarakiet, A. Sebti, F., Breton, A., Kaanane, A. and Faid, M., 1993. Mycoflora and physico-chemical properties of 'Pastilla' papers. *Microbiologie Aliments Nutrition* 11: 195-202
50. Tantaoui-Elaraki, A., Riba, A., Oueslati, S., & Zinedine, A. (2018). Toxigenic fungi and mycotoxin occurrence and prevention in food and feed in northern Africa – A

review. *World Mycotoxin Journal*, 11(3), 385–400.

<https://doi.org/10.3920/WMJ2017.2290>

51. Tazerout, N. (2016). *Détermination des concentrations de déoxynivalénol et zéaralénone associées à des maladies chez les vaches laitières Résumé.*
52. Vila-Donat, P., Marín, S., Sanchis, V., & Ramos, A. J. (2018). A review of the mycotoxin adsorbing agents, with an emphasis on their multi-binding capacity, for animal feed decontamination. *Food and Chemical Toxicology*, 114, 246–259.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.02.044>
53. 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>

