

Université UFAS 1

Faculté de Médecine de Sétif

Département de pharmacie

Cours de toxicologie 5^e année pharmacie 2019/2020

Dr. KOULOUGHLI Khaoula - Maître assistante hospitalo-universitaire en Toxicologie

khaoola@gmail.com



TOXICOLOGIE DES MYCOTOXINE



PLAN

- INTRODUCTION
- I. GENERALITES
- II. PROPTIETES
- III. MYCOTOXINOGENESE
- IV. SOURCE D'EXPOSITION
- V. AFLATOXINE
- VI. AUTRES MYCOTOXINES
- VII. TRAITEMENT
- VIII. ANALYSE TOXICOLOGIQUE
- IX. REGLEMENTATION
- X. PREVENTION
- CONCLUSION

INTRODUCTION

- Les mycotoxines sont des métabolites secondaires sécrétés par des moisissures appartenant principalement aux genres *Aspergillus*, *Penicillium* et *Fusarium*.
- Historiquement la mycotoxicose humaine la plus anciennement connue est l'ergotisme « feu de saint-Antoine », « feu sacré » ou « mal des ardents », par les toxines de *Claviceps* élaborées par l'ergot de seigle : délires, prostrations, douleurs violentes, abcès, gangrènes des extrémités aboutissant à des infirmités graves et incurables.

INTRODUCTION

- Il faut savoir que :

1-Un même champignon peut produire diverses mycotoxines.

2-Une même mycotoxine peut être produite par divers champignons. Ex : aflatoxine par : *A.parasiticus* et *A.flavus*.

3-La présence de champignons producteurs de mycotoxines sur une denrée alimentaire ne signifie pas toujours qu'une mycotoxine est produite.

4- Le champignon producteur peut disparaître de la denrée alimentaire alors que la ou les mycotoxines persistent.

INTRODUCTION

- Les plus importantes en sécurité alimentaire sont : aflatoxines, ochratoxines, trichothécènes, fumonisines, patuline, zéaralénone.

I. GENERALITES

Rappel sur moisissures :

- Champignons microscopiques, pluricellulaires et filamenteux.
- Classés en deux catégories selon le lieu de production de la mycotoxine :

1_Au champ (avant et pendant récolte) : fusarium
produit : fumonisines, trichothécènes, zéaralénone.

2_Au stockage : ex : aspergilus produit l'aflatoxine.

II. PROPRIETES

- Molécules de faible poids moléculaire (< 1000da)
- Peu solubles dans l'eau
- Peu volatils
- Difficilement métabolisées par les organismes vivants
- Très stables: à l'acidité et à la chaleur (résistent à 250°C)
d'où difficulté de décontamination des denrées alimentaires.

III. MYCOTOXINOGENESE

- Dans une même espèce, il existe des souches toxigènes et d'autres qui ne le sont pas.
- Les trois principales familles de moisissures impliquées lors d'intoxications alimentaires sont : Aspergillus, Penicillium et Fusarium.
- Mais une souche génétiquement toxigène peut ne pas produire de toxine si les conditions du milieu sont défavorables.
- Les conditions qui permettent un développement abondant des moisissures ne sont pas nécessairement celles qui déterminent une production optimale en toxines.

A- Facteurs influençant le développement des moisissures :

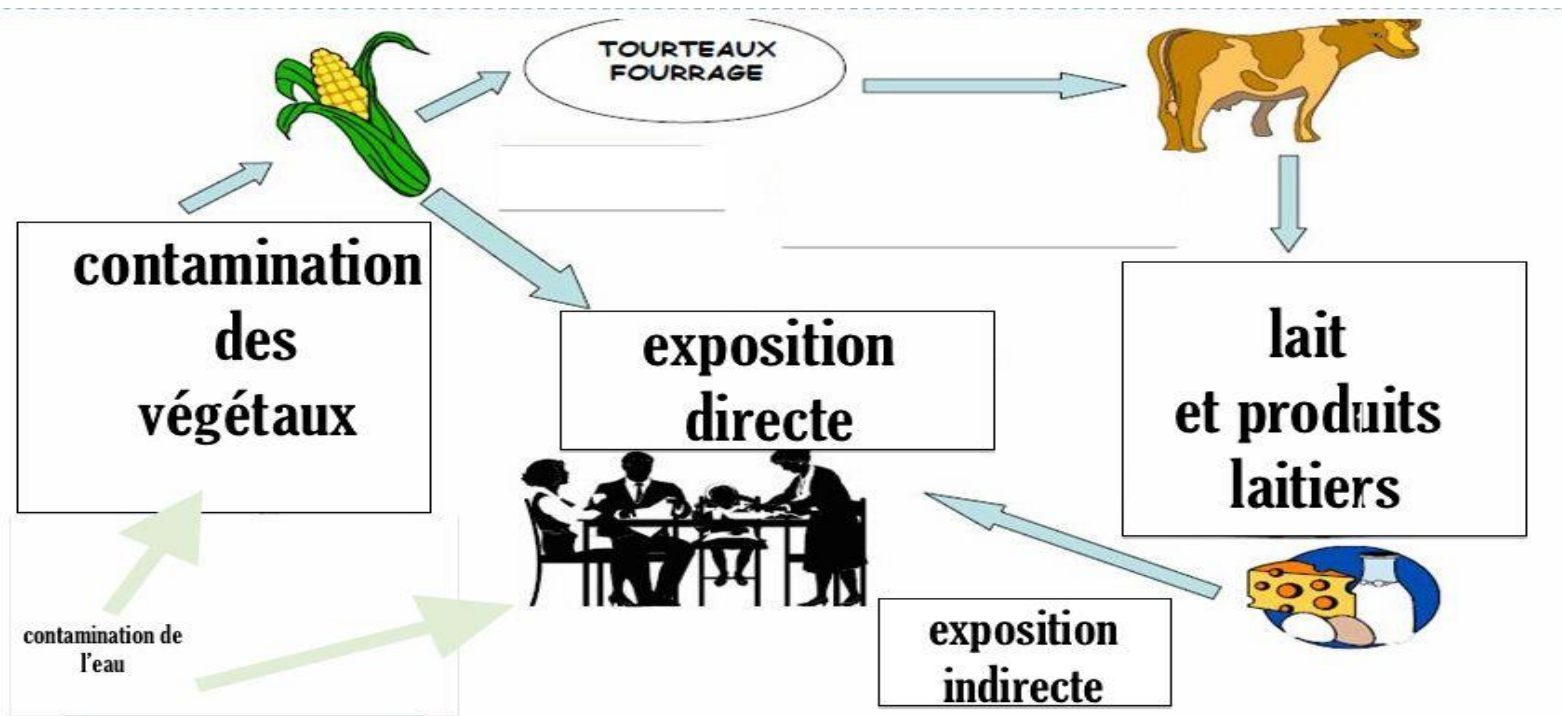
- **T°**: Plusieurs espèces se développent entre 15 et 30°C. Certains sont capables de se développer à des T° extrêmes, ex : *Fusarium* (0 à 5°C). *Aspergillus fumigatus* (55°C).
- **Humidité relative** : Moisissures commencent à pousser à partir de 60 à 65 % d'humidité relative.
- **Teneur en O₂, CO₂ du milieu et pH du substrat** : aérobies, nécessitent une bonne oxygénation, un taux en CO₂ < 10 %, La tolérance au pH est très grande (2 à 7.5)
- **L'action des insectes** : les dommages physiques causés par les insectes, les rongeurs ou les oiseaux aux plantes et aux graines facilitent la pénétration des spores et de ce fait le développement des moisissures.

2-Facteurs influençant la production des toxine

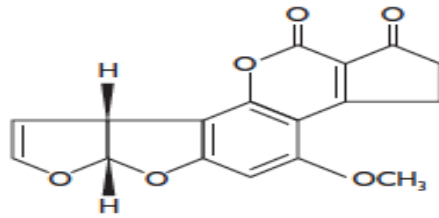
- **T°** : < T° optimale de croissance, une espèce fongique produit différentes toxines selon T° : *Aspergillus ochraceus*: ac.pénécillinique (15-20°C), ochratoxine (25–30°C)
- **Nature du substrat** : Production d'aflatoxines par *Aspergillus flavus* (Minime: si substrat d'origine animale; optimale : si la moisissure se développe sur céréales).
- **pH** : influe directement sur la production de toxine par les moisissures ex : la production de fumonisine B1 s'effectue à pH = 3,7 alors que la croissance optimale est à pH = 5,6.

IV. SOURCES D'EXPOSITION

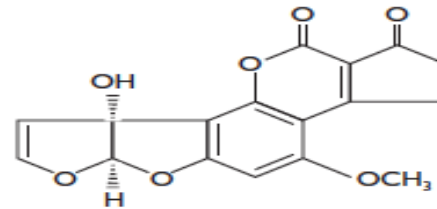
- Ingestion
- Cutanée , respiratoire possible.
- Par le biais de la chaine alimentaire :



V. AFLATOXINE



AFB1 → formule brute : $C_{17}H_{12}O_6$
Masse molaire → 312,3 g/mol



AFM1 → formule brute : $C_{17}H_{12}O_7$
Masse molaire → 328,3 g/mol



1. MOISSISSURES PRODUCTRICES

- *Aspergillus flavus* ⇒ AF B₁ et B₂
- *Aspergillus parasiticus* ⇒ AF B₁, B₂ G₁, G₂
- Métabolisation et passage dans le lait ⇒ AF M₁

- Les aflatoxines nécessitent un climat chaud et humide pour être produites.
- En général, c'est la contamination après la récolte (séchage, stockage) qui est la plus importante.

2. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

- Dérivés de la difuranocoumarines.
- Molécules de faible poids moléculaire.
- Très peu solubles dans l'eau.
- Très solubles dans les solvants organiques.
- Les procédés de conservation (stérilisation, pasteurisation, lyophilisation, congélation...), ne détruisent pas ou très peu la plupart des mycotoxines.
- Le traitement par l'ammoniaque des tourteaux d'arachides assurent la dégradation des aflatoxines (ouverture du cycle lactonique) mais sont interdites en alimentation humaine.
- Aflatoxine M1: Résiste aux traitements usuels de conservation et de transformation des produits laitiers.

3. TOXICOCINETIQUE

Absorption :

- Très lipophiles
- Voie orale: absorption dans le duodénum
- Respiratoire et cutanée possible

Distribution :

- Liaisons non covalentes avec l'albumine et l'hémoglobine
- Liaisons covalentes avec les molécules tissulaires
- Stockage : foie⁺⁺⁺, rein, tissus musculaires et adipeux/Passage transplacentaire.

3. TOXICOCINETIQUE

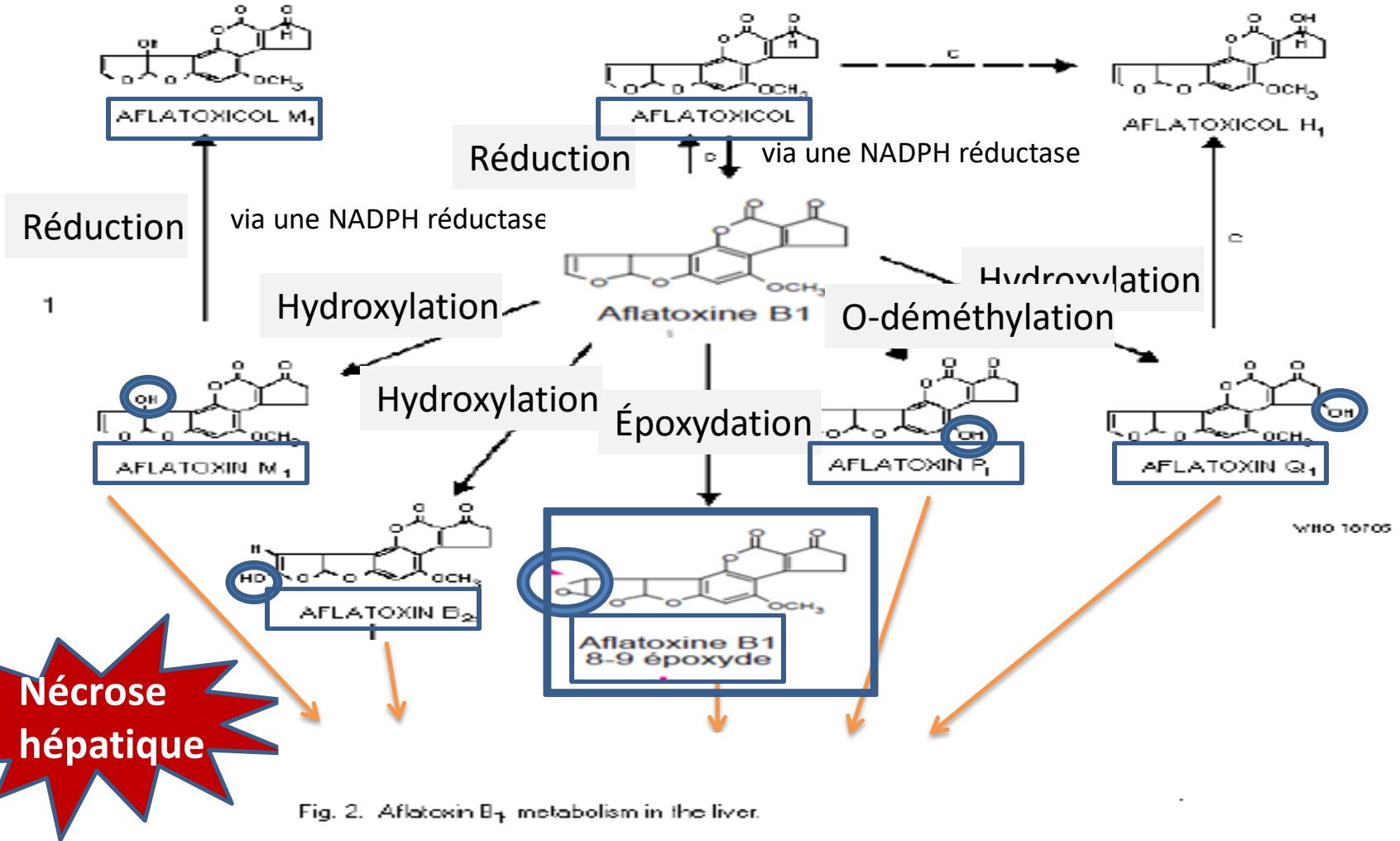
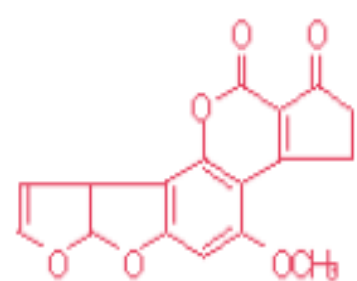
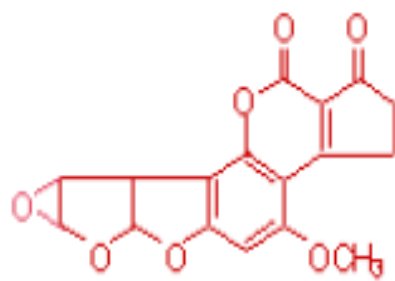


Fig. 2. Aflatoxin B₁ metabolism in the liver.

Figure 2 : Métabolisme de l'aflatoxine B₁ dans le foie
(rapport de l'IPCS, Environmental Health Criteria N°11, WHO, 1979, Fig.2)



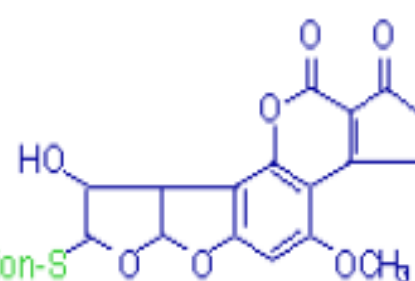
aflatoxine B1



**aflatoxine B1
8,9 époxyde**

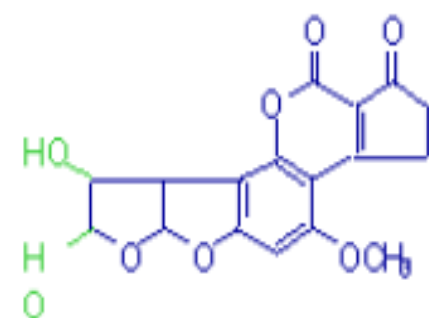


glutathion-S-

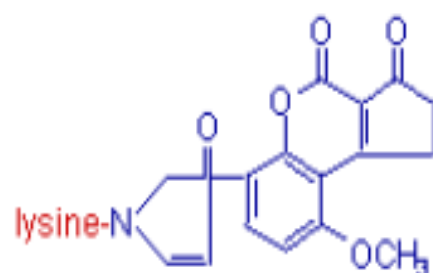


8 GS 9-hydroxy AF B1

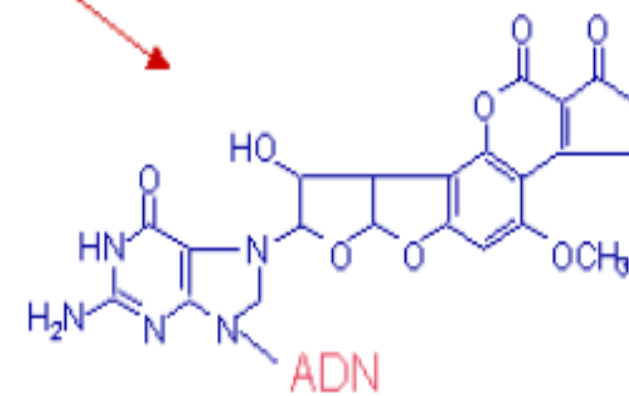
ELIMINATION



dihydrodiol



aflatoxin B1-lysine



N7-guanylyl-9 hydroxy AF B1

ADDUITS AUX PROTEINES

**MORT CELLULAIRE
TOXICITE**

ADDUITS A L'ADN

**MUTATIONS
CANCER**

3. TOXICOCINETIQUE

- **Elimination :**
- Biliaire s/f conjuguée au glutathion, glucurono et sulfoconjugués (50% de l'élimination totale)
- Urinaire (15-25%) s/f libre ou conjuguée.
- Le lait: corrélation: AFB1 ingérée / l'AFM1 ds le lait.

4. MECANISME D'ACTION

- **Cancérogènes/ Mutagènes :**
- Activation métabolique d'un agent alkylant l'ADN (époxyde): Rupture de l'ADN dans les cellules animales et végétales /Aberrations chromosomiques

Le CIRC a classé les aflatoxines en plusieurs groupes :

- **Aflatoxines B et G** : **groupe 1, cancérogène chez l'Homme** (preuves suffisantes de la cancérogénicité de ces molécules chez l'Homme et chez l'animal)

AFB1 = plus puissant cancérogène naturel connu à ce jour

- **Aflatoxine M1** : **groupe 2 B, cancérogène possible pour l'homme** (preuves presque suffisantes de cancérogénicité chez l'Homme et/ou des preuves suffisantes chez l'animal)

Organe cible : **AFB1 = foie (Hépatocarcinome)**

AFM1 = rein foie

AFB1 > AFM1 > AFQ1 > AFG > AFB2 > AFG2

4. MECANISME D'ACTION

| | |
|--------------------------------|---|
| Noyau | Inhibition de l'ARN polymérase ADN dépendante Liaison covalente toxine-ADN Stimulation de la restauration de l'ADN |
| Mitochondries | ↑ de la perméabilité des mitochondries Transfert des électrons interrompu Conséquences sur la respiration |
| Membranes lysosomiales | Deviennent perméables → déperdition des hydrolases acides non liées |
| Réticulum endoplasmique | Métabolisée dans le RE → Dégranulation du R.E : désagrégation en formes polyribosomiales hélicoïdales |
| cytoplasme | Stimulation transitoire puis dépression de la glycogénolyse, et du métabolisme du glucose. |
| Fonctions métaboliques | Synthèse protéique Synthèse du facteur II et VII de la coagulation sanguine Métabolisme du glucose Synthèses d'acide gras, phospholipides |

4. MECANISME D'ACTION

C- Autres :

Effet immunosuppresseur :

Par altération de la synthèse d'acides nucléiques et de protéines , accompagnée d'une diminution de la prolifération , maturation et production de cytokines.

Effet tératogène

5. SYMPTOMATOLOGIE

Intoxication aigue

- Rare, entraine la mort
- DL50 (souris) = 9mg/kg
- AFB1>>AFM1>>AFG1>>AFB2>>AFG2.

- Deux syndromes :
- **Kwaschiorkor** (immunosuppression+hypoalbuminémie)
- **Syndrome de reye** (encéphalopathie+ dégénérescence graisseuse des viscères).
- Ces syndromes ont été observés chez des populations en malnutrition : possible modification du métabolisme de l'aflatoxine.

5. SYMPTOMATOLOGIE

Intoxication chronique :

- **Chez l'animal**
- Cirrhose/Cancérogenèse : AFB1++ sont hépatocancérogènes/Mutagénicité : l'AFB1 provoque des aberrations chromosomiques et une rupture de l'ADN.
- **Chez l'homme** : Les études épidémiologiques faites dans certaines régions montrent une corrélation positive entre l'ingestion d'aflatoxines et le cancer du foie chez l'homme.

VI. AUTRES MYCOTOXINES

| Substance: | moisissure | aliments | Toxicité |
|---|---------------------------------------|----------|---|
| Trichothécène Ex : DON,T2 | Fusarium Trichoderma. -au champ | céréales | -Neurotoxicité : modification du taux des neurotransmetteurs -Immunotoxiques -Hématotoxiques et myélotoxique -Tératogène -Cancérogènes : T2 groupe 3 -la pathologie la plus connue est l'aleucie toxique alimentaire |
| Zéaralénone : La zéaralénone (ZEA) ou toxine F-2 | Fusarium -au champ | Céréales | -Hyper-oestrogénisme Cancérogénèse : Groupe 3 (CIRC) |
| Fumonisines : B1 et B2 les plus répandus | Fusarium -au champ | maïs | -Immunotoxiques -Tératogènes -Tox. cardiovasculaires :hypertrophie des artères pulmonaires, et du ventricule, arrêt cardiaque . Cancérigène : groupe 2B (CIRC) |

VI. AUTRES MYCOTOXINES

| | | | |
|-------------|---|---|--|
| Ochratoxine | <i>Penicillium verrucosum</i> : région froide <i>Aspergillus ochraceus</i> : région chaude | Céréales Viandes Abats Lait de vache | -Néphrotoxique : néphrite interstitielle (néphrite endémique des balkans) Neurotoxique Térogène Immunotoxique Cancérogène : groupe 2B (CIRC) |
| Patuline : | P.patulum | Pomme | - Neurotoxique - Térogène - immunotoxique - cancérogène : groupe 3(CIRC) |

VII. TRAITEMENT

- Traitement de l'insuffisance hépatique :
Perfusion de glucose à 5%+Régime hypoprotéique et hyper énergétique
- Les substances anti-oxydantes: vitamines (A, D et E) et le sélénium ont donné des résultats positifs en inhibant la complexation des mycotoxines à l'ADN.

VIII. ANALYSE TOXICOLOGIQUE

1-Echantillons :- fluides biologiques (sérum, urine, lait)

- - matrices solides (grains, noix...).

2-Détection et dosage :

- CCM : adapté pour les échantillons multicontaminés avec des teneurs élevées de mycotoxines.
- HLPC/fluorescence : méthode de choix permet de détecter des concentrations de l'ordre du ng/kg
- LC/MSMS : très sensible mais très coûteuse
- CPG : réservée aux mycotoxines qui peuvent être volatilisées ex : trichothécènes
- Méthodes immunoenzymatique type ELISA.

IX. REGLEMENTATION

- **1-À l'échelle mondial**

Tableau 3 – Valeurs guides recommandées par le *Codex Alimentarius* pour les échanges mondiaux de denrées alimentaires destinées à l'homme

| Mycotoxines | Denrées | Teneurs maximales admissibles ($\mu\text{g}/\text{kg}$) |
|---------------|------------------------------------|---|
| Aflatoxine B1 | Alimentation infantile | 1 |
| Aflatoxine M1 | Lait | 0,5 |
| Ochratoxine A | Céréales | 5 |
| Patuline | Pommes (jus et produits à base de) | 50 |

- **2-En Algérie : Arrêté du 11 octobre 2006**
- Rendant obligatoire la méthode de dosage de l'aflatoxine B1 et la somme des aflatoxines B1, B2, G1 et G2 dans les céréales, les fruits à coque et les produits dérivés.
- Domaine d'application: pour la détermination des teneurs en aflatoxines $>8 \mu\text{g}/\text{kg}$
- Extraction par le méthanol et dosage par HPLC/fluorescence;

X. PREVENTION

- Les méthodes doivent être efficaces sans rendre impropre à la consommation les denrées traitées.
- Ils doivent être simples à mettre en œuvre et peu coûteux.
- Il n'existe pas de méthodes universelles de décontamination pour l'ensemble des mycotoxines.

X. PREVENTION

- **1-Prévention au champs :**
- -utilisation raisonnée d'insecticides et/ou de fongicides et fongistatiques :
- Les insecticides ↓ les lésions des plantes (grains⁺⁺⁺) dues aux insectes) donc :
↓ points d'entrée aux moisissures.
- Les fongistatiques inhibent la croissance des moisissures empêchant la
toxinogénèse
- **2- Prévention au stockage :**
- Séchage soigneux des grains / contrôle de la T°, de l'humidité et de
l'oxygénation dans les silos
- **3-Procédés de décontamination :**
- Chimiques: Décontamination des aflatoxines par l'hydroxyde d'ammonium
- Physique: Nettoyage, le tri manuel, irradiation, adsorption (argile, charbon
actif.
- Biologique : Dégradation des mycotoxines par de nombreuses souches de
bactéries et levures

X. PREVENTION

Champignons toxinogènes
(*Aspergillus*, *Penicillium*,
Fusarium..)



↓ mycotoxines ↓



Plein champ



Stockage



Alimentation
humaine et
animale

Sans danger
pour l'homme et
l'animal

**En accord
avec normes
établies**

Contrôle :
Fongicide
Insectes
Moment récolte
humidité

Contrôle :
Température
humidité

Décontamination
Physique
chimique

Prévention contamination
par champignons et toxines

Rétrocontrôle

Fongicide