

Le risque mycotoxines en France et en Europe

Isabelle P. OSWALD

*Institut National de la Recherche Agronomique
Unité de Toxicologie Alimentaire - Toulouse,
FRANCE*

Toxalim
RESEARCH UNIT IN FOOD TOXICOLOGY



Académie d'Agriculture
22 mars 2017

ALIMENTATION
AGRICULTURE
ENVIRONNEMENT

INRA

Institut National de la Recherche Agronomique
Unité de Toxicologie Alimentaire - Toulouse,
FRANCE



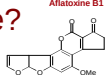
Académie d'Agriculture
22 mars 2017

ALIMENTATION
AGRICULTURE
ENVIRONNEMENT

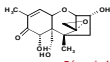
INRA

Qu'est ce qu'une mycotoxine?

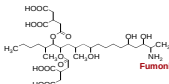
- Toxine produite par un champignon
- Plus de 1000 mycotoxines décrites, une trentaine avec des effets préoccupants
- Structure chimique très diverse
- Structure chimique et propriétés toxiques conservées au cours du stockage et de la transformation/cuisson des aliments



Aflatoxine B1



Deoxynivalénol - DON



Fumonisine B1

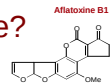


Zéaralénone

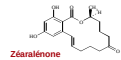
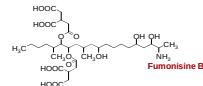
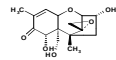


INRA
SCIENCE POUR L'AGRICULTURE

Académie d'Agriculture
22 mars 2017



- Toxine produite par un champignon
- Plus de 1000 mycotoxines décrites, une trentaine avec des effets préoccupants
- Structure chimique très diverse
- Structure chimique et propriétés toxiques conservées au cours du stockage et de la transformation/cuisson des aliments



Mycotoxines et Champignon

- La même toxine peut être élaborée par diverses espèces fongiques
- De même une souche fongique peut produire plusieurs mycotoxines
- La présence du champignon ne prouve pas la présence de mycotoxines
- Une toxine peut persister alors que le champignon a disparu



Académie d'Agriculture
22 mars 2017

- 
- INRA
SÉRIE 400

Mycotoxines, vieilles comme le monde

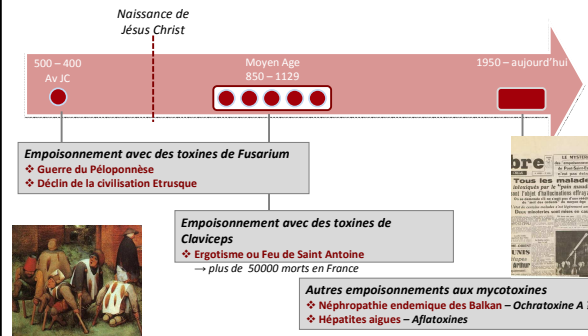
Timeline illustrating the historical presence of mycotoxins:

- 500 – 400 Av JC**: **Empoisonnement avec des toxines de *Fusarium***
 - ❖ Guerre du Péloponnèse
 - ❖ Déclin de la civilisation Etrusque
- Moyen Age 850 – 1129**: **Empoisonnement avec des toxines de *Claviceps***
 - ❖ Ergotisme ou Feu de Saint Antoine
 - plus de 50 000 morts en France
- 1950 – aujourd'hui**: **Autres empoisonnements aux mycotoxines**
 - ❖ Néphropathie endémique des Balkans – Ochratoxine A ?
 - ❖ Hépatites aigües – Aflatoxines

Additional historical context:

- Noissance de Jésus Christ** (around 0 AD)
- 1950 – aujourd'hui**: Includes a newspaper clipping titled "bre" with the headline "Pour les malades chroniques du système digestif, les aliments riches en fibres sont recommandés" and a photograph of a person.

Source: INRA (Institut National de la Recherche Agronomique), Académie d'Agriculture, 22 mars 2017



Importance et diversité des mycotoxines			
	Champignons	Mycotoxines	Matières premières
	<i>Aspergillus</i>	Aflatoxines Ochratoxine A Patuline	Mais, arachides, coton, semences, riz, haricots, lait, tissus animaux, ensilage
	<i>Fusarium Gibberella</i>	Trichothécènes, zéaralénone Fumonisinés, fusarine C	Blé, maïs, orge, riz, seigle, avoine, noix
	<i>Penicillium</i>	Patuline, citrinine, Ochratoxine A, acide cyclopiazonique	Fruits, jus de fruits, blé, riz Fromage, noix, tissus animaux, ensilage, fromage
	<i>Byssoschlamys</i>	Patuline	Fruits et jus de fruits, ensilage
	<i>Claviceps</i>	Alcaloïdes de l'ergot	Seigle, blé
	<i>Alternaria</i>	Alternariol Acide ténuazonique	Fruits, léguminees Pommes et tomates

Champignons	Mycotoxines	Matières premières
<i>Aspergillus</i>	Aflatoxines Ochratoxine A Patuline	Maïs, arachides, coton, semences, riz, haricots, lait, tissus animaux, ensilage
<i>Fusarium Gibberella</i>	Trichothécènes, zéaralénone Fumonisines, fusarine C	Blé, maïs, orge, riz, seigle, avoine, noix
<i>Penicillium</i>	Patuline, citrinine, Ochratoxine A, acide cyclopiazonique	Fruits, jus de fruits, blé, riz Fromage, noix, tissus animaux, ensilage, fromage
<i>Byssochlamys</i>	Patuline	Fruits et jus de fruits, ensilage
<i>Claviceps</i>	Alcaloïdes de l'ergot	Seigle, blé
<i>Alternaria</i>	Alternariol Acide ténuaazonique	Fruits, légumes Pommes et tomates



Académie d'Agriculture
22 mars 2017

Les mycotoxines : un problème mondial

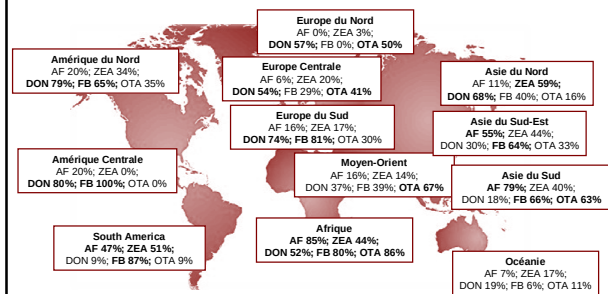
A world map with red outlines of continents. Overlaid on the map are white rectangular boxes with red borders, each containing text for a specific region. The text in each box lists the prevalence of DON, ZEA, FB, and OTA in percentages. The regions and their data are: Europe du Nord (AF 0%, ZEA 3%, DON 57%, FB 0%, OTA 50%), Europe Centrale (AF 6%, ZEA 20%, DON 54%, FB 29%, OTA 41%), Europe du Sud (AF 18%, ZEA 17%, DON 74%, FB 81%, OTA 30%), Asie du Nord (AF 11%, ZEA 59%, DON 68%, FB 40%, OTA 16%), Asie du Sud-Est (AF 55%, ZEA 44%, DON 30%, FB 64%, OTA 33%), Asie du Sud (AF 79%, ZEA 40%, DON 18%, FB 66%, OTA 63%), Océanie (AF 7%, ZEA 17%, DON 19%, FB 6%, OTA 11%), Afrique (AF 52%, ZEA 44%, DON 37%, FB 80%, OTA 86%), South America (AF 47%, ZEA 51%, DON 5%, FB 67%, OTA 9%), Amérique Centrale (AF 20%, ZEA 0%, DON 80%, FB 100%, OTA 0%), and Amérique du Nord (AF 20%, ZEA 34%, DON 79%, FB 65%, OTA 35%).

Région	AF	ZEA	DON	FB	OTA
Europe du Nord	0%	3%	57%	0%	50%
Europe Centrale	6%	20%	54%	29%	41%
Europe du Sud	18%	17%	74%	81%	30%
Asie du Nord	11%	59%	68%	40%	16%
Asie du Sud-Est	55%	44%	30%	64%	33%
Asie du Sud	79%	40%	18%	66%	63%
Océanie	7%	17%	19%	6%	11%
Afrique	52%	44%	37%	80%	86%
South America	47%	51%	5%	67%	9%
Amérique Centrale	20%	0%	80%	100%	0%
Amérique du Nord	20%	34%	79%	65%	35%

70 % des denrées sont contaminées

INRA
RECHERCHE

Académie d'Agriculture
22 mars 2017



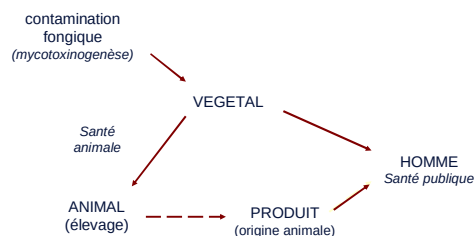
70 % des denrées sont contaminées

Académie d'Agriculture
22 mars 2017

Les mycotoxines: un problème d'actualité dans tous les pays

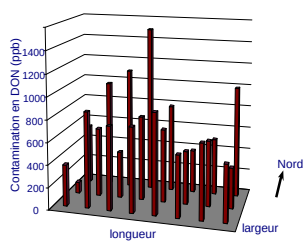
- Les enquêtes mondiales indiquent que **70% de la production mondiale est contaminée** par les mycotoxines (Schatzmayr et Streit, 2013)
- Dans les pays développés, **les niveaux de mycotoxines peuvent dépasser les valeurs toxicologiques de référence** (deuxième étude alimentation totale, Sirot *et al.*, 2013)
- En 2014, les niveaux élevés de mycotoxines ont conduit les autorités **françaises** à demander pour le maïs une **dérogation temporaire à la limite maximale** (EFSA J, 2014)
- Le climat influence les niveaux de mycotoxines. Quels sont les **conséquences du réchauffement climatique**

La contamination mycotoxique



La contamination mycotoxique est hétérogène

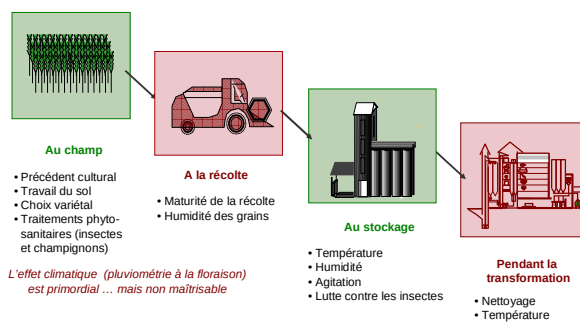
- A la fois au champs



- et au stockage

➡ IMPORTANCE DE L'ECHANTILLONNAGE

Facteurs influençant la présence de mycotoxines



➡ Le contrôle de la contamination mycotoxique doit être global

Toxicité des mycotoxines



EFFETS TOXIQUES DES MYCOTOXINES

- Toxicité aigue = effet à court terme (de forte dose)
- Toxicité chronique = effet à long terme (faibles doses)

Multiples effets toxiques des mycotoxines :

EFFETS

Hépatotoxique
Néphrotoxique
Neurotoxique
Cardiotoxique
Diabétogène
Immunotoxique
Trémorigène
Œstrogénique
Téatogène
Cancérogène

MYCOTOXINES

Aflatoxines
Ochratoxine, Citrinine
Ergot de seigle
Acide pénicillique
Acide terrique
Aflatoxine, Ochratoxine, Trichothécènes
Trichothécènes
Zéaralénone
Aflatoxine, Ochratoxine
Aflatoxine, Fumonisine, Ochratoxine

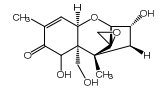
Les mycotoxines réglementées en Europe en alimentation humaine et animale

- **Règlementation en alimentation humaine** : aflatoxines, ochratoxine A, zéaralénone, deoxynivalénol, fumonisines et patuline
- **Règlementation en alimentation animale** : aflatoxines
- **Recommandation en alimentation humaine** : toxines T2 et HT2
- **Recommandation en alimentation animale** : ochratoxine A, zéaralénone, deoxynivalénol, fumonisines, toxines T2 et HT2
- **Cas particulier des alcaloïdes de l'ergot** : législation sur les sclérotés en alimentation humaine et animale

EFFETS TOXIQUES DES MYCOTOXINES

- Toxicité aiguë
- Effets sur les performances
 - Exemple 1 : le deoxynivalénol
 - Exemple 2 : l'aflatoxine

Le deoxynivalénol (DON)



Origine

Principale mycotoxine produite par *Fusarium graminearum* et *F. culmorum*. Appartient à la famille des trichothécènes (Type B). Contamine l'alimentation humaine et animale au travers du maïs et du blé.

Métabolisme

Absorption rapide, éliminé sous forme conjuguée

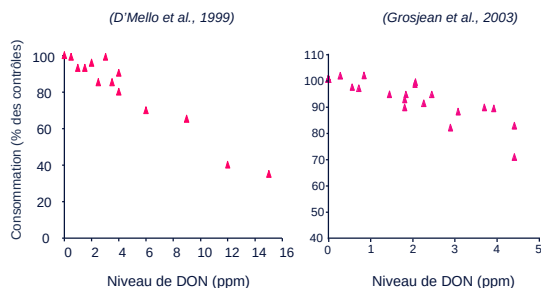
Toxicité

- chez la souris : diminution de la prise alimentaire, stimulation ou inhibition des fonctions immunitaires
- chez le porc : diminution de la prise alimentaire, refus alimentaire, vomissements, altération de la réponse immunitaire

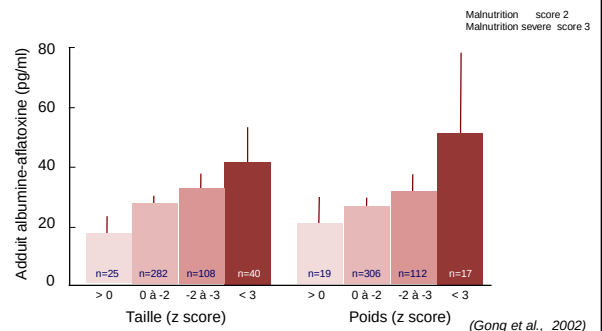
Mécanisme d'action

- interférence avec la peptidyltransferase et diminution de la synthèse d'ADN, d'ARN et des protéines
- action également sur le système nerveux

Effet de l'ingestion de DON sur la consommation volontaire d'aliment par le porc



Effet de l'ingestion d'Aflatoxine sur la croissance des enfants au Togo et au Bénin



EFFET TOXIQUES DES MYCOTOXINES

- Toxicité aigue
- Effets sur les performances
- Effets sur la reproduction
 - Exemple de la zéaralenone

 Académie d'Agriculture
22 mars 2017

- # EFFET TOXIQUES DES MYCOTOXINES
- Toxicité aigue
 - Effets sur les performances
 - Effets sur la reproduction
 - Exemple de la zéaralenone
-  Académie d'Agriculture
22 mars 2017

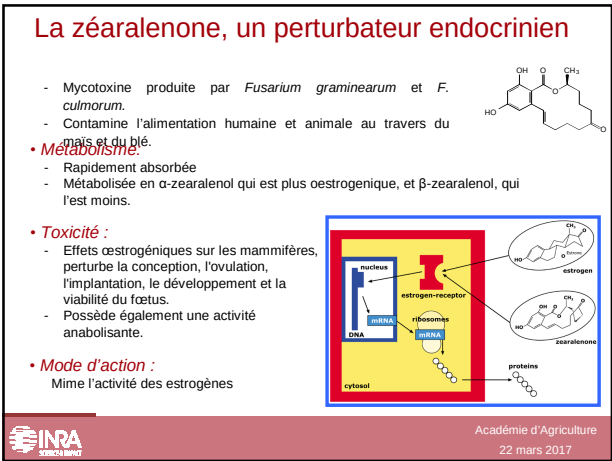
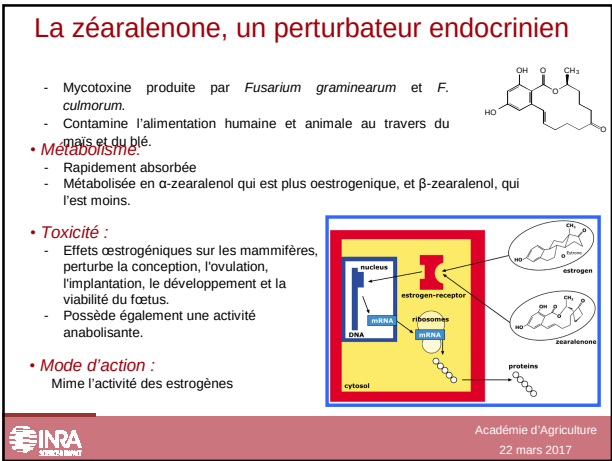
La zéaralenone, un perturbateur endocrinien

- Mycotoxine produite par *Fusarium graminearum* et *F. culmorum*.
- Contamine l'alimentation humaine et animale au travers du maïs et du blé.
- **Métabolisme.**
 - Rapidement absorbée
 - Métabolisée en α -zéaralenol qui est plus oestrogénique, et β -zéaralenol, qui l'est moins.
- **Toxicité :**
 - Effets oestrogéniques sur les mammifères, perturbe la conception, l'ovulation, l'implantation, le développement et la viabilité du fœtus.
 - Possède également une activité anabolisante.
- **Mode d'action :**
Mime l'activité des estrogènes

Académie d'Agriculture
22 mars 2017

- # La zéaralenone, un perturbateur endocrinien
- Mycotoxine produite par *Fusarium graminearum* et *F. culmorum*.
 - Contamine l'alimentation humaine et animale au travers du maïs et du blé.
 - **Métabolisme.**
 - Rapidement absorbée
 - Métabolisée en α -zéaralenol qui est plus oestrogénique, et β -zéaralenol, qui l'est moins.
 - **Toxicité :**
 - Effets oestrogéniques sur les mammifères, perturbe la conception, l'ovulation, l'implantation, le développement et la viabilité du fœtus.
 - Possède également une activité anabolisante.
 - **Mode d'action :**
Mime l'activité des estrogènes
- CC1=CC(=C(C=C1)O)C2=C(C(=O)C3CC(=C(C=C3)O)CC4=C(C2)C=CC(C4)C)C
- The diagram shows the following components and processes:

 - Estrogènes** and **zéaralenone** (represented by chemical structures) bind to the **estrogène-récepteur** (ER) in the **cytosol**.
 - The **estrogène-récepteur** complex enters the **nucleus**.
 - In the nucleus, the complex binds to **DNA**, initiating the transcription of a gene into **mRNA**.
 - The **mRNA** moves back to the **cytosol**, where it is translated by **ribosomes** into **protéines**.
- INRA
SCIENCE EN ACTION
- Académie d'Agriculture
22 mars 2017



La zearalénone et ses formes modifiées

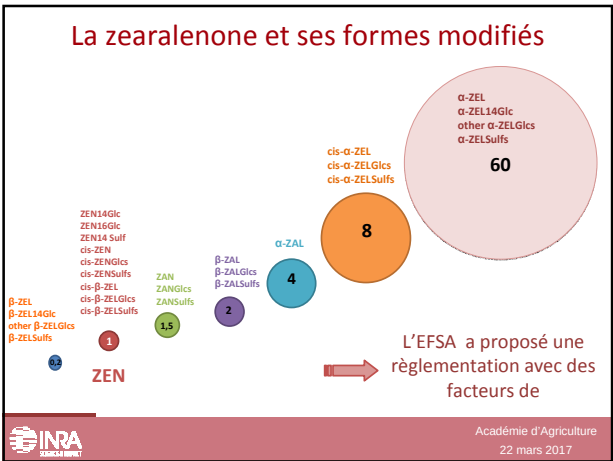
Diagramme illustrant la zearalénone (ZEN) et ses formes modifiées, classées par ordre décroissant de proportion relative (numéros 1 à 6) :

- 1** (petit cercle bleu) : ZEN
- 1.5** (cercle vert) : ZAN, ZANGlcs, ZANSulfis
- 2** (cercle violet) : β -ZAL, β -ZALGlc, β -ZALSulfis
- 4** (cercle bleu) : α -ZAL
- 8** (cercle orange) : cis- α -ZEL, cis- α -ZELGlc, cis- α -ZELSulfis
- 60** (grand cercle rose) : α -ZEL, α -ZEL14Glc, other α -ZELGlc, α -ZELSulfis

➡ L'EFGSA a proposé une réglementation avec des facteurs de

INRA
ZEARALÉNONE

Académie d'Agriculture
22 mars 2017



La zearalénone et ses formes modifiées

Diagramme illustrant la zearalénone (ZEN) et ses formes modifiées, classées par ordre décroissant de proportion relative (numéros 1 à 6) :

- 1** (petit cercle bleu) : ZEN
- 1.5** (cercle vert) : ZAN, ZANGlcs, ZANSulfis
- 2** (cercle violet) : β -ZAL, β -ZALGlc, β -ZALSulfis
- 4** (cercle bleu) : α -ZAL
- 8** (cercle orange) : cis- α -ZEL, cis- α -ZELGlc, cis- α -ZELSulfis
- 60** (grand cercle rose) : α -ZEL, α -ZEL14Glc, other α -ZELGlc, α -ZELSulfis

➡ L'EFGSA a proposé une réglementation avec des facteurs de

INRA
ZEARALÉNONE

Académie d'Agriculture
22 mars 2017

Voies d'activation métabolique de la zéaralenone

X Effet estrogenique

1

ZEN

ketone réductase

UDP-GT

glucuronides

sulfotransferases

sulfates

URINE

BILE

60

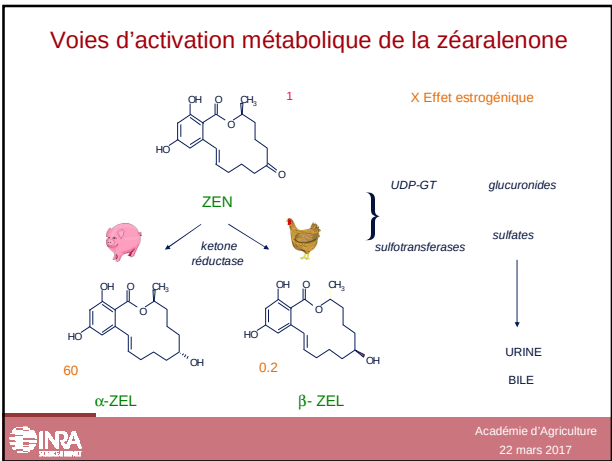
0.2

α -ZEL

β -ZEL

INRA
NUTRITION ANIMALE

Académie d'Agriculture
22 mars 2017



Voies d'activation métabolique de la zéaralenone

X Effet estrogenique

1

ZEN

ketone réductase

UDP-GT

glucuronides

sulfotransferases

sulfates

URINE

BILE

60

0.2

α -ZEL

β -ZEL

INRA
NUTRITION ANIMALE

Académie d'Agriculture
22 mars 2017

Voies d'activation métabolique de la zéaralenone

X Effet estrogenique

1

ZEN

ketone réductase

UDP-GT

glucuronides

sulfotransferases

sulfates

URINE

BILE

60

0.2

α -ZEL

β -ZEL

INRA
NUTRITION ANIMALE

Académie d'Agriculture
22 mars 2017

EFFET TOXIQUES DES MYCOTOXINES

- Toxicité aigue
- Effets sur les performances
- Effets sur la reproduction
- Effets cancérigènes
 - exemple de l'Aflatoxine

INRA
VERSILIA HANUT

Académie d'Agriculture
22 mars 2017

- # EFFET TOXIQUES DES MYCOTOXINES
- Toxicité aigue
 - Effets sur les performances
 - Effets sur la reproduction
 - Effets cancérigènes
 - exemple de l'Aflatoxine
- INRA
VERSILIA HANUT
- Académie d'Agriculture
22 mars 2017

L'afatoxine B1, l'un des plus puissants cancérogènes naturels

La mycotoxine de loin la plus étudiée: plus de **9900** articles scientifiques

Exposition à de fortes doses (toxicité aiguë) :
Hépatotoxicité létale: épidémie au Kenya (125 morts en 2004)

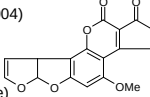
Exposition chronique à faible doses :
Retard de croissance
Effets immunosuppresseurs (atteinte du système immunitaire)
tératogènes (affecte les fonctions de reproduction)

mais l'organe cible demeure le foie

Hépatomégalie chez les enfants

Carcinogène (Classe 1, Centre International de Recherche sur le Cancer)
→ Développement du cancer primitif du foie

Effet synergique de l'AFB1 avec le virus de l'hépatite B dans les zones endémiques (X30)



Académie d'Agriculture
22 mars 2017

L'afatoxine B1, l'un des plus puissants cancérogènes naturels

La mycotoxine de loin la plus étudiée: plus de **9900** articles scientifiques

Exposition à de fortes doses (toxicité aiguë) :
Hépatotoxicité létale: épidémie au Kenya (125 morts en 2004)

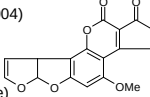
Exposition chronique à faible doses :
Retard de croissance
Effets immunosuppresseurs (atteinte du système immunitaire)
tératogènes (affecte les fonctions de reproduction)

mais l'organe cible demeure le foie

Hépatomégalie chez les enfants

Carcinogène (Classe 1, Centre International de Recherche sur le Cancer)
→ Développement du cancer primitif du foie

Effet synergique de l'AFB1 avec le virus de l'hépatite B dans les zones endémiques (X30)



Académie d'Agriculture
22 mars 2017

L'afatoxine B1, l'un des plus puissants cancérogènes naturels

La mycotoxine de loin la plus étudiée: plus de **9900** articles scientifiques

Exposition à de fortes doses (toxicité aiguë) :
Hépatotoxicité létale: épidémie au Kenya (125 morts en 2004)

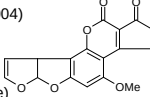
Exposition chronique à faible doses :
Retard de croissance
Effets immunosuppresseurs (atteinte du système immunitaire)
tératogènes (affecte les fonctions de reproduction)

mais l'organe cible demeure le foie

Hépatomégalie chez les enfants

Carcinogène (Classe 1, Centre International de Recherche sur le Cancer)
→ Développement du cancer primitif du foie

Effet synergique de l'AFB1 avec le virus de l'hépatite B dans les zones endémiques (X30)



Académie d'Agriculture
22 mars 2017

L'afatoxine B1, l'un des plus puissants cancérogènes naturels

La mycotoxine de loin la plus étudiée: plus de **9900** articles scientifiques

Exposition à de fortes doses (toxicité aiguë) :
Hépatotoxicité létale: épidémie au Kenya (125 morts en 2004)

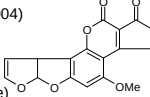
Exposition chronique à faible doses :
Retard de croissance
Effets immunosuppresseurs (atteinte du système immunitaire)
tératogènes (affecte les fonctions de reproduction)

mais l'organe cible demeure le foie

Hépatomégalie chez les enfants

Carcinogène (Classe 1, Centre International de Recherche sur le Cancer)
→ Développement du cancer primitif du foie

Effet synergique de l'AFB1 avec le virus de l'hépatite B dans les zones endémiques (X30)



Académie d'Agriculture
22 mars 2017

L'afatoxine B1, l'un des plus puissants cancérogènes naturels

La mycotoxine de loin la plus étudiée: plus de **9900** articles scientifiques

Exposition à de fortes doses (toxicité aiguë) :
Hépatotoxicité létale: épidémie au Kenya (125 morts en 2004)

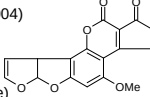
Exposition chronique à faible doses :
Retard de croissance
Effets immunosuppresseurs (atteinte du système immunitaire)
tératogènes (affecte les fonctions de reproduction)

mais l'organe cible demeure le foie

Hépatomégalie chez les enfants

Carcinogène (Classe 1, Centre International de Recherche sur le Cancer)
→ Développement du cancer primitif du foie

Effet synergique de l'AFB1 avec le virus de l'hépatite B dans les zones endémiques (X30)



Académie d'Agriculture
22 mars 2017

L'afatoxine B1, l'un des plus puissants cancérogènes naturels

La mycotoxine de loin la plus étudiée: plus de **9900** articles scientifiques

Exposition à de fortes doses (toxicité aiguë) :
Hépatotoxicité létale: épidémie au Kenya (125 morts en 2004)

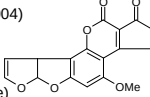
Exposition chronique à faible doses :
Retard de croissance
Effets immunosuppresseurs (atteinte du système immunitaire)
tératogènes (affecte les fonctions de reproduction)

mais l'organe cible demeure le foie

Hépatomégalie chez les enfants

Carcinogène (Classe 1, Centre International de Recherche sur le Cancer)
→ Développement du cancer primitif du foie

Effet synergique de l'AFB1 avec le virus de l'hépatite B dans les zones endémiques (X30)



Académie d'Agriculture
22 mars 2017

L'afatoxine B1, l'un des plus puissants cancérogènes naturels

La mycotoxine de loin la plus étudiée: plus de **9900** articles scientifiques

Exposition à de fortes doses (toxicité aiguë) :
Hépatotoxicité létale: épidémie au Kenya (125 morts en 2004)

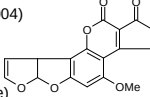
Exposition chronique à faible doses :
Retard de croissance
Effets immunosuppresseurs (atteinte du système immunitaire)
tératogènes (affecte les fonctions de reproduction)

mais l'organe cible demeure le foie

Hépatomégalie chez les enfants

Carcinogène (Classe 1, Centre International de Recherche sur le Cancer)
→ Développement du cancer primitif du foie

Effet synergique de l'AFB1 avec le virus de l'hépatite B dans les zones endémiques (X30)



Académie d'Agriculture
22 mars 2017

L'afatoxine B1, l'un des plus puissants cancérogènes naturels

La mycotoxine de loin la plus étudiée: plus de **9900** articles scientifiques

Exposition à de fortes doses (toxicité aiguë) :
Hépatotoxicité létale: épidémie au Kenya (125 morts en 2004)

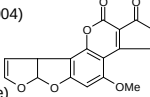
Exposition chronique à faible doses :
Retard de croissance
Effets immunosuppresseurs (atteinte du système immunitaire)
tératogènes (affecte les fonctions de reproduction)

mais l'organe cible demeure le foie

Hépatomégalie chez les enfants

Carcinogène (Classe 1, Centre International de Recherche sur le Cancer)
→ Développement du cancer primitif du foie

Effet synergique de l'AFB1 avec le virus de l'hépatite B dans les zones endémiques (X30)



Académie d'Agriculture
22 mars 2017

L'afatoxine B1, l'un des plus puissants cancérogènes naturels

La mycotoxine de loin la plus étudiée: plus de **9900** articles scientifiques

Exposition à de fortes doses (toxicité aiguë) :
Hépatotoxicité létale: épidémie au Kenya (125 morts en 2004)

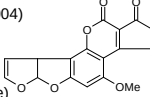
Exposition chronique à faible doses :
Retard de croissance
Effets immunosuppresseurs (atteinte du système immunitaire)
tératogènes (affecte les fonctions de reproduction)

mais l'organe cible demeure le foie

Hépatomégalie chez les enfants

Carcinogène (Classe 1, Centre International de Recherche sur le Cancer)
→ Développement du cancer primitif du foie

Effet synergique de l'AFB1 avec le virus de l'hépatite B dans les zones endémiques (X30)



Académie d'Agriculture
22 mars 2017

L'afatoxine B1, l'un des plus puissants cancérogènes naturels

La mycotoxine de loin la plus étudiée: plus de **9900** articles scientifiques

Exposition à de fortes doses (toxicité aiguë) :
Hépatotoxicité létale: épidémie au Kenya (125 morts en 2004)

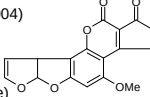
Exposition chronique à faible doses :
Retard de croissance
Effets immunosuppresseurs (atteinte du système immunitaire)
tératogènes (affecte les fonctions de reproduction)

mais l'organe cible demeure le foie

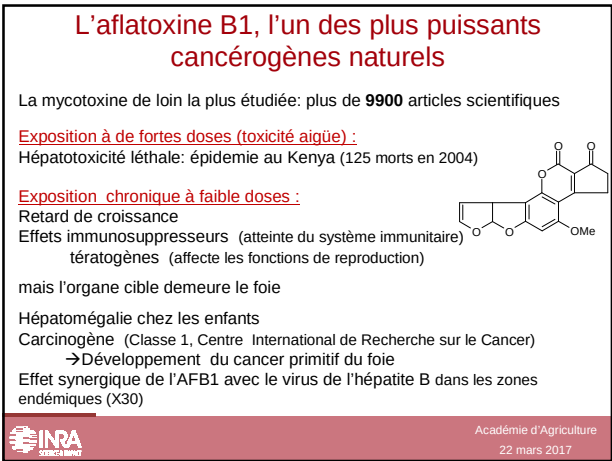
Hépatomégalie chez les enfants

Carcinogène (Classe 1, Centre International de Recherche sur le Cancer)
→ Développement du cancer primitif du foie

Effet synergique de l'AFB1 avec le virus de l'hépatite B dans les zones endémiques (X30)



Académie d'Agriculture
22 mars 2017



Carcinogénicité des principales mycotoxines

groupe 1	carcinogène pour l'homme	aflatoxine B ₁
groupe 2B	carcinogène possible (évidences chez l'animal)	aflatoxine M ₁ fumonisine B ₁ griséofulvine ochratoxine A stérigmatocystine
groupe 3	non classées carcinogènes (évidences insuffisantes)	citrinine patuline acide pénicillique <i>Fus. graminearum</i> <i>Fus. sporotrichioides</i>

Preuves de la carcinogénicité de l'aflatoxine B₁

Preuves expérimentales :

- ❖ carcinomes hépato-cellulaires induits par l'administration orale chez le rat et la truite (la souris est moins sensible)
- ❖ formation *in vivo* d'adduits à l'ADN de l'époxyde d'AFB₁
- ❖ corrélation entre le nombre d'adduits à l'ADN et le nombre de tumeurs hépatiques (animaux de laboratoire)

Preuves moléculaires :

- ❖ activation de l'oncogène *ras* par mutation sur le codon 12
- ❖ inactivation du gène suppresseur de tumeur *p53* (mutation sur le codon 249)

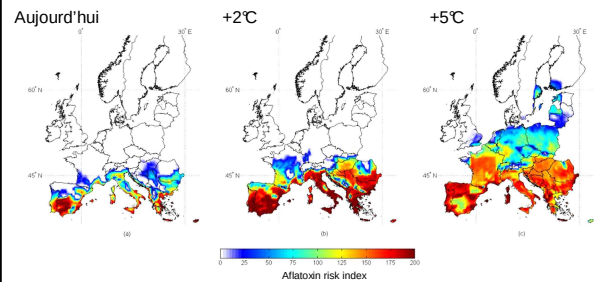
Preuves épidémiologiques :

- ❖ association de la consommation d'aliments contaminés par l'AFB₁ et la survenue de cancers primitifs du foie (régions endémiques : Afrique, Asie)
- ❖ effet synergique de l'AFB₁ avec le virus de l'hépatite B dans les zones endémiques.

Aflatoxine et réchauffement climatique

- Pendant longtemps, l'Europe a été considérée comme indemne de ce contaminant en raison de son climat tempéré. De ce fait, la gestion du risque reposait sur l'application de contrôles stricts des produits importés en provenance de zones « à risque »
- Cependant, depuis quelques années, les alertes signalant une contamination de production européennes par les aflatoxines se multiplient : contamination observée en Roumanie, en Italie, en Espagne, au Portugal, en Grèce...
- Depuis 2012, la Serbie est confrontée à un problème récurrent de contamination du lait par l'aflatoxine M₁, métabolite de l'AFB₁ excrété dans le lait des ruminants laitiers, en raison d'une augmentation importante de la contamination par l'aflatoxine B₁ du maïs distribué aux animaux. La fréquence et les niveaux de contamination observés en 2013 et 2014 ont d'ailleurs conduit les autorités sanitaires de ce pays à modifier les valeurs réglementaires afin d'éviter la destruction de quantités trop importantes de lait

Aflatoxine et réchauffement climatique



EFFETS TOXIQUES DES MYCOTOXINES

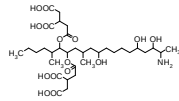
- Toxicité aiguë
- Effets sur les performances
- Effets sur la reproduction
- Effets cancérigènes
- Effets immunotoxiques

Effets des mycotoxines sur l'immunité Exemple du porc

Symptômes	AFB ₁	OTA	DON	T-2	FB ₁	ZE _A
Anorexie	+	+	+++	+++	+	
Croissance	+++	+	+++	++	+	
Hépatotoxicité	+++	+			++	
Néphrotoxicité		+++			+	
Avortement					+	++
Infertilité						+++
Vulvovaginite						+++
Oedème pulmonaire					+++	
Immunomodulation	+++		++	++	+++	

La fumonisine B1 : une mycotoxine qui agit sur les lipides et dont les effets toxiques diffèrent selon l'espèce

- Principale mycotoxine produite par *Fusarium verticillioides*.
- Contamine principalement le maïs et sous produits
- Très résistante aux traitements technologiques.



• Métabolisme :

- Métabolisation et distribution limitées, élimination rapide.

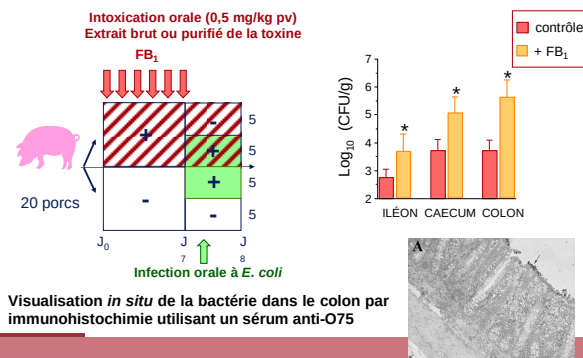
• Toxicité :

- Manifestations pathologiques variées et spécifiques :
 - Equidés : leucoencéphalomalacie
 - Porcs : hépatotoxicité et/ou œdème pulmonaire
 - Rongeurs : atteinte hépatique et rénale
 - Homme : cancer de l'œsophage, défaut de fermeture du tube neural
- Mécanisme d'action
 - altération du métabolisme des lipides; inhibition de la ceramide synthase
 - altération du cycle cellulaire

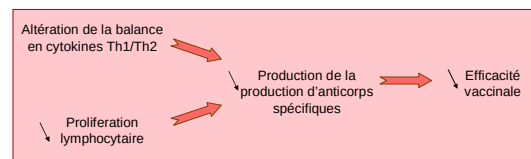
CONSEQUENCES DES EFFETS IMMUNOTOXIQUES DES MYCOTOXINES SUR LA SANTE

- Augmentation de la sensibilité aux infections
- Réactivation d'infections sub-cliniques
- Diminution de l'efficacité vaccinale
- Diminution de l'efficacité thérapeutique

La FB₁ augmente la sensibilité à l'infection à *Escherichia coli*



Effet de la FB₁ sur l'efficacité vaccinale : mécanisme d'action

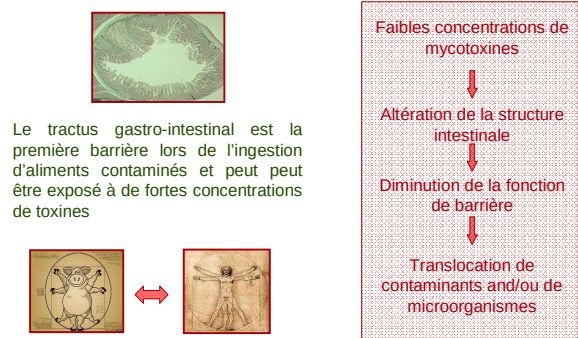


L'échec vaccinal, induit par les mycotoxines, peut conduire à un échec de vaccination et ainsi accroître l'occurrence des maladies infectieuses même chez les populations vaccinées.

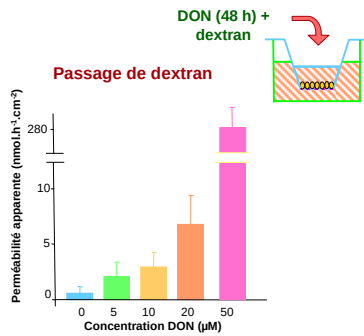
EFFETS TOXIQUES DES MYCOTOXINES

- Toxicité aigue
- Effets sur les performances
- Effets sur la reproduction
- Effets cancérogènes
- Effets immunotoxiques
- L'intestin, une autre cible des mycotoxines

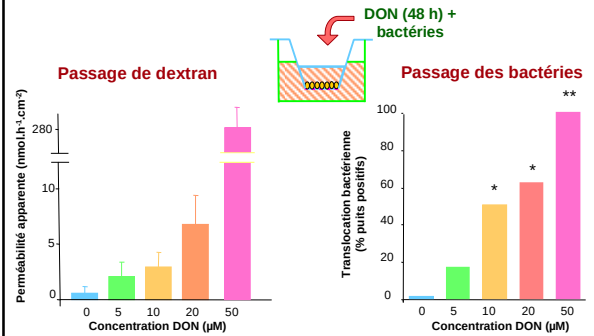
L'intestin, une cible des mycotoxines



Le DON augmente le passage trans-épithélial



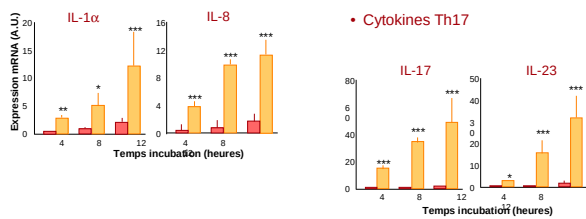
Le DON augmente le passage trans-épithélial



DON induit une réponse inflammatoire intestinale

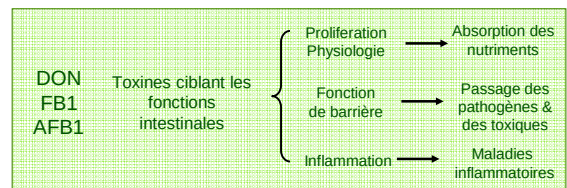
• Cytokines inflammatoires

(Cano et al., 2013)



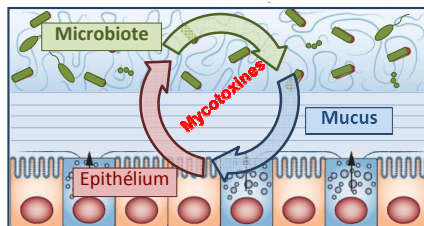
➡ L'inflammation induite par le DON pourrait être impliquée dans les maladies inflammatoires chroniques

Mycotoxines & intestin



Mycotoxine et flore intestinale: une nouvelle aire de recherche

- Les mycotoxines tout comme les antibiotiques sont des métabolites secondaires fongiques
- Certaines mycotoxines, comme la patuline, étaient à l'origine des antibiotiques

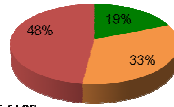


Le problème des co-contaminations



Les co-contaminations, une réalité

- Les champignons produisent plusieurs mycotoxines simultanément
- Les aliments peuvent être contaminés par plusieurs champignons
- Les rations sont composées de plusieurs matières premières



■ inf. LOD
■ 1 mycotoxine
■ >1 mycotoxine

Source: Blom's mycotoxin survey, 2011
2727 échantillons



La co-contamination par plusieurs mycotoxines est la REGLE, pas l'exception

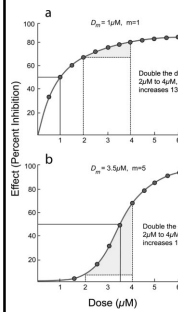
La plupart des études ont analysé les effets des mycotoxines présentes individuellement

Il est important d'étudier les effets des co-contaminations et de les prendre en compte par la réglementation



Académie d'Agriculture
22 mars 2017

Plans expérimentaux pour analyser la toxicité des mélanges



■ Une approche en deux étapes est recommandée

■ D'abord une analyse dose-effet de chaque toxique afin de prédire des effets des mélanges "non- interactifs".

■ Ensuite, une comparaison des données expérimentales et des données prédites afin de conclure sur le type d'interaction : effet additif (pas d'interaction), synergique ou antagoniste.

De nombreuses études portant sur l'interaction des mycotoxines sont difficiles à interpréter, en raison du manque d'expériences dose-réponse.

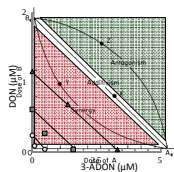


Académie d'Agriculture
22 mars 2017

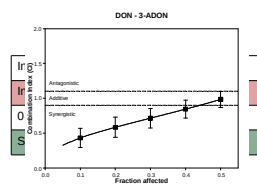
Toxicité combinée des mycotoxines

Approche graphique: Isobolograme

Diagramme montrant les différentes combinaisons de toxiques ayant une toxicité constante



Approche mathématique: Index de combinaison



On observe une synergie pour la cytotoxicité (lignées cellulaires) et l'inflammation (explants intestinaux)

La synergie est observée à faibles concentrations



Académie d'Agriculture
22 mars 2017

CONCLUSION

- Les mycotoxines sont des contaminants très répandus qui contaminent toutes les denrées.
- Elles présentent des profils toxicologiques très variés (effets cancérigènes, hépatotoxiques, immunotoxiques, intestinaux, néphrotoxiques, perturbateurs endocriniens....)
- L'aflatoxine B1 est le plus puissant cancérigène naturel.
- Des réglementations et/ou recommandations existent en alimentation humaine et animale (aflatoxines, fumonisines, ochratoxine A, zearalenone, deoxynivalenol, patuline et alcaloïdes de l'ergot)
- Il est indispensable de mieux caractériser le risque mycotoxique (exposition & toxicité)



Académie d'Agriculture
22 mars 2017

LES CHALLENGES

- Mycotoxines et changement climatique
Le changement climatique modifie la flore fongique, et les mycotoxines produites. Dans ce contexte la présence d'aflatoxine en pré-récolte est à redouter
- Nouvelles mycotoxines
Les progrès analytiques révèlent la présence de «nouvelles» toxines (mycotoxines émergentes) et de «nouvelles» formes des mycotoxines majeures (mycotoxines masquées/modifiées)
- Co-contaminations
Les co-contaminations entre plusieurs mycotoxines sont très fréquentes et peuvent conduire à une forte toxicité (synergie)
- La réglementation est en évolution et doit prendre en considération ces nouveaux challenges



Académie d'Agriculture
22 mars 2017

Merci pour votre attention



Toxalim
RESEARCH CENTRE IN FOOD TOXICOLOGY



Académie d'Agriculture
22 mars 2017

ALIMENTATION
AGRICULTURE
ENVIRONNEMENT



Pour aller plus loin



Rapport AFSSA Evaluation des risques liée à la présence de Mycotoxines dans les chaines alimentaires humaine et animale

Rapport synthétique (Mars 2006, 81 pages)
Rapport final (Octobre 2007, 376 pages)
Disponibles en ligne

Monographies de l'EFSA (EFSA journal, disponible en ligne)

Zearalenone
T2-HT2
Alcaloïdes de l'ergot
Sterigmatocistine
Mycotoxines masquées

Alternaria toxin
Citrinine
Nivalenol
Beauvericine & Enniatines
Deoxynivalenol (en cours)