

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNEE : 2022**

**THESE 2022/TOU3/2016**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

par

EMIE GROPPI

**LES MYCOTOXINES ET LEURS IMPACTS SUR LA SANTE EN AFRIQUE DE  
L'OUEST**

Date de soutenance : 20 avril 2022

Directeur de thèse : Alice Gadea

**JURY**

Président : Mme. Boutet, Elisa

1er assesseur : Mme. Gadea, Alice

2ème assesseur : Mr. Haddad, Mohamed

3ème assesseur : Mme. Le Lamer, Anne-Cécile

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1er octobre 2020**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitolo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AÜTHIER H.	Parasitologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse, Madame Alice Gadea. Merci pour ta disponibilité, ton soutien, tes encouragements et la confiance que tu m'as accordé dans ce travail.

Je souhaite également adresser mes remerciements à Madame Ellsa Boutet pour avoir accepté la présidence de ce jury de thèse.

Mes remerciements sont également destinés à Monsieur Mohamed Haddad et à Madame Anne-Cécile Le Lamer, qui ont acceptés d'être assesseurs de cette thèse et de participer au jury.

Je remercie ensuite ma famille qui a toujours su m'encourager dans les bons comme dans les mauvais moments, qui m'a motivé à vouloir réussir dans une voie qui me plaît et qui m'a supporté pendant toutes mes études.

Je remercie mes amis, qui ont su rendre ces 6 années studieuses, un peu moins studieuses. Je remercie Justine, mon acolyte, d'avoir toujours été à mes côtés, pour de bonnes tranches de rires ou de pleurs. Merci également à Joe, mon partenaire dans la vie de tous les jours, d'avoir donné de ton temps pour relire ma thèse, de m'avoir épaulé et soutenue durant la rédaction de celle-ci.

## Table des matières

<b>Abréviations</b> .....	7
<b>Table des illustrations</b> .....	8
<b>Table des tableaux</b> .....	9
Introduction.....	10
1. Les mycotoxines .....	12
a) Généralités .....	12
b) Les principales familles de mycotoxines .....	13
1. Les aflatoxines .....	13
2. Les ochratoxines .....	16
3. Les trichothécènes (TCT) .....	18
4. La zéaralénone (ZEA) .....	20
5. Les fumonisines .....	21
6. La patuline .....	22
c) Autres familles de mycotoxines.....	23
1. Les toxines de <i>Claviceps</i> .....	23
2. La citrinine .....	26
3. Les toxines d' <i>Alternaria</i> .....	27
4. L'acide cyclopiazonique (CPA) .....	28
5. Les toxines trémorgènes .....	29
6. Les sporidesmines .....	30
7. Les stachybotryotoxines .....	31
8. Les phomopsines .....	32
9. Les mycotoxines émergentes .....	33
2. Les champignons mycotoxinogéniques.....	40
a) Généralités sur les mycètes.....	40
1. Les mycètes .....	40
2. Caractéristiques morphologiques des ascomycètes .....	42
3. Reproduction des ascomycètes.....	43
b) Les principaux champignons mycotoxinogéniques.....	45
1. Genre <i>Alternaria</i> .....	45
2. Genre <i>Aspergillus</i> .....	48
3. Genre <i>Claviceps</i> .....	55
4. Genre <i>Fusarium</i> .....	57
5. Genre <i>Penicillium</i> .....	63
3. La présence de mycotoxines en Afrique de l'Ouest .....	68

a) Denrées alimentaires de base en Afrique de l’Ouest.....	69
Le maïs ( <i>Zea mays</i> L.).....	70
Le sorgho ( <i>Sorghum bicolor</i> L.).....	73
Le millet ( <i>Pennisetum glaucum</i> ).....	75
Le manioc ( <i>Manihot esculenta</i> C.).....	77
L’igname ( <i>Dioscorea</i> spp.).....	81
b) Régulation sur les mycotoxines.....	83
En Europe.....	83
En Afrique.....	86
4. Les conséquences de la présence des mycotoxines sur la santé des populations en Afrique de l’Ouest.....	90
a) Exposition aux aflatoxines et impact sur la santé humaine.....	90
1. Les aflatoxines et la malnutrition.....	92
2. Les aflatoxines et le retard de croissance.....	96
3. Les aflatoxines et le cancer du foie.....	98
4. Les aflatoxines et la jaunisse néonatale.....	100
5. Les aflatoxines et l’infertilité.....	100
b) Expositions à l’ochratoxine A et néphropathies.....	102
c) Les mycotoxines et leurs implications dans les cancers.....	105
5. Conclusion et perspectives.....	106
Références.....	108

## Abréviations

ABC = ATP-binding cassette	IITA = International Institute of Tropical Agriculture
ACAT = Acyl-CoA : cholestérol acyl transferase	IPCS = International Programme on Chemical Safety = Programme International sur la Sécurité Chimique
AFB1 = Aflatoxine B1	JECFA = Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
AFBO = AFB1-8,9- <i>exo</i> -epoxyde	LSD = diéthylamide de l'acide lysergique
AFM = Aflatoxine M (Milk)	MEA = Malt extract agar
ALARA = As Low As reasonably Achievable = Aussi bas que raisonnablement possible	MEP = Malnutrition protéino-énergétique
ALT = Altenuène	MON = Moniliformine
AME = Alternariol méthyle éther	MPA = Acide mycophénolique
AOH = Alternariol	NCI = Néphropathie Chronique Interstitielle
ARSO – ORAN = African Organisation for Standardisation – Organisation Régionale Africaine de Normalisation	NEB = Néphropathie Endémique des Balkans
A <sub>w</sub> = Water Activity = Activité de l'eau	NIV = Nivalénol
BEA = Beauvéricine	NRPS = Non-ribosomal peptides synthetase = enzyme de synthèse des peptides non ribosomiques
BUT = Buténolide	OTA = Ochratoxine A
CHC = Carcinome hépatocellulaire	PCA = Potato Carrot Agar
CPA = Acide cyclopiazonique	PDA = Potato Dextrose Agar
CPF = Cancer primitif du foie	PKS = Polyketide synthase
CYA = Czapek yeast extract agar	PMTDI = Provisional maximum tolerable daily intake = Dose journalière maximale tolérable
DAS = Diacétoxycirpénol	PTP = Pore de transition de perméabilité
DCPA = Dichloran chloramphenicol peptone agar	PTWI = Provisional Tolerable Weekly Intake = Dose hebdomadaire tolérable provisoire
DMAPP = Diméthylallyl-pyrophosphate	RVD = Récepteur à la vitamine D
DON = Déoxynivalénol	SIDA = Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
EFSA = European Food Safety Authority = Autorité Européenne de Sécurité des Aliments	STE = Sterigmatocystine
EMO = Emodine	TCT = Thrichothécènes
ENN = Enniatine	TDI = Tolerable daily intake = Dose journalière tolérable
FA = Acide Fusarique	UE = Union Européenne
FAO = Food and Agriculture Organization of the United Nations = Organisation de Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture	UNEP = United Nations Environment Programme = Programme des Nations Unies pour l'Environnement
FDA = Food and Drug Administration	USFDA = United States Food and Drug Administration
FP = Fusaproliférine	VHB/VHC = Virus de l'hépatite B ou C
FPP = Farnesyl pyrophosphate	VIH = Virus de l'immunodéficience Humaine
G6PD = Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase	WHO = World Health Organization = Organisation Mondiale de la Santé
GH = Growth Hormone = Hormone de croissance	ZEA = Zéaralénone
GST = Glutathion S-transférase	
HR = Humidité relative de l'air	
IARC = International Agency for Research on Cancer	
IGF = Insuline-like Growth Factor = Facteur de croissance mimant l'insuline	

## Table des illustrations

Figure 1 : Structures chimiques des aflatoxines B1, B2, G1 et G2. ....	14
Figure 2 : Structures chimiques de l'OTA, OTB, OTC et de l'OTα. ....	16
Figure 3 : Structures chimiques des trichothécènes de type A, B, C et D ainsi que du déoxynivalénol, du nivalénol, du 4,15-diacétoxyscirpenol, de la toxine T-2 et du néosolanol . ....	18
Figure 4 : Structure chimique de la zéaralénone.....	20
Figure 5 : Structures chimiques des fumonisines A <sub>1</sub> , A <sub>2</sub> , B <sub>1</sub> , C <sub>1</sub> et P <sub>1</sub> .....	21
Figure 6 : Structure chimique de la patuline. ....	22
Figure 7: Structure chimique de l'acide D-lysergique. ....	24
Figure 8 : Structures chimiques de 3 clavines.....	24
Figure 9 : Structures chimiques de 3 ergoamides.....	24
Figure 10 : Structures chimiques de 3 ergopeptines. ....	25
Figure 11: Structure chimique de la citrinine.....	26
Figure 12 : Structure chimique de 3 toxines d'Alternaria. ....	27
Figure 13 : Structure chimique de l'acide cyclopiazonique.....	28
Figure 14: Structures chimiques de 3 toxines trémorgènes.....	29
Figure 15 : Structure chimique de la sporidesmine A.....	30
Figure 16 : Structures chimiques des satratoxine G et H.....	31
Figure 17 : Structure chimique de la phomopsine A.....	32
Figure 18 : Structure chimique de la fusaproliférine. ....	33
Figure 19 : Structure chimique de l'enniatine B.....	34
Figure 20 : Structure chimique de la beauvéricine. ....	35
Figure 21 : Structure chimique de la moniliformine .....	36
Figure 22 : Structure chimique de l'acide fusarique .....	37
Figure 23 : Structure chimique de la culmorine.....	37
Figure 24 : Structure chimique du buténolide. ....	37
Figure 25 : Structure chimique de la sterigmatocystine.....	38
Figure 26 : Structure chimique de l'emodine.....	38
Figure 27 : Structure chimique de l'acide mycophénolique.....	39
Figure 28 : 1. Schéma des différentes zones d'une colonie fongiques. 2. Représentation des différentes zones sur une colonie d' <i>Aspergillus fumigatus</i> MEA.....	43
Figure 29 : Schéma des différents types d'ascocarpes. ....	44
Figure 30 : a. Colonie d' <i>Alternaria alternata</i> sur PCA après 7 jours. b. Mode de sporulation. c et d. Conidies. e et f. Tâches d' <i>A. alternata</i> sur les feuilles de <i>Sambucus ebulus</i> . g. Tâches sur les feuilles inoculée artificiellement par <i>A. alternata</i> . ....	46
Figure 31 : Conidiophores d' <i>Aspergillus</i> .....	48
Figure 32: a. Colonies d' <i>A. ochraceus</i> sur CYA et MEA 7 jours à 25°C. b. Tête conidienne. c. Conidies.....	49
Figure 33 : a. Colonies d' <i>A. flavus</i> sur CYA et MEA 7 jours à 25°C. b et c. Têtes conidiennes. d. Conidies.....	50
Figure 34 : a. Colonies d' <i>A. parasiticus</i> sur CYA et MEA 7 jours à 25°C. b et c. Têtes conidiennes. d. Conidies....	51
Figure 35 : a. Colonies d' <i>A. niger</i> sur milieu CYA et MEA 7 jours à 25°C. b. Tête conidienne. c. Tête conidienne. d. Conidies.....	52
Figure 36 : Colonies d' <i>A. carbonarius</i> sur CYA et MEA 7 jours à 25°C. b et c. Têtes conidiennes. d. Conidies. ....	52
Figure 37 : a. Sclérotés de <i>Claviceps purpurea</i> sur du seigle. b. Miellat exsudant d'un épi de blé infecté par <i>C. purpurea</i> . c. Sclérotés de <i>C. purpurea</i> en germination.....	55
Figure 38 : Cycle de propagation de <i>Claviceps purpurea</i> sur les céréales et plantes herbacées .....	56
Figure 39 : a.Colonies de <i>F. verticillioides</i> sur PDA et DCPA 7 jours à 25°C. b. Phialides portant des chaînes de microconidies. c. Phialides. d. Macroconidies et microconidies.....	58
Figure 40 : a. Colonies de <i>F. proliferatum</i> sur milieu PDA et DCPA 7 jours à 25°C. b. Phialides portant des microconidies and chaînes. c. Macroconidies et microconidies. d. Polyphialides. e. Monophialides.....	59
Figure 41 : Colonies <i>F. graminearum</i> sur PDA et DCPA 7 jours à 25°C. b. <i>Gibberella zeae</i> et ses ascospores. c. Macroconidie .....	60
Figure 42 : Schéma du cycle de vie des <i>Fusarium</i> .....	61

Figure 43: Différents types de conidiophores retrouvés dans le genre <i>Penicillium</i> .....	64
Figure 44 : a. Colonies de <i>P. verrucosum</i> sur CYA et MEA 7 jours à 25°C. b,c et d. <i>Penicilli</i> e. Conidies. ....	64
Figure 45 : a. Colonies de <i>P. expansum</i> sur CYA à 25°C. b. Revers de colonies de <i>P. expansum</i> sur CYA. c. Conidiophores de <i>P. expansum</i> .....	65
Figure 46: Carte de l'Afrique de l'Ouest.....	68
Figure 47 : Distribution des mycotoxines en Afrique.....	69
Figure 48 : Pourcentage d'énergie provenant des protéines, des lipides et des glucides dans l'alimentation d'Afrique de l'Ouest.....	70
Figure 49 : Photo d'un champ et d'un épi de maïs .....	70
Figure 50 : Champ de <i>Sorghum bicolor</i> .....	73
Figure 51 : Champ et panicule de <i>Pennisetum glaucum</i> .....	75
Figure 52: Plants et racines de manioc.....	77
Figure 53 : Cultivar de tubercules de <i>Dioscorea rotundata</i> .....	81
Figure 54: Mécanisme d'action de l'AFB1 dans la dénutrition .....	94
Figure 55: Mécanisme de l'AFB1 sur le retard de croissance .....	97
Figure 56: Mécanisme d'action de l'AFB1 dans la cancérogénèse .....	100
Figure 57 : Mécanisme d'action de l'Ochratoxine A.....	103

## Table des tableaux

Tableau 1 : Principaux métabolites secondaires produits par différentes espèces d' <i>Alternaria</i> .....	46
Tableau 2 : Tableau récapitulatif des conditions nécessaires à la germination, à la croissance et à la production de toxines par les <i>Alternaria spp.</i> .....	47
Tableau 3 : Principales espèce d' <i>Aspergillus</i> productrices d'aflatoxines, ochratoxine A et fumonisines.....	53
Tableau 4: Principales espèces productrices de mycotoxines fusariales.....	60
Tableau 5: Principaux <i>Penicillium</i> producteurs de mycotoxines et leurs substrats .....	66
Tableau 6 : Dose journalière maxime tolérable recommandée pour les principales mycotoxines.....	84
Tableau 7 : Teneurs maximales pour certaines mycotoxines dans les denrées alimentaires destinées à la consommation humaine appliquées en Union Européenne.....	85
Tableau 8 : Teneurs maximales en mycotoxines dans l'alimentation humaine en France.....	85
Tableau 9 : Limites maximales des différentes mycotoxines dans les produits alimentaires.....	88
Tableau 10 : Effets de l'exposition aiguë ou chronique aux aflatoxines chez l'Homme .....	91

## Introduction

Le terme de mycotoxine vient du grec « *Mykes* » qui veut dire champignon et du mot « *toxicon* » qui veut dire poison<sup>1</sup>. En effet, les mycotoxines sont des métabolites secondaires de champignons microscopiques potentiellement toxiques pour les vertébrés (Homme, animaux...). Ces métabolites secondaires ne servent pas à la nutrition, à la croissance ou au développement de l'organisme qui la produit. Elles sont produites à partir de métabolites primaires tels que les acides aminés, les lipides, les sucres... et exercent des fonctions de défenses contre les prédateurs, les pathogènes ou les stress environnementaux. Elles peuvent également avoir un rôle dans la communication avec l'environnement, les plantes, les autres champignons ou encore dans le processus de reproduction<sup>2</sup>. Plus de 300 mycotoxines ont été identifiées mais seule une trentaine présente des propriétés toxiques préoccupantes pour la santé humaine et animale<sup>3</sup>. Mais de nouvelles mycotoxines sont découvertes régulièrement, ce sont les mycotoxines dites « émergentes »<sup>4</sup>. Les activités biologiques des mycotoxines peuvent être très diverses, elles peuvent avoir des propriétés antibactériennes ou bien être de puissants agents mutagènes, cancérigènes ou tératogènes. Elles peuvent également avoir des effets neurotoxiques, néphrotoxiques, hépatotoxiques et immunotoxiques<sup>5,6</sup>.

Les mycotoxines sont produites par des champignons qui se développent sur les cultures agricoles et se retrouvent donc dans les produits alimentaires et fourragers qui en dérivent. L'exposition aux mycotoxines qu'elle soit par l'ingestion de denrées alimentaires contaminées, par voie respiratoire ou cutanée peut engendrer des mycotoxicoses aiguës (consommation unique d'une quantité importante de mycotoxines) ou chroniques (consommation répétée de petites quantités de mycotoxines). Les symptômes des intoxications dépendent de la mycotoxine ingérée, de sa concentration, de la durée d'exposition, de l'espèce, du genre, de l'âge et de l'état de santé de l'animal contaminé<sup>7</sup>. Ils peuvent également dépendre de mécanismes synergiques encore mal compris impliquant la génétique et les interactions entre plusieurs toxines. Quant à la gravité de ces intoxications, elle dépend de plusieurs facteurs comme de la présence de maladies infectieuses, de carences en vitamines ou la privation calorique<sup>8</sup>.

Les mycotoxines affecteraient plus de 25% de la production agricole mondiale<sup>4</sup>. Le changement climatique entraîne une augmentation des températures moyennes et des précipitations annuelles permettant un développement optimal des champignons mycotoxinogéniques. Dans ce contexte, nous pourrions voir une augmentation de l'exposition aux mycotoxines et donc une augmentation des cas de mycotoxicoses. Le changement climatique va provoquer un changement de distribution des populations fongiques et avec elle, la production de mycotoxines. Mais l'impact du changement climatique sur les mycotoxines est encore incertain<sup>9</sup>. Ce problème est d'autant plus important dans les pays en voie de développement où les populations dépendent de produits provenant directement des producteurs locaux et pour lesquels la qualité et la sécurité n'est pas nécessairement assurée<sup>10</sup>. En effet, l'exposition aux mycotoxines est plus fréquente dans les régions du monde où il n'y a pas règles encadrant la culture, la récolte, le stockage des aliments (Bonnes Pratiques Agricoles) et où il n'existe pas de réglementations autour des mycotoxines<sup>8</sup>. Les mycotoxicoses surviennent principalement quand les conditions environnementales, économiques et météorologiques sont propices au développement de souches de champignons toxigènes<sup>11</sup>. C'est pourquoi cette thèse se concentre principalement sur les pays d'Afrique de l'Ouest. L'exposition aux mycotoxines en Afrique de l'Ouest est peu documentée cependant les mycotoxicoses pourraient être un problème de santé publique sous-jacent<sup>12</sup>. Dans un premier temps, nous introduirons les principales mycotoxines et familles de mycotoxines connues ainsi que les champignons qui les produisent. Une troisième partie traitera de la présence des mycotoxines dans les denrées alimentaires de bases en Afrique de l'Ouest puis les réglementations en vigueur qui encadrent les mycotoxines en Europe et en Afrique seront abordées. Le dernier chapitre fera état des connaissances actuelles sur l'implication des mycotoxines dans différentes pathologies retrouvées en Afrique de l'Ouest comme les troubles de la fertilité, la malnutrition ou le cancer du foie.

# 1. Les mycotoxines

## a) Généralités

Les mycotoxines sont des molécules de faible poids moléculaire et sont le plus souvent thermostables, elles ne sont donc pas détruites lors de la congélation, de la stérilisation ou encore lors de la cuisson. Elles sont donc retrouvées dans les végétaux destinés à l'alimentation animale ou dans les produits d'origine animale (œufs, viandes, lait, abats...) mais elles peuvent également être retrouvées dans les produits composés ou manufacturés contenant des céréales, graines et fruits destinés à l'alimentation humaine<sup>6</sup>.

Les champignons toxigéniques se développent dans les plantations céréalières, fruitières ou fourragères et contaminent les céréales, fruits et graines par leur production de mycotoxines. Les champignons toxigéniques peuvent se développer dans le champ (mycotoxines de champs) ou après les étapes de récolte (mycotoxines de stockage). Les champignons toxigéniques se développent sous tout type de conditions climatiques et sur n'importe quel type de support (solide ou liquide) à partir du moment où il y a des éléments nutritifs et un taux d'humidité convenable à leur croissance. Les champignons les plus fréquents sont les *Fusarium*, *Penicillium* et *Aspergillus*. Un champignon peut produire plusieurs types de mycotoxines différentes et une mycotoxine donnée peut être produite par des champignons différents.

La première mycotoxicose décrite est le « Feu de Saint Antoine » faisant référence à l'ergotisme qui survint en Europe Médiévale mais cela ne fait qu'une cinquantaine d'année qu'un vrai intérêt est apporté aux mycotoxines, depuis la maladie « X » de la dinde provoquée par la contamination de la nourriture de volailles par des aflatoxines.

## b) Les principales familles de mycotoxines

### 1. Les aflatoxines

Le terme « Aflatoxines » est apparu en 1960, en Angleterre, après la mort de 100 000 dindes ayant consommées de la farine d'arachide importée du Brésil. Cette maladie a été nommée la maladie « X » de la dinde, elle a été attribuée à la présence d'*Aspergillus flavus* dans la farine et plus particulièrement aux toxines produites par ce champignon : les aflatoxines. La découverte du caractère cancérigène de ces aflatoxines a permis une prise de conscience internationale quant aux conditions de culture, de récolte et de stockage des produits d'alimentation humaine et animale<sup>13</sup>. Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) considère les aflatoxines comme un contaminant inévitable des aliments, ceci est vrai tout particulièrement dans les pays en développement<sup>14</sup>. Environ 4,5 milliards de personnes vivant principalement dans les pays en voie de développement sont exposées régulièrement à des quantités d'aflatoxines non contrôlées dans les aliments consommés<sup>14</sup>. Les aflatoxines sont divisées en 3 familles : les aflatoxines B qui présentent une fluorescence bleue sous UV, les aflatoxines G qui présentent une fluorescence jaune-verte sous UV et les aflatoxines M (Milk) quant à elles, ont été isolées pour la première fois du lait d'animaux nourris par des produits contaminés par des aflatoxines<sup>1</sup>. L'AFB1 est l'aflatoxine la plus toxique, elle possède des propriétés cancérogènes, immunotoxiques, hépatotoxiques et tératogènes. Elle est classée dans le groupe 1 par l'IARC (International Agency for Research on Cancer), c'est-à-dire agent cancérigène avéré<sup>15,16</sup>.

## Structure

Les aflatoxines le plus souvent retrouvées sont les aflatoxines B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub> et G<sub>2</sub> et leur structure sont représentées dans la figure 1. Les aflatoxines proviennent de la voie des polycétides<sup>17</sup>, elles proviennent donc de la condensation de sous-unités acétyle ou malonyl CoA par des polyketides synthases (PKS). Les PKS synthétisent l'acide norsolorinique et s'en suit une série d'au moins 27 réactions enzymatiques pour arriver à l'aflatoxine B<sub>1</sub><sup>18,19</sup>. Les aflatoxines sont des dérivés de difuranocoumarine sur lequel est fixé un cycle pentenone pour les aflatoxines B ou un cycle lactone à 6 carbones dans le cas des aflatoxines G<sup>17</sup>. Les aflatoxines B font partie de la série des difurocoumarocyclopentenone et les aflatoxines G font partie de la série des difurocoumarolcatone.

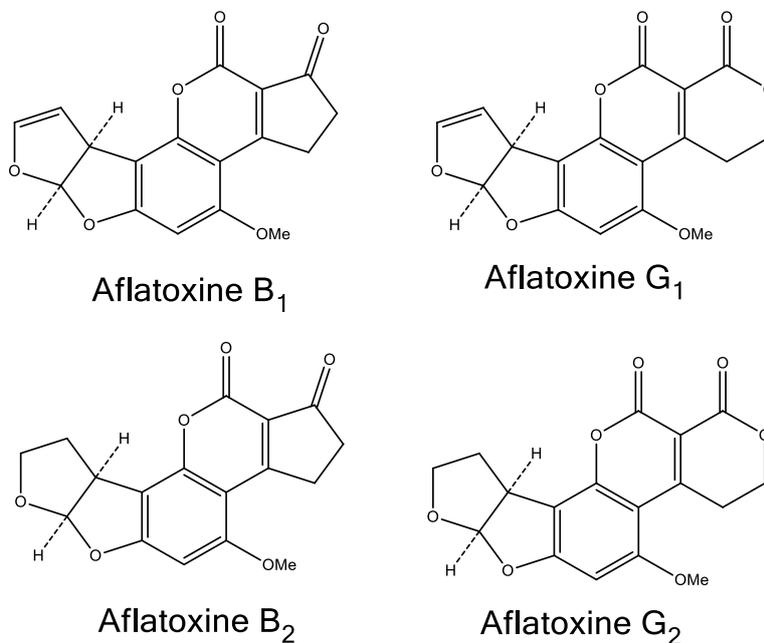


Figure 1 : Structures des aflatoxines B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub> et G<sub>2</sub><sup>19</sup>.

## Propriétés physico-chimiques

Les aflatoxines sont des molécules de faible poids moléculaire, de 312 à 330 g/mol. Elles sont peu solubles dans l'eau et insolubles dans les solvants non polaires mais sont très solubles dans les solvants organiques polaires (méthanol et chloroforme). Elles absorbent dans l'UV et émettent une couleur allant du bleu au vert<sup>6</sup>. Les aflatoxines sont thermostables donc peu sensibles aux traitements thermiques comme la congélation, la pasteurisation, la stérilisation ou le séchage (déshydratation et lyophilisation) mais elles restent sensibles à la torréfaction<sup>6</sup>.

### *Champignons producteurs et toxicogénèse*

Les aflatoxines sont principalement produites par des champignons appartenant au genre *Aspergillus* et plus particulièrement par *Aspergillus flavus* pour les aflatoxines B1 et B2 et par *A. parasiticus* et *A. nomius* qui peuvent produire les aflatoxines G1 et G2 en plus<sup>6</sup>.

*A. flavus* est retrouvé de manière ubiquitaire dans les sols et ce, partout dans le monde bien que les pays chauds et humides comme les pays d'Afrique Sub-Saharienne et les pays d'Asie du Sud-Ouest connaissent de plus nombreuses contaminations. *A. flavus* se développe aussi bien dans les champs de riz que dans les champs de maïs ou de cacahuètes... La contamination peut survenir dans le champ mais également dans les étapes post-récolte (stockage et transport). Les pays les plus touchés sont les pays qui n'ont pas la capacité de stocker la nourriture dans des conditions d'humidité réduite et de température contrôlées<sup>12</sup>.

Pour que le développement de *A. flavus* et que sa production d'aflatoxines soit optimale, il faut une humidité relative ( $A_w$ ) comprise entre 0,95 et 0,96 ainsi qu'une température comprise entre 25 et 30°C<sup>20</sup>.

Certaines conditions comme l'ensilage ne sont pas favorables à la croissance d'*A. flavus* à cause du pH trop acide ( $\text{pH} \leq 4$ ) ou bien le stockage à sec des fourrages qui ne permet la survie du champignon que sous forme de spores. Il a été montré que l'ajout de certains conservateurs d'ensilage comme le *p*-méthyl et *p*-propyl hydroxy-benzoate, l'acide benzoïque et l'acide sorbique pourraient activer la production de toxines *in vitro*.

## 2. Les ochratoxines

### Structure

L'ochratoxine A (OTA) est le principal représentant de cette famille de mycotoxine. Elle est composée d'un squelette dihydroisocoumarine lié à la  $\beta$ -phénylalanine par une liaison amide et possédant un chlore sur le cycle aromatique<sup>1</sup>. Elle provient donc de la voie de synthèse des polycétides et de la voie de synthèse de l'acide shikimique<sup>21</sup>. Sa biosynthèse fait intervenir différentes enzymes comme des PKS, des NRPS, des halogénases ou des oxydases<sup>22</sup>. Son poids moléculaire et de 403,8 g/mol et sa formule brute est la suivante,  $C_{20}H_{18}ClNO_6$ <sup>6</sup>. On peut retrouver d'autres métabolites liés à l'OTA comme l'OTB qui est son dérivé non-halogéné, l'OTC qui est l'éthyl ester de l'OTA, l'OT $\alpha$  qui est un dérivé isocoumarique, qui ne contient plus la phénylalanine et l'OT $\beta$  sont dérivé non-chloré<sup>21</sup> (Fig.2).

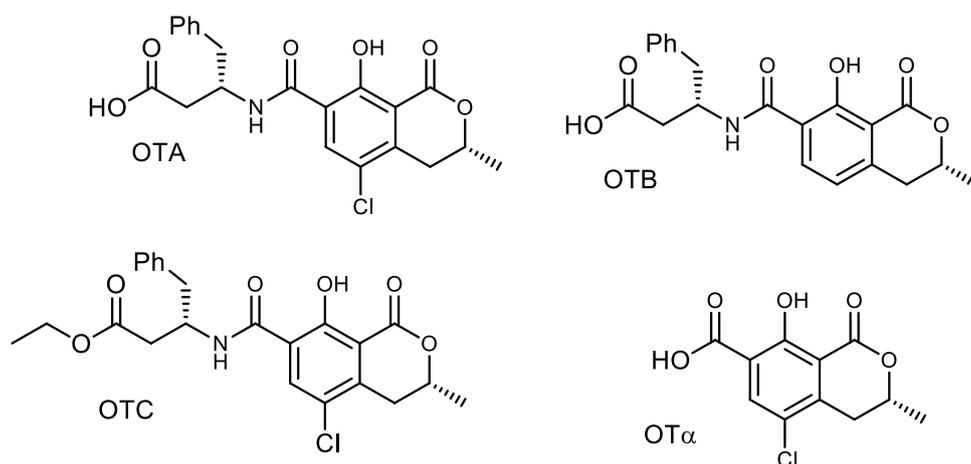


Figure 2 : Structures de l'OTA, OTB, OTC et de l'OT $\alpha$ <sup>5</sup>.

### Propriétés physico-chimiques

C'est un composé cristallin incolore à blanc qui présente une fluorescence bleue sous lumière UV. Elle a un maximum d'absorption de 333 nm et fluoresce avec un maximum d'émission à 428 nm sous forme non ionisée et à 467 nm sous forme ionisée. L'OTA est un acide faible avec un  $pK_a = 7,1$  et est soluble dans les solvants organiques polaires mais très peu soluble dans l'eau à pH acide ou neutre<sup>1,6</sup>. C'est une molécule très stable qui résiste à l'acidité et aux fortes températures<sup>21</sup>.

## Champignons producteurs et toxicogénèse

L'ochratoxine A est produite par certaines souches de *Penicillium* et d'*Aspergillus*. Elle a été isolée pour la première fois d'une culture d'*Aspergillus ochraceus*. La production d'OTA dépend du pouvoir toxigène de la souche productrice, du substrat sur lequel il pousse mais aussi de la température et du taux d'humidité<sup>23</sup>. L'OTA peut être produite par :

- *Penicillium verrucosum* qui a une croissance lente. Il est retrouvé principalement dans les cultures céréalières. Pour se développer, il a besoin d'une faible humidité ( $A_w < 0,80$ ), d'une température comprise entre 0 et 31°C avec un optimum à 20°C. Ce champignon est presque inconnu dans les régions chaudes.
- *Aspergillus ochraceus*.

Dans les régions avec un climat plus frais, l'OTA est produite par des souches de *Penicillium* alors que dans les zones tropicales et subtropicales l'OTA sera produite par des souches d'*Aspergillus*<sup>24</sup>. L'OTA peut être retrouvée dans une grande variété d'aliments comme les produits céréaliers, le café, les épices, la bière, le raisin et ses dérivés ainsi que dans les produits d'origine animale<sup>1</sup> comme les viandes en conserve et les poissons<sup>23</sup>. Elle est aussi retrouvée dans les fruits frais ou secs et les fromages<sup>25</sup>. La température optimale pour la production de l'OTA est de 15°C, c'est-à-dire que la production d'OTA est optimale dans des conditions qui ne correspondent pas nécessairement aux conditions optimales pour la croissance de l'organisme producteur<sup>25</sup>. L' $A_w$  optimale pour la production d'OTA est comprise entre 0,90 et 0,99. L'OTA est souvent associées à une autre toxine : la citrinine<sup>26</sup>. Pour éviter les contaminations des denrées alimentaires par l'OTA, il faut maintenir une température basse dans les lieux de stockage ainsi qu'une faible humidité ou bien procéder au séchage des récoltes avant stockage et au lavage avant commercialisation<sup>6</sup>.

### 3. Les trichothécènes (TCT)

#### Structure

Les TCT sont des molécules sesquiterpénoïdes avec un squelette tricyclique : un cyclopentane, un cyclohexane et un tétrahydropyrane. Ils sont produits par la cyclisation de farnesyl pyrophosphate (FPP) par la trichodiène synthase, s'en suit une cascade de réactions<sup>19</sup>. L'activité biologique de ces composés est portée par la présence d'un cycle époxyde en position 12-13<sup>27</sup>, la présence de groupes hydroxyles ou acétyles ainsi que la structure et la position de la chaîne latérale. Les TCT peuvent être divisés en deux grands groupes : les TCT macrocycliques et les TCT non macrocycliques<sup>1</sup>. Le groupe des TCT non macrocyclique peut être sous-divisé en sous-types : le type A qui regroupe les TCT sans fonction cétone en position C8 comme les toxines T-2 et HT-2, le néosolaniol et le diacétoxyscirpénol (DAS). Le type B quant à lui regroupe les TCT avec une fonction cétone en position C8 comme le nivalénole (NIV) ou le déoxynivalénole (DON). Le type C possède un époxyde, C-7/C-8 et le type D regroupe les TCT macrocycliques<sup>5,6</sup> (Fig.3).

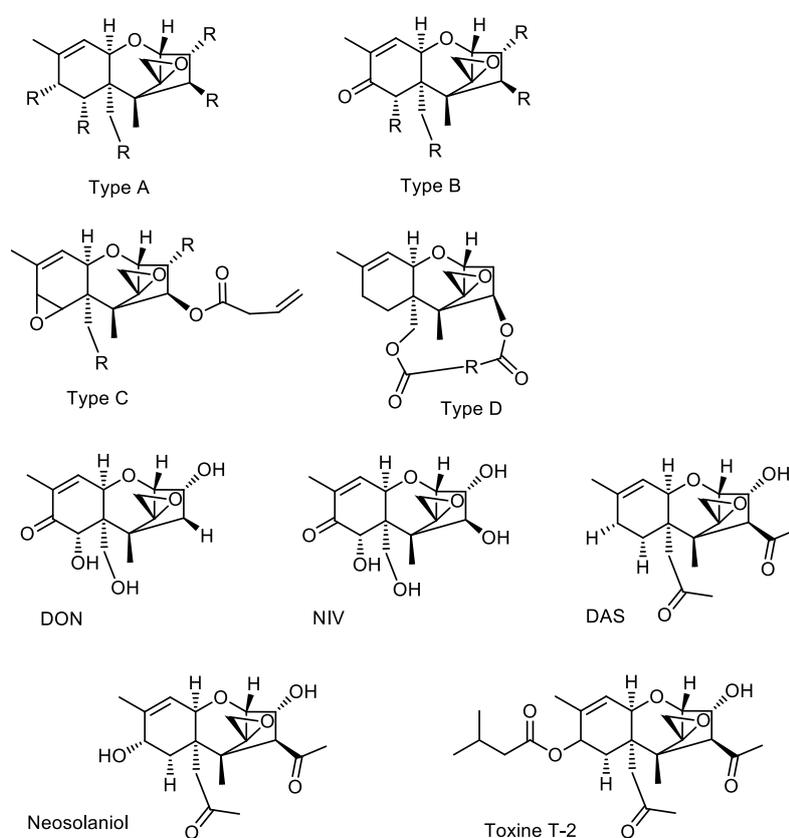


Figure 3 : Structures des trichothécènes de type A, B, C et D ainsi que du déoxynivalénole, du nivalénole, du 4,15-diacétoxyscirpénol, de la toxine T-2 et du néosolaniol <sup>5,19</sup>.

### *Propriétés physico-chimiques*

Les TCT se présentent sous forme de poudres incolores, cristallisables et ont un poids moléculaire compris entre 154 et 697 Da. Elles sont optiquement actives et n'absorbent pas dans l'UV ni dans le visible sauf certaines TCT macrocycliques comportant des doubles liaisons conjuguées. Elles sont solubles dans les solvants modérément polaires comme les alcools, les solvants chlorés ou l'acétate d'éthyle... L'ouverture du cycle époxyde en C12-C13 fait perdre à la molécule son activité<sup>6</sup>.

### *Champignons producteurs et toxicogénèse*

Les trichothécènes forment un groupe d'environ 150 mycotoxines produites principalement par des champignons du genre *Fusarium*<sup>1</sup>. Toutes les souches de *Fusarium* ne produisent pas des TCT, certaines ne le font que sous certaines conditions (précipitations, températures, stress environnemental...). Elles sont également appelées fusariotoxines et provoquent des fusarioses. Des TCT ont été retrouvées dans les céréales, la nourriture pour enfant, les fruits, les légumes et certain aliment d'origine animale. Dans les champs, les champignons producteurs se développent mieux s'il y a eu de la pluie au moment de la floraison des plantes et dans les semaines qui suivent. De plus, la sensibilité des plants à la fusariose permet ou non la croissance du champignon.

La teneur en TCT peut être modifiée par des procédés technologiques comme le nettoyage des grains avant ou après le stockage pour diminuer la contamination. Les « issus de nettoyage » doivent être ensuite éliminés car ils contiennent des poussières dans lesquelles se trouvent les spores et les mycotoxines. Les TCT comme beaucoup de mycotoxines sont stables à température ambiante, ne sont pas détruites à la cuisson ni à la stérilisation, cependant certaines peuvent être solubilisées dans l'eau de cuisson, ce procédé permet d'enlever une partie des mycotoxines retrouvées sur les aliments<sup>6</sup>.

#### 4. La zéaralénone (ZEA)

##### Structure

La zéaralénone est une toxine de poids moléculaire 318 g/mol et de formule brute :  $C_{18}H_{22}O_5$ <sup>28</sup>.

C'est une lactone de l'acide résocyclique dont la structure est représentée dans la figure 4.

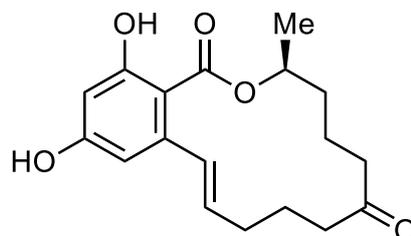


Figure 4 : Structure de la zéaralénone<sup>28</sup>

##### Propriétés physico-chimiques

La ZEA est une poudre cristalline blanche, qui fluoresce dans le bleu-vert lorsqu'elle est excitée avec de grandes longueurs d'onde (360 nm) à la lumière UV, elle fluoresce plus dans le vert intense à de plus petites longueurs d'onde (260 nm). Elle est soluble dans l'eau, peu soluble dans l'hexane et de plus en plus soluble dans le benzène, l'acétonitrile, le méthanol, l'éthanol et l'acétone<sup>1</sup>. C'est une molécule optiquement active grâce à la présence d'un carbone asymétrique en C10<sup>6</sup>.

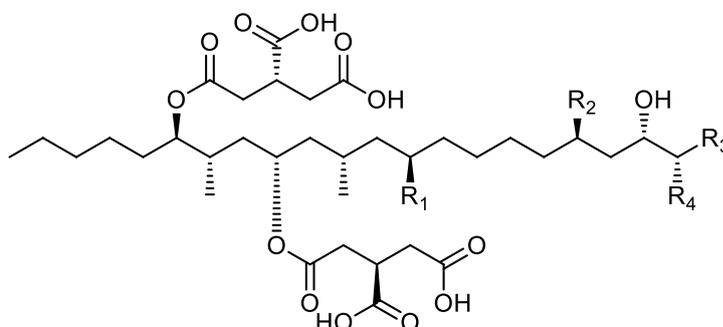
##### Champignons producteurs et toxicogénèse

La zéaralénone est un mycoestrogène produite par des champignons du genre *Fusarium* le plus souvent ou bien par des *Aspergillus* dans des conditions de forte humidité. ZEA est souvent retrouvées dans les cultures de maïs, de blé, d'orge, de sorgho et de seigle. Elle est souvent retrouvée en même temps que d'autres toxines comme les TCT et est principalement produite avant le stockage. Sa production est maximale à 20°C et celle-ci augmente quand il y a des variations successives de température<sup>6</sup>.

## 5. Les fumonisines

### Structure

Il existe environ 28 types différents de fumonisines comme les fumonisines de la série A, B, C ou encore P<sup>1</sup>. Il semblerait que les fumonisines soient synthétisées par la condensation d'un acide aminé Alanine avec un précurseur dérivé de l'acétate<sup>19</sup>. La fumonisine B<sub>1</sub> est la plus produite, c'est un diester de l'acide propane-1,2,3-tricarboxylique et du 2-amino-12,16-diméthyl-3, 5, 10, 14,15-pentahydroxyeicosane. La fumonisine B<sub>2</sub> est un analogue déoxy de la fumonisine B<sub>1</sub><sup>1</sup>. Les fumonisines sont des composés possédant un squelette avec une chaîne carbonée estérifiée en C14 et C15 par des groupements acide tricarboxylique<sup>6</sup> (Fig.5).



- Fumonisine A<sub>1</sub> : R<sub>1</sub>= OH, R<sub>2</sub>= OH, R<sub>3</sub>= CH<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>= NHAc  
Fumonisine A<sub>2</sub> : R<sub>1</sub>= H, R<sub>2</sub>= OH, R<sub>3</sub>= CH<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>= NHAc  
Fumonisine B<sub>1</sub> : R<sub>1</sub>= OH, R<sub>2</sub>= OH, R<sub>3</sub>= CH<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>= NH<sub>2</sub>  
Fumonisine C<sub>1</sub> : R<sub>1</sub>=OH, R<sub>2</sub>=OH, R<sub>3</sub>= H et R<sub>4</sub>= NH<sub>2</sub>  
Fumonisine P<sub>1</sub> : R<sub>1</sub>=OH, R<sub>2</sub>=OH, R<sub>3</sub>=CH<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>= 3-hydroxypyridinium

Figure 5 : Structures des fumonisines A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, B<sub>1</sub>, C<sub>1</sub> et P<sub>1</sub><sup>6</sup>.

### Propriétés physico-chimiques

Les fumonisines sont solubles dans les solvants polaires grâce à la présence de 4 fonctions acide carboxylique, du groupement amino et du groupement hydroxyle. Leur insolubilité dans les solvants organiques fréquemment utilisés pour extraire les mycotoxines rend leur analyse plus complexe<sup>1,6</sup>.

## Champignons producteurs et toxicogénèse

Les fumonisines sont principalement produites par *Fusarium verticillioides* et *Fusarium proliferatum* bien que d'autres espèces du même genre puissent également en produire<sup>1</sup>. Les fumonisines sont souvent retrouvées dans les céréales en particulier dans le maïs et les produits à base de maïs et ceux dans le monde entier. Leur production se fait presque exclusivement dans le champ, lorsque les températures estivales ont été élevées. Elles sont thermostables donc elles ne seront pas détruites durant le traitement des récoltes mais la teneur en fumonisines peut être diminuée en rinçant les récoltes. La contamination par les *Fusarium* peut être augmentée dans les champs attaqués par les pyrales, en effet, les insectes vont favoriser l'entrée des champignons dans les végétaux. Plus la récolte sera tardive, plus il y aura de chance de contamination par les *Fusarium*, de même, plus la durée entre la récolte et le séchage des végétaux sera longue, plus la teneur en fumonisines sera importante<sup>6</sup>.

### 6. La patuline

#### Structure

La patuline est une lactone hétérocyclique insaturée de formule brute :  $C_7H_6O_4$ . Elle est issue de la voie de synthèse des polyketides<sup>29</sup> (Fig.6).

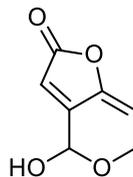


Figure 6 : Structure de la patuline<sup>5</sup>.

#### Propriétés physico-chimiques

La patuline est une molécule de poids moléculaire de 154 g/mol, elle a un maximum d'absorption dans l'UV à 275 nm. La patuline est détruite par fermentation alcoolique, elle n'est donc pas retrouvée dans les boissons alcoolisées et les vinaigres. Cependant, les procédés thermiques pour éliminer les toxines ne sont que peu efficaces et ne permettent de réduire que modérément les concentrations en patuline. Elle résiste à la pasteurisation donc elle peut potentiellement être retrouvée dans les jus de fruits<sup>1,29</sup>.

La patuline peut être isolée sous forme de cristaux transparents à blancs, elle n'a pas d'activité optique et est soluble dans l'eau, le méthanol, l'éthanol, l'acétone, l'acétate d'éthyle et un peu moins soluble dans le diéthyle éther et le benzène<sup>1</sup>.

### *Champignons producteurs et toxicogénèse*

La patuline est produite par une grande variété de moisissures différentes comme les *Aspergillus*, les *Penicillium* et les *Byssosclamyces*. La patuline est retrouvée principalement dans les pommes en train de pourrir et dans les produits (jus, confiture,) qui en contiennent. *P. expansum* est un champignon saprophyte des pommes qui produit de la patuline. Elle peut être retrouvée dans une grande variété de fruits : bananes, ananas, raisins, pêches, poires<sup>5</sup> Mais elle est également retrouvée dans les graines et les légumes<sup>1</sup>. La patuline a des propriétés antibiotiques contre les bactéries à GRAM+ et à GRAM-<sup>6</sup>. Elle est d'un grand intérêt puisqu'elle est très répandue et fréquemment retrouvée dans les aliments destinés à la consommation humaine<sup>5</sup>. Cette production peut être exacerbée lors de chocs sur le fruit ou bien lors de l'attaque d'insectes. La production de patuline par les champignons mycotoxigéniques est optimale entre 20 et 25°C sur un milieu contenant du glucose et celle-ci est à son maximum 2 semaines environ après la mise en culture des souches fongiques<sup>6</sup>.

## c) Autres familles de mycotoxines

### 1. Les toxines de *Claviceps*

Les toxines produites par les champignons de la famille des *Claviceps* sont plus connues sous le nom d'alcaloïdes de l'ergot de seigle. Elles provoquent la maladie de l'ergot ou « ergotisme ». Le premier cas de cette maladie est le premier cas de mycotoxicose connue. C'est une épidémie apparue pendant l'époque médiévale en Europe que l'on appela « le feu de Saint-Antoine »<sup>6</sup>. Les alcaloïdes de l'ergot sont des toxines mais également des molécules thérapeutiques importantes qui sont produites par des méthodes de biotechnologie à échelle industrielle<sup>30</sup>.

## Structure

Ce sont des molécules qui partagent un cycle ergoline tétracyclique, c'est-à-dire un système indole-heptahydroquinoléine fusionné. Ces molécules proviennent de la voie de biosynthèse du L-tryptophane dont l'acide lysergique (Fig.7) est un précurseur, il en existe 3 classes<sup>5,6,30</sup> :

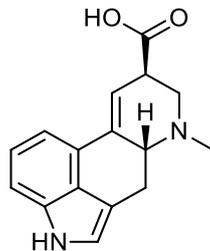


Figure 7: Structure de l'acide D-lysergique<sup>30</sup>.

- Les clavines comme l'agroclavine, l'elymoclavine ou le lysergol, sont constituées du système tétracyclique de l'ergoline ou de ses précurseurs tricycliques. Ce sont des dérivés du diméthylergoline (Fig.8).

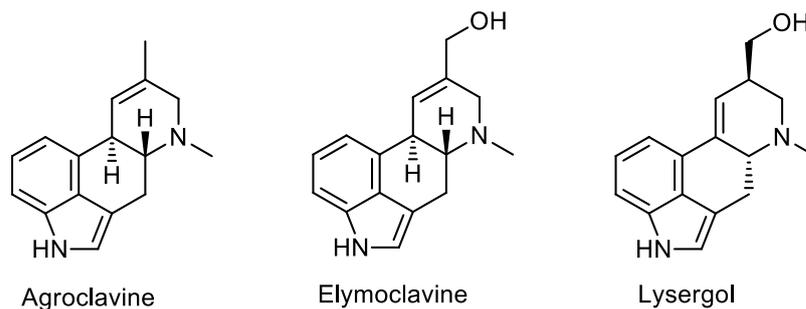


Figure 8 : Structures de 3 clavines<sup>5,30</sup>.

- Les ergoamides, c'est-à-dire les dérivés amides de l'acide D-lysergique comme l'ergométrine et la méthylergométrine. Le LSD (diéthylamide de l'acide lysergique), peut être préparé à partir de cette famille d'alcaloïdes de l'ergot (Fig.9).

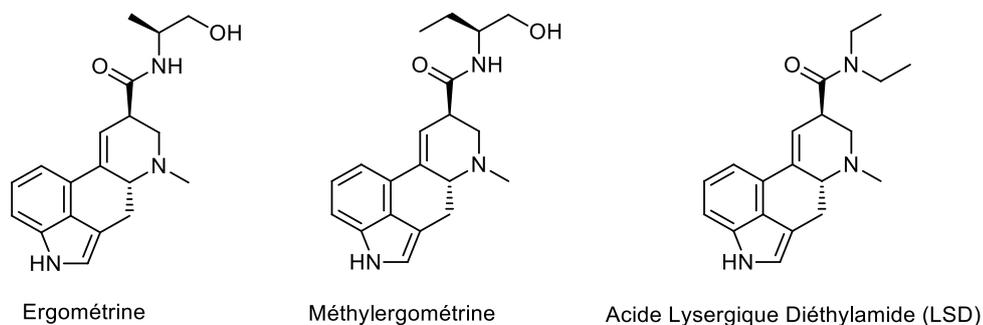


Figure 9 : Structures de 3 ergoamides<sup>5</sup>.

- Les ergopeptines, c'est-à-dire des peptides de l'acide D-lysergique comme l'ergotamine, la dihydroergotamine et l'ergovaline (Fig.10).

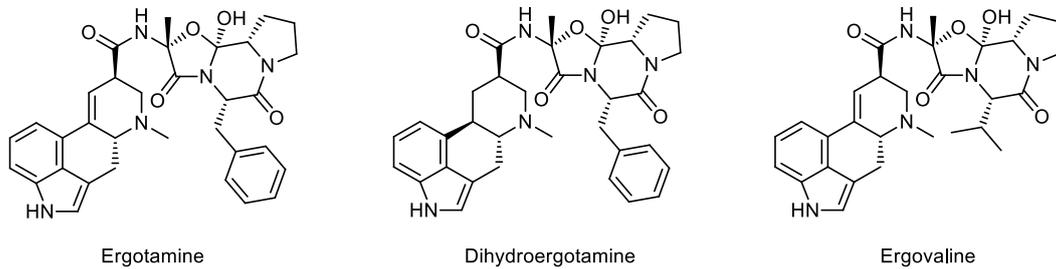


Figure 10 : Structures de 3 ergopeptines<sup>5</sup>.

### Propriétés physico-chimiques

Les alcaloïdes de l'ergot peuvent être isolés sous forme de cristaux incolores. Ce sont des composés basiques dont la forme non ionisée est liposolubles<sup>6</sup>. Le motif ergoline dérive du tryptophane et du DMAPP (Diméthylallyl-pyrophosphate)<sup>30</sup>.

### Champignons producteurs et toxicogénèse

Les organismes producteurs font tous partis des Ascomycètes. Les clavines sont produites par des champignons du genre *Claviceps* mais aussi par des champignons du genre *Penicillium* et *Aspergillus*. Les ergoamides et les ergopeptines sont presque exclusivement produites par des *Claviceps*<sup>30</sup>. Ces composés sont produits dans les sclérotés des espèces de *Claviceps* qui sont des pathogènes d'une grande diversité de pâtures/d'herbes<sup>8</sup>. Les sclérotés sont des masses fongiques dures de couleur sombre qui remplace les graines ou les noyaux des plantes infectées<sup>11</sup>. Le développement des *Claviceps* est optimal à des températures avoisinant les 20°C, avec une humidité relative de 100%. Les printemps frais et humides sont propices à la croissance de ces champignons<sup>6</sup>.

## 2. La citrinine

### Structure

La citrinine est un benzopyrane phénolique de poids moléculaire 250 g/mol et de formule brute  $C_{13}H_{14}O_5$ <sup>6</sup> (Fig.11).



Figure 11: Structure de la citrinine<sup>5</sup>.

### Propriétés physico-chimiques

La citrinine est une toxine solide en forme d'aiguille jaune à pH 4,6 et devient rouge à pH alcalin. Elle est insoluble dans l'eau mais totalement soluble dans les solvants organiques. Elle peut être dégradée dans des solutions acides ou alcalines ou par la chaleur<sup>6,31</sup>.

### Champignons producteurs et toxicogénèse

La citrinine est produite par des *Penicillium* et des *Aspergillus*<sup>32</sup>. Elle a été isolée pour la première fois de *Penicillium citrinum*, elle aurait une activité antibiotique intéressante contre les bactéries Gram – et un effet insecticide mais sa toxicité sur les vertébrés a engendrée une perte d'intérêt pour cette molécule<sup>5</sup>. Elle est souvent retrouvée et coproduite avec l'ochratoxine A et la patuline. La citrinine est une molécule produite lors du stockage des aliments à visée humaine ou animale<sup>32</sup>. On la retrouve sur les céréales et leurs dérivés, dans le riz, le maïs, les fruits et leurs jus, les fruits secs, les épices, la viande et le fromage<sup>31,32</sup>. Elle est produite à des températures avoisinants les 20°C et avec une humidité supérieure à 0,80<sup>6</sup>. Elle est formée par la voie des polycétides par des polyketides synthases<sup>33</sup>.

### 3. Les toxines d'*Alternaria*

#### Structure

Les *Alternaria* produisent plus d'une trentaine de métabolites secondaires parmi lesquels on retrouve l'alternariol (AOH), l'alternariol méthyle éther (AME), l'acide tenuazonique, l'altenuène (ALT), les alertoxines... Ces molécules proviennent de la voie de synthèse des polyketides et sont produites par une large variété d'*Alternaria* spp (Fig 12).

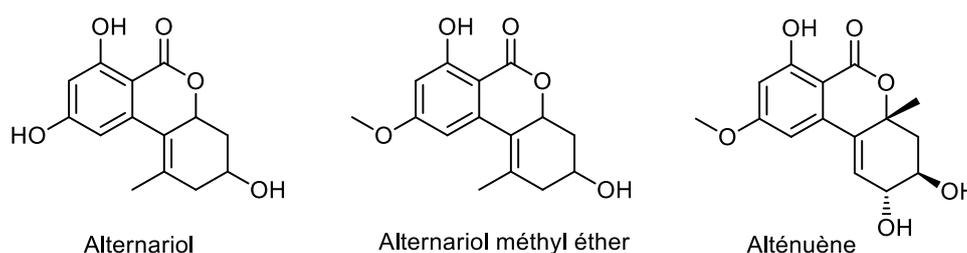


Figure 12 : Structures de 3 toxines d'*Alternaria*<sup>5</sup>.

#### Propriétés physico-chimiques

L'alternariol est une molécule de formule brute C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>, il précipite sous forme d'aiguilles incolores dans l'éthanol aqueux. Il n'est pas soluble dans l'eau et presque insoluble dans le benzène mais il est soluble dans les solvants comme l'éthanol, le méthanol, l'acétone et l'éther. L'alternariol méthyle éther a une formule brute de C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub> et précipite sous forme d'aiguilles incolores dans l'éthanol<sup>34</sup>. L'acide tenuazonique est un dérivé de l'acide tétramique<sup>35</sup>.

#### Champignons producteurs et toxicogénèse

Les toxines d'*Alternaria* ont une répartition mondiale, elles sont retrouvées dans les cultures mais également dans les déchets alimentaires. Elles sont le plus souvent produites par *Alternaria alternata* et *Alternaria solani*.

Les toxines d'*Alternaria* peuvent provenir d'une contamination des fruits/graines/légumes dans le champ ou après les récoltes. Les *Alternaria* se développent plus facilement sur les graines abimées ou lorsqu'elles subissent un stress comme le froid. En effet, ce sont des champignons qui se développent même à basse température sur les produits réfrigérés par exemple. La production des toxines est optimale à 25°C et à une humidité de 0,98<sup>36</sup> et à 0,90 pour l'acide tenuazonique<sup>37</sup>.

#### 4. L'acide cyclopiazonique (CPA)

##### Structure

L'acide cyclopiazonique est un indole tétramérique de poids moléculaire 336 g/mol et de formule brute  $C_{20}H_{20}N_2O_3$ . Il est synthétisé par la voie des acides aminés et est un dérivé du tryptophane, c'est la condensation du mévalonate et de 2 molécules d'acétate<sup>6</sup> (Fig.13).

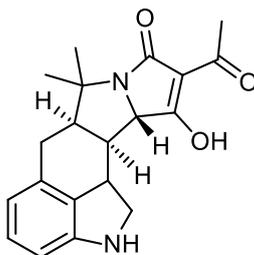


Figure 13 : Structure de l'acide cyclopiazonique<sup>38</sup>.

##### Propriétés physico-chimiques

Cette molécule est un acide lipophile qui peut chélater les métaux. Le CPA est optiquement actif et se présente sous la forme d'un composé cristallin, incolore et inodore. Il est soluble dans le chloroforme, le dichlorométhane, le méthanol et l'acétonitrile mais est insoluble dans l'eau. Il est instable en présence d'acide et d'oxygène<sup>38</sup>.

##### Champignons producteurs et toxicogénèse

Le CPA est produit principalement par les champignons des genres *Aspergillus* et *Penicillium*. Il se retrouve dans les céréales, les viandes et les fromages<sup>6</sup>.

## 5. Les toxines trémorgènes

### Structure

Les toxines trémorgènes les plus souvent retrouvées sont la roquefortine C, les penitrem A et l'aflatrem qui sont toutes trois des indoles diterpéniques (Fig. 14). Elles sont qualifiées de trémorgènes car elles induisent une neurotoxicité chez les espèces qui les consomment<sup>6</sup>. Cette famille comprend également les pénitrem, les janthitrem, les lolitrem, les paspalitrem et les fumitrémorgines<sup>39</sup>.

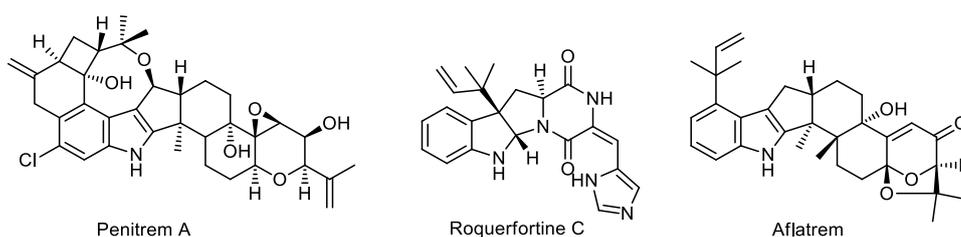


Figure 14: Structures de 3 toxines trémorgènes<sup>39</sup>.

### Propriétés physico-chimiques

Le penitrem A possède une formule brute de  $C_{37}H_{44}ClNO_6$ , il a une masse moléculaire de 634 g/mol. L'aflatrem quant à lui a une formule brute de  $C_{32}H_{39}NO_4$  et une masse moléculaire de 501 g/mol. La roquefortine C de  $C_{22}H_{23}N_5O_2$  et une masse moléculaire de 389 g/mol<sup>39</sup>.

### Champignons producteurs et toxicogénèse

Ces toxines sont produites principalement par des *Aspergillus* et des *Penicillium* mais également par de nombreux autres champignons. La production de ses toxines par *Penicillium* se fait entre 4 et 30°C après 7 à 120 jours d'incubation. Une large variété de milieux de culture peut être utilisée si le pH est compris entre 3,9 et 6,8. La production est optimale entre 20 et 26°C, elle augmente avec le temps d'incubation et diminue avec l'agitation. Ces molécules sont retrouvées dans différents céréales et fourrages mais aussi dans les fromages, bières et viandes fermentées<sup>6</sup>.

## 6. Les sporidesmines

### Structure

Les sporidesmines sont des dicétopipérazines aromatiques chlorées avec un pont disulfure<sup>6</sup>. Elles sont formées par condensation d'un L-tryptophane avec une L-alanine. La sporidesmine A est la sporidesmine la couramment retrouvée, sa structure est représentée dans la figure 15.

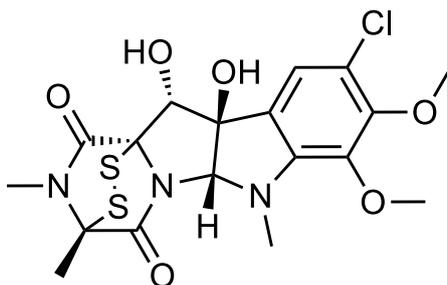


Figure 15 : Structure de la sporidesmine A<sup>40</sup>.

### Propriétés physico-chimiques

Les sporidesmines ont une masse moléculaire comprise entre 450 et 500 g/mol et absorbent en UV à une longueur d'onde de 254 nm. Elles sont hydrophobes et instables en solution aqueuse ou alcoolique<sup>6</sup>.

### Champignons producteurs et toxicogénèse

Les sporidesmines sont produites par *Pithomyces chartarum* qui est un contaminant des pâtures à l'origine de sporidermiotoxicoses comme l'eczéma facial des ruminants (ovins ou bovins). La sporidesmine A provient de la condensation du L-tryptophane et de la L-alanine.

La production de sporidesmines commence avec les premières pluies en automne après un été chaud et sec sur des prairies à « risques » comme les prairies de dactyles, de Ray-Grass ou de trèfles blancs. L'absence de fauche et le surpâturage favorisent la présence de *Pythomyces chartarum* qui se développent sur les herbes mortes avec une humidité de 100% et une température comprise entre 20 et 25°C. La production des toxines est proportionnelle à la sporulation du champignon. Les spores pouvant être de noirs à bruns rendent l'identification très difficile<sup>6</sup>.

## 7. Les stachybotryotoxines

### Structure

Ces toxines appartiennent à la famille des trichothécènes macrocycliques, on retrouve les satratoxines qui sont responsables de stachybotriotoxicoses surtout chez les chevaux, les isosatratoxines, la roridine, le trichoverrol et la verrucarine. Les stachybotryotoxines les plus souvent retrouvées sont les satratoxine G et H (Fig.16).

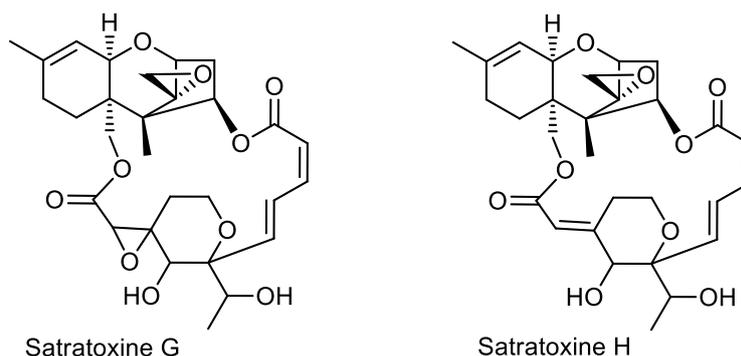


Figure 16 : Structures des satratoxine G et H<sup>41</sup>.

### Propriétés physico-chimiques

Les stachybotryotoxines sont des molécules neutres et liposolubles. Elles absorbent dans l'UV à 255 et 262 nm<sup>6</sup>.

### Champignons producteurs et toxicogénèse

Les stachybotryotoxines sont produites par *Stachybotrys chartarum*. Le trichodermol est le précurseur des stachybotryotoxines. Pour favoriser le développement de *Stachybotrys chartarum* il faut un matériel riche en cellulose, un climat plutôt continental et un taux d'humidité supérieur à 80%. Le champignon sporule entre 2 et 40°C et produit des satratoxines à 100% d'humidité<sup>6</sup>.

## 8. Les phomopsines

### *Structure et propriété physico-chimiques*

Les phomopsines sont des hexapeptides macrocycliques. La phomopsine A qui est la plus fréquente a une formule brute de  $C_{36}H_{45}ClN_6O_{12}$  et un poids moléculaire de 789,2 g/mol<sup>6</sup> (Fig. 17).

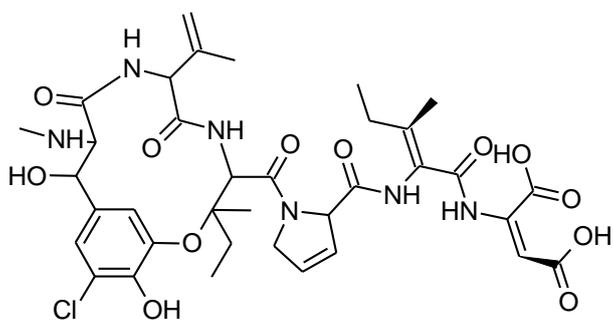


Figure 17 : Structure de la phomopsine A<sup>42</sup>.

### *Champignons producteurs et toxicogénèse*

Les phomopsines sont synthétisées par *Phomopsis leptostromiformis*. Ce champignon contamine les lupins en phase de croissance et synthétise les phomopsines sur les lupins morts. Son développement se fait à un fort taux d'humidité et aux alentours de 25°C. La croissance est plus importante au moment des premières pluies d'automne après un été chaud et sec<sup>6</sup>.

## 9. Les mycotoxines émergentes

L'expression « mycotoxine émergente » est utilisée pour les mycotoxines sur lesquelles il y a encore peu de connaissances mais pour lesquelles plus de recherches sont faites afin de découvrir leurs effets sur la santé humaine et animale ainsi que leur occurrence. La détection de ces toxines a été rendue possible grâce au développement des analyses par LC-MS, en effet, ceci a rendu possible la détection et la quantification simultanée d'un large spectre de mycotoxines. Ce sont des mycotoxines peu fréquentes ou bien qui jusqu'alors était cachées par la présence de mycotoxines en plus grandes quantités. Les mycotoxines dites « émergentes » ont été définies comme des mycotoxines qui n'étaient ni détectées dans les contrôles de routine, ni régulées par la loi<sup>43</sup>. Les mycotoxines émergentes comprennent des métabolites de *Fusarium* comme la fusaproliférine, beauvéricine, les enniatines, la moniliformine<sup>10,44</sup>, l'acide fusarique, la culmorine et le butenolide mais aussi des métabolites d'*Aspergillus* comme la sterigmatocystine et l'émodine, des métabolites de *Penicillium* comme l'acide mycophénolique<sup>35</sup>.

### La fusaproliférine (FP)

La fusaproliférine est un sesterterpène bicyclique composée de 5 unités isopréniques (Fig.18). Elle a une formule brute de  $C_{27}H_{40}O_5$  et a une masse moléculaire de 444 g/mol. Elle a été isolée pour la première fois d'une culture de *Fusarium proliferatum*<sup>45</sup>. Elle est phytotoxique<sup>46</sup>, cytotoxique et insecticide<sup>47</sup> *in vitro*. Elle serait également tératogène chez les embryons de poulets<sup>48</sup>. Son mécanisme d'action ainsi que sa toxicité n'ont pour l'instant pas été renseignés<sup>35</sup>.

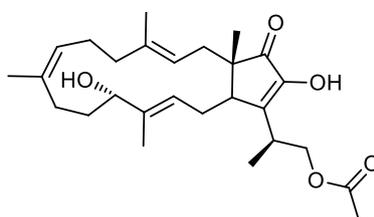


Figure 18 : Structure de la fusaproliférine<sup>45</sup>.

### Les enniatines (ENN)

Les enniatines sont des mycotoxines peptidiques ou hexadepsipeptides, elles sont isolées de plusieurs espèces de *Fusarium* (Fig.19). Elles sont retrouvées dans différentes graines ainsi que dans leurs produits dérivés, dans les poissons, les fruits secs, les noix, le chocolat et le café<sup>49</sup>. Leur production se fait par des enzymes multifonctionnelles non-ribosomale (NRPS), ici l'enniain synthetase<sup>50</sup>.

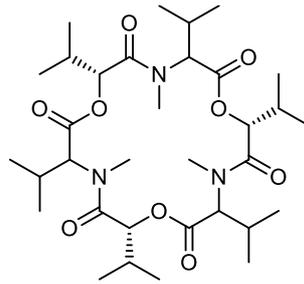


Figure 19 : Structure de l'enniatine B<sup>49</sup>.

Ce sont des molécules thermorésistantes. Elles présentent une structure cyclohexadepsipeptidique composée d'une alternance de 3 acides aminés aliphatiques N-méthylés, le plus souvent, valine, leucine et isoleucine et de trois acides carboxyliques hydroxylés généralement l'acide hydroxyisovalérique<sup>49</sup>. Les cyclodepsipeptides ont un ou plusieurs de leurs acides aminés remplacés par un acide carboxylique hydroxylé entraînant la formation d'une ou plusieurs liaisons lactone dans le cycle<sup>51</sup>. Dans sa revue Jestoi présente les activités *in vitro* des ENN suivantes : activité antimicrobienne<sup>51,52</sup> sur plusieurs souches de *Mycobacterium* spp, *Staphylococcus* spp mais aussi sur *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et différentes souches fongiques<sup>5,49,50,53</sup>. Les ENN ont une activité insecticide<sup>54</sup>, une activité phytotoxique<sup>55,56</sup> et une activité cytotoxique envers plusieurs lignées cellulaires humaines et animales en induisant des modifications dans le fonctionnement des mitochondries puis la mort cellulaire<sup>5,57,58</sup>. Les ENN pourraient être utilisées dans le traitement et la prévention de l'hypercholestérolémie et de l'athérosclérose<sup>49</sup>. Les ENN seraient toxiques pour les glandes surrénales et leurs fonctions endocrines. Elles sont capables de réduire la production de progestérone, de testostérone et de cortisol dans des lignées cellulaires de carcinome cortico-surrénalien humain<sup>59</sup>. Les ENN entraînent un stress oxydatif dans les cellules et produisent des espèces réactives de l'oxygène qui peuvent provoquer la peroxydation des lipides<sup>58,60</sup>.

Elles auraient également une potentielle activité anticancéreuse antiproliférative<sup>58</sup>. En effet, elles bloquent les transporteurs d'efflux<sup>61</sup> et provoquent l'arrêt du cycle cellulaire provoquant ainsi l'apoptose<sup>58,62</sup>.

La fusafungine qui est un mélange des enniatines A, A1, B et B1<sup>63</sup> est utilisée sous forme d'inhalation nasale ou orale dans le traitement des infections respiratoires hautes<sup>64</sup> comme les sinusites, rhinites pharyngites, laryngites et trachéites par son action bactériostatique et anti-inflammatoire. Ce médicament a été développé par le laboratoire Servier sous les noms Locabital®, Bioparox®, Lacabiosol® ou Fusaloyos®<sup>65</sup> (retirés du marché).

Contrairement aux autres toxines de *Fusarium*, la présence d'enniaticines n'est pas régulée par les autorités. Malgré son activité cytotoxique, l'EFSA (European Food Safety Authority) a déclaré que l'exposition aiguë aux ENN n'est pas préoccupante pour la santé humaine cependant l'exposition chronique pourrait l'être. En effet, il n'y a pour le moment pas assez de données sur leur toxicité<sup>66</sup>.

#### *La beauvéricine (BEA)*

La beauvéricine a été isolée de *Beauveria bassiana*, mais est également produite par des *Fusarium*. La voie de synthèse de la BEA est similaire à la voie de synthèse de ENN, elle se fait également par une enzyme multifonctionnelle non ribosomale : la beauvericine synthetase. C'est un hexadepsipeptide cyclique composé d'une alternance d'acide hydroxyisovalérique et de 3 résidus acide aminé aromatique de N-méthyl-phenylalanine<sup>50</sup> (Fig.20).

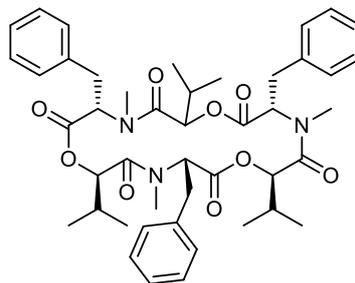


Figure 20 : Structure de la beauvéricine<sup>35</sup>.

La BEA a des propriétés ionophoriques comme les ENN, elle permet le transport de cations mono et divalents à travers les membranes ce qui perturbe la distribution normale des ions entraînant ainsi son effet toxique<sup>50,67</sup>. La BEA a des propriétés antimicrobiennes sur les bactéries GRAM+<sup>68</sup>, certains champignons, certaines mycobactéries<sup>51</sup>.

Elle est insecticide<sup>54</sup> et cytotoxique sur des lignées cellulaires animales et humaines<sup>50,57,69</sup>. La BEA peut induire la mort programmée dans les lignées cellulaires de mammifères<sup>5</sup>. Cette molécule serait utilisée dans des préparations de médecine traditionnelle chinoise dans le traitement des convulsions, de l'épilepsie, des maux de tête, des affections cutanées (prurit, eczéma, urticaire), de l'asthme et du diabète. Ce remède est aussi utilisé comme antinéoplasique dans les cancers gastriques et dans les cancers du larynx<sup>70</sup>. De plus, la BEA permet d'augmenter la sensibilité aux antibiotiques en empêchant l'efflux du médicament par les protéines de transport transmembranaires<sup>71</sup>. Elle pourrait également augmenter l'efficacité des anticancéreux<sup>50</sup>. Cela a également été décrit avec des antifongiques comme le fluconazole sur des souches de *Candida albicans* résistantes aux antifongiques<sup>72</sup>.

Comme pour les enniatines, la beauvéricine a été déclarée par l'EFSA comme n'étant pas un danger pour la santé humaine bien qu'aucune conclusion n'ait pu être tirée pour l'exposition chronique à cette molécule à cause du manque de données<sup>66</sup>.

#### La moniliformine (MON)

La moniliformine a été isolée pour la première fois de *Fusarium moniliforme* qui est aujourd'hui appelé *Fusarium verticillioides*<sup>73,74</sup>. Sa formule brute est C<sub>4</sub>H<sub>2</sub>O<sub>3</sub> et sa masse moléculaire est de 98 g/mol (Fig. 21). Elle se retrouve dans la nature sous forme de sel de sodium ou de potassium de l'acide semisquarique<sup>28</sup>. C'est une petite molécule soluble dans l'eau<sup>35</sup>. La moniliformine agirait en inhibant l'incorporation du pyruvate dans le cycle de Krebs et par inhibition de la pyruvate déshydrogénase<sup>75</sup> mais aussi l' $\alpha$ -cétoglutarate déshydrogénase et la pyruvate décarboxylase. L'inhibition de ces enzymes serait due au fait qu'elles utilisent toutes la thiamine comme cofacteur<sup>35</sup>. Elle aurait également des propriétés immunosuppressives. Les symptômes d'une intoxication aiguë à la moniliformine chez le rat sont : faiblesse musculaire, stress respiratoire, dégénérescence du myocarde suivi d'un coma et de la mort<sup>76</sup>. La MON est également phytotoxique<sup>35</sup>.

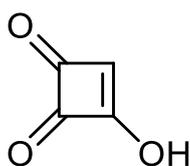


Figure 21 : Structure de la moniliformine<sup>35</sup>

### L'acide fusarique (FA)

L'acide fusarique est une phytotoxine produite par une grande variété d'espèces de *Fusarium*. C'est un composé cristallin blanc à jaune. Il pourrait inhiber la croissance et être cytotoxique sur plusieurs lignées cancéreuses et saines. Il entraînerait un stress oxydatif causant l'apoptose et la nécrose sur des cellules HepG2 (Lignée cellulaire de carcinome hépatique)<sup>77</sup>. Il est le précurseur du bupicomide<sup>78</sup>. Il agit par inhibition de la dopamine- $\beta$ -hydroxylase, qui catalyse la transformation de la dopamine en noradrénaline<sup>79</sup> (Fig.22).

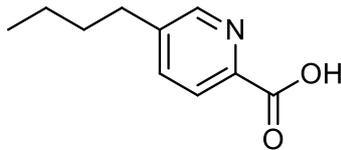


Figure 22 : Structure de l'acide fusarique<sup>35</sup>

### La culmorine (CUL)

La culmorine est un diol sesquiterpénique produit par plusieurs espèces de *Fusarium*. Des dérivés de la culmorine existent comme des hydroxyculmorines, la culmorone ou des hydroxyculmorones... La culmorine serait phytotoxique<sup>80</sup>, antifongique<sup>81</sup> et aurait une faible toxicité aiguë chez les mammifères<sup>35</sup>. (Fig.23)

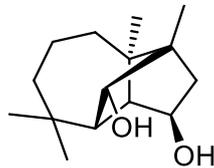


Figure 23 : Structure de la culmorine<sup>35</sup>

### Le butenolide (BUT)

Le butenolide est l'acide 4-acétamido-4-hydroxy-2-butenoïque possédant une lactone en position  $\gamma$  (Fig.24). Il est également produit par des *Fusarium* et serait cytotoxique sur différentes lignées cellulaires de mammifères<sup>82</sup>. Il entraîne la production de ROS causant ainsi la peroxydation des lipides<sup>83</sup> et des dommages au niveau de l'ADN<sup>84</sup> dans les cellules de mammifères. La production de ROS pourrait être due à des dysfonctionnements mitochondriaux produits par le BUT. Chez le rat, il induit des dommages au niveau du foie<sup>85</sup> et du myocarde<sup>83</sup>.

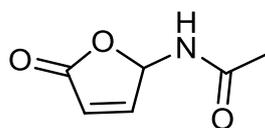


Figure 24 : Structure du buténolide<sup>35</sup>.

### La sterigmatocystine (STE)

La STE est un précurseur toxique de l'AFB1 qui est principalement produite pas des *Aspergillus* mais également par d'autres genres de champignons<sup>35</sup>. Elle forme des adduits avec l'ADN grâce à la présence dans sa structure d'un cycle furofurane qui sera métabolisé en époxyde<sup>86</sup> (Fig.25). L'IARC l'a classé dans le groupe 2B, c'est-à-dire comme étant un carcinogène potentiel chez l'Homme<sup>16</sup>. En effet, elle possède des effets génotoxiques et cytotoxiques sur différentes lignées cellulaires. Le comité mixte de la FAO et de l'OMS (JECFA) travaille actuellement sur l'évaluation de la sécurité de la STE<sup>87</sup>.

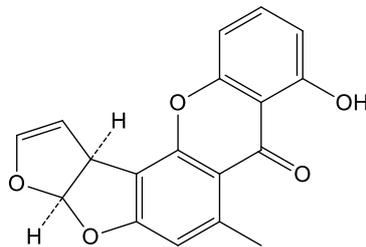


Figure 25 : Structure de la sterigmatocystine<sup>19</sup>.

### L'émodyne (EMO)

L'émodyne est le 1,3,8-trihydroxy-6-methylantraquinone, produit par des *Aspergillus* et par certains *Penicillium* (Fig.26). Elle se présente sous la forme d'un composé cristallin rouge-orangé. Elle est aussi extraite des rhizomes de *Rheum palmatum* L. et est utilisée en médecine traditionnelle chinoise en prophylaxie et dans le traitement d'un certain nombre de maladies<sup>35</sup>. Elle inhibe la croissance et la prolifération de cellules cancéreuses *in vitro* et *in vivo*<sup>88</sup>. Elle possède également des propriétés antivirales<sup>89</sup> et antibactériennes<sup>90</sup>. Elle serait également purgative<sup>91</sup>, antidiabétique<sup>92</sup>, anti-ostéoporose<sup>93</sup>, anti-allergique<sup>94</sup>. Mais elle est également immunosuppressive<sup>95</sup>.

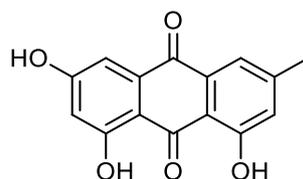


Figure 26 : Structure de l'émodyne<sup>35</sup>.

### *L'acide mycophénolique (MPA)*

Il est produit par différentes espèces de *Penicillium*, c'est un antibiotique, un immunosuppresseur utilisé en prophylaxie et en traitement contre les rejets de greffe et un traitement contre les rhumatismes<sup>96</sup>. Le MPA est peu toxique ainsi il ne correspond pas au terme de mycotoxine puisqu'il n'est pas dangereux aux doses retrouvées dans l'alimentation pour l'homme et pour les animaux<sup>35</sup>(Fig.27).

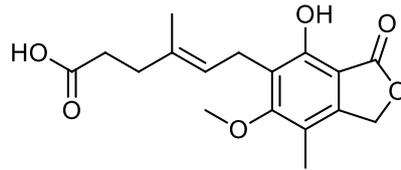


Figure 27 : Structure de l'acide mycophénolique<sup>35</sup>.

## 2. Les champignons mycotoxinogéniques

Les champignons producteurs de mycotoxines ou champignons mycotoxigéniques sont fréquemment retrouvés dans les produits alimentaires à visée humaine ou animale. Ils peuvent pousser sur une grande variété de substrat et dans une grande variété de conditions climatiques (pH, températures, taux d'humidité, conditions de luminosité, composition gazeuse...). Certains champignons envahiront les plantes dans le champ alors que d'autres surviendront durant les étapes de stockage, transport ou manutention. Le niveau de contamination par un champignon peut varier d'une région à l'autre et est corrélé avec les conditions socio-économiques de la région. Les contaminations sont plus fréquentes dans les pays en voie de développement, souvent avec un climat et des conditions de stockage favorables à la croissance fongique. Le fait qu'il n'y ait pas beaucoup de nourriture disponible restreint ses populations à manger des denrées contaminées<sup>97</sup>. Certaines espèces de champignons mycotoxigéniques peuvent être saprophytes, c'est-à-dire qu'elles se développent sur de la matière organique en décomposition, symbiotiques ou pathogènes de plantes ou d'animaux.

### a) Généralités sur les mycètes

#### 1. Les mycètes

Les mycètes ou champignons sont des eucaryotes uni ou pluricellulaires, micro ou macroscopiques. Leur paroi cellulaire est composée de chitine et ils ne possèdent pas de chloroplastes. Ils sont donc hétérotrophes pour le carbone et l'azote, c'est-à-dire qu'ils ont besoin d'un apport extérieur pour croître.

Les champignons ont besoin de conditions environnementales particulières pour se développer comme une certaine fourchette de température, la présence ou non d'eau, certaines conditions de luminosité/obscurité, un substrat propice à son développement, le pH et la composition gazeuse de son environnement. Il existe différentes sortes de champignons, certains peuvent être cryophiles, c'est-à-dire pousser à des températures inférieures à 5°C, d'autres mésophiles, ils pousseront donc entre 5 et 35°C. Ils peuvent également être thermophiles et pousser à des températures supérieures à 35°C. Bien que ces derniers supportent des températures chaudes comme une grande majorité des champignons, ils sont sensibles aux fortes chaleurs et donc sont tués lors des procédés thermiques de traitements

des aliments. L'humidité impacte également la croissance des champignons. En effet, les champignons xérophiles se développeront de manière optimale sur des milieux pauvres en eau contrairement aux champignons hygrophiles. La quantité d'eau disponible dans un milieu indispensable aux réactions biochimiques de l'organisme est nommée l'activité de l'eau ( $A_w$ ) qui est définie dans la boîte 1. Certains champignons poussent à la lumière, d'autres l'évitent. Ces différents facteurs environnementaux impactent non seulement la croissance des champignons mais également la production de mycotoxines par ceux-ci. En effet, la variation de certaines conditions permettra ou ne permettra pas la production de mycotoxines par les organismes producteurs.

*Boîte 1 : Définition de l'activité de l'eau ( $A_w$ )*

L'activité de l'eau est le rapport entre la pression de vapeur d'eau d'un produit sur la pression de vapeur d'eau de l'eau pure, à une température donnée<sup>98</sup>.

Elle peut être aussi exprimée comme l'humidité relative de l'air (HR) exprimé en décimal, c'est-à-dire ;  $HR/100 = A_w$ <sup>99</sup>. L' $A_w$  est comprise entre 0 et 1 et plus l' $A_w$  est grande, plus la quantité d'eau disponible pour la croissance du champignon est grande.

Les mycètes peuvent être divisés en trois embranchements<sup>100,101</sup> :

- les **Zygomycètes** : Ce sont des champignons qui ont une croissance rapide, ils n'ont pas de septum dans leur mycélium et se reproduisent par des sporangiospores. Les sporangiospores sont des spores asexuées produites dans un sac, le sporangium qui se trouve à la fin d'un hyphes spécialisé. Les zygomycètes comprennent les mucorales qui sont utilisés dans l'industrie chimique et pharmaceutique, se sont également des phytopathogènes et parfois des pathogènes de l'homme. Ils comprennent aussi les entomophtorales qui sont des phytopathogènes ou des pathogènes d'animaux. Ils peuvent être utilisés comme insecticides.
- les **Ascomycètes** : Ces champignons produisent des ascospores dans un sac nommé asques et sont projetés à l'extérieur à maturité. Le mycélium possède des septums. Les ascomycètes sont capables de coloniser tout type de milieux, ils sont saprophytes symbiotiques ou parasites. Cette catégorie peut être divisée en deux : les micromycètes, c'est-à-dire les champignons microscopiques comme les *Aspergillus*, *Claviceps* et *Penicillium* et certains macromycètes qui sont des champignons macroscopiques comme les truffes et les morilles.

- les **Basidiomycètes** : Ce sont des champignons avec un mycélium cloisonné qui produisent des spores de reproduction sexuée (basidiospores) dans des basides. Ces basidiospores sont fixées sur des stérigmates puis relâchés dans le milieu extérieur laissant une cicatrice (apicule). Cette catégorie regroupe une grande partie des champignons macromycètes dont les agarics, les bolets, les pleurotes, les lactaires, les russules...

## 2. Caractéristiques morphologiques des ascomycètes

### *Structure macroscopique et microscopique*

Les champignons auxquels nous nous intéresserons sont des champignons appartenant aux *Ascomycètes* qui sont également des champignons filamenteux. Cette caractéristique est principalement une caractéristique morphologique. Cette structure filamenteuse est appelée hyphe, plusieurs hyphes sont connectés pour former un thalle appelé mycélium. La taille des hyphes varie en fonction de l'environnement et d'une espèce à l'autre. Les hyphes peuvent être cloisonnées ou non et lorsqu'elles le sont, elles peuvent présenter des pores au niveau des cloisons. Ces pores permettent au cytoplasme et aux organites cellulaires de se mouvoir au sein du mycélium. Les parois de ces champignons sont constituées de glycoprotéines, de mannoprotéines et de polysaccharides. Les polysaccharides comme la chitine jouent un rôle de rigidité et de protection du champignon, les glycoprotéines permettent l'adhérence du champignon sur son substrat et les protéines forment la matrice qui entoure la paroi fongique.

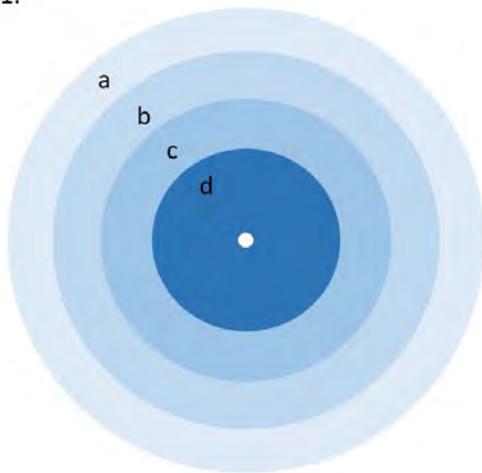
### *Croissance des ascomycètes*

La croissance des champignons filamenteux se fait au niveau de l'apex des hyphes. Le but de cette croissance est de coloniser le substrat afin de s'en nourrir. Les champignons absorbent au travers de leur paroi l'eau et les nutriments nécessaires à leur survie, ils dégradent ensuite le substrat par émission d'acides (acide citrique ou gluconique produit par les *Aspergillus* par exemple) ou grâce à des enzymes (pectase, amylase, protéase...). Lorsque le champignon absorbe plus de nutriments que ce qui est nécessaire à sa croissance au niveau des apex, ils commencent à produire des ramifications latérales menant ainsi à la formation d'une colonie plus ou moins circulaire. Sa croissance se fait de manière horizontale mais également verticale. Il va donc pénétrer dans le substrat pour trouver plus de nutriments et un mycélium aérien va également se développer pour accéder à de nouveaux nutriments<sup>102</sup>.

Une colonie est formée de quatre zones concentriques (Fig.28) :

- La zone la plus périphérique est appelé zone d'extension de la colonie, c'est là que se trouve les nouvelles ramifications en formation (a).
- La zone de production est l'endroit où se situe l'essentiel de l'augmentation de la biomasse. Elle se situe en dedans de la zone d'extension (b).
- La zone de fructification est une zone où la croissance s'est stoppée et où les spores sont formées (c).
- Au centre se trouve la zone âgée, qui est en déclin de croissance (d).

1.



2.

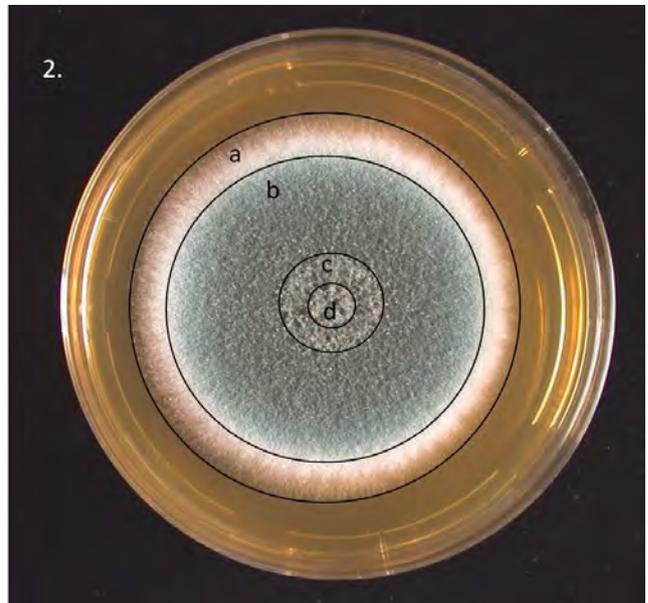


Figure 28 : 1. Schéma des différentes zones d'une colonie fongiques. a) Zone d'extension, b) zone de de production, c) zone de fructification, d) zone âgée. 2. Représentation des différentes zones sur une colonie d'*Aspergillus fumigatus* sur un milieu MEA (= Malt extract agar)<sup>103</sup>.

### 3. Reproduction des ascomycètes

Les champignons filamenteux peuvent se reproduire de manière sexuée grâce à des formes téléomorphes ou asexuée grâce à des formes anamorphes. Selon les espèces, elles possèdent les deux moyens de reproduction ou seulement la manière asexuée.

### Reproduction asexuée

Certains genres de champignons se reproduisent de manière asexuée en produisant des spores exogènes : les conidies qui proviennent de cellules conidiennes spécialisées, les phialides. Les conidies sont générées en grande quantité et rapidement dans les phialides par mitoses, c'est un processus de multiplication végétative. Ce phénomène est appelé la sporulation. La reproduction asexuée est réalisée par des champignons au mode anamorphe ou forme « imparfaite »<sup>102</sup>.

### Reproduction sexuée

Certaines espèces produisent également un stade sexué ou mode téléomorphe ou forme « parfaite ». Les champignons produisent des anthéridies (noyau « + ») et des ascogones (noyau « - »). Il y a ensuite une étape d'appariement des noyaux et une phase de mitose. La fécondation de l'ascogone produit des filaments ascogènes qui portent des asques qui eux-mêmes contiennent des ascospores<sup>102</sup>. Les asques peuvent être regroupés dans des ascocarpes de complexité variable ou dispersés. Ce sont des structures bien définies, macroscopiques appelées cleistothèces (paroi structurée sans ouverture), périthèces (paroi structurée avec ouverture) ou apothécies (forme une coupe largement ouverte) (Fig.29).

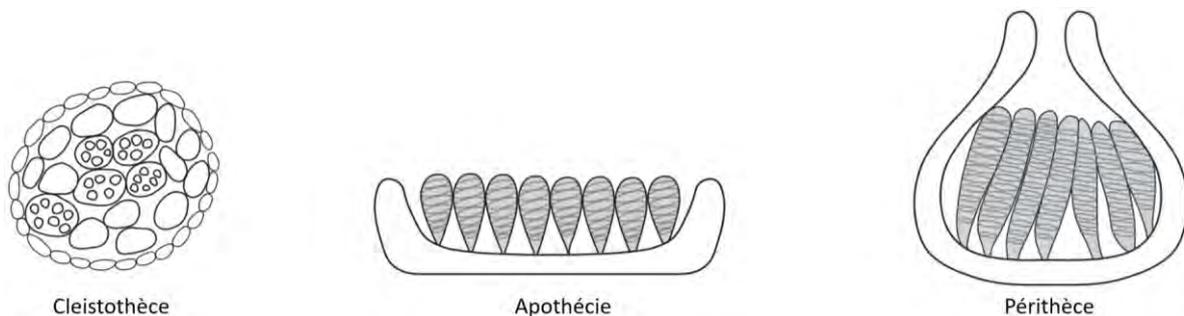


Figure 29 : Schéma des différents types d'ascocarpes<sup>104</sup>.

Certaines espèces produisent des cleistothèces immatures qui sont des structures en dormance comme les chlamydospores des *Fusarium* ou les sclérotes de *Claviceps*. Ce sont des enchevêtrements sphériques de filaments fongiques entourés de filaments plus épais et mélanisés qui vont permettre la conservation du champignon durant les périodes froides.

## b) Les principaux champignons mycotoxinogéniques

L'identification des champignons peut se faire par une identification morphologique, des analyses moléculaires ou par chimio-taxonomie, c'est-à-dire selon les métabolites secondaires qu'ils produisent. Elle peut se faire également par une approche polyphasique, c'est-à-dire en prenant en compte les trois approches citées précédemment (caractéristiques morphologiques, composition moléculaire et production de métabolites secondaires) pour séparer les différentes espèces.

### 1. Genre *Alternaria*

Le genre *Alternaria* est un groupe de champignons filamenteux appartenant au phylum des *Ascomycètes* dans la famille des *Dematiaceae*<sup>99</sup>. Il comprend plus de 300 espèces de champignons. Certaines peuvent être saprophytes et sont fréquemment retrouvées dans les sols, l'air ou dans les espaces intérieurs sur les papiers peints ou les textiles<sup>105</sup>. Les *Alternaria* sont des pathogènes de plantes qui produisent des mycotoxines qui peuvent s'accumuler dans différentes parties des plantes durant la croissance dans le champ, pendant la récolte, après la récolte ou durant le stockage.

#### *Identification morphologique*

Les champignons appartenant à ce genre forment des colonies grises, brun foncé à noires. Les conidies sont ellipsoïdes, ovoïdes ou en forme de massue avec un bec avec des septums longitudinaux ou transversaux. Elles ont généralement un aspect lisse ou avec une surface légèrement rugueuse. Les conidies sont portées par des conidiophores discrets, seuls ou en petits groupes, droit ou arqués<sup>97,106</sup>. L'identification des champignons du genre *Alternaria* se fait principalement sur les caractéristiques morphologiques des structures reproductives et plus particulièrement sur leur forme, leur couleur, leur taille, la présence de septums, et les ornements. L'organisation à l'intérieur du genre se fait par la distinction d'*Alternaria* possédant de larges spores (conidie entre 60-100  $\mu$ ) et ceux possédant de petits spores (conidie < 60  $\mu$ ). Les *Alternaria* à petits spores sont les plus couramment retrouvés. La présence ou l'absence de conidies en chaîne et leur nombre est également un élément de discrimination des espèces d'*Alternaria*. Les colonies formées par *A. alternata* sont grises, marron foncé ou noires. Elles croissent rapidement et ont un aspect flocculant<sup>99</sup> (Fig.30).

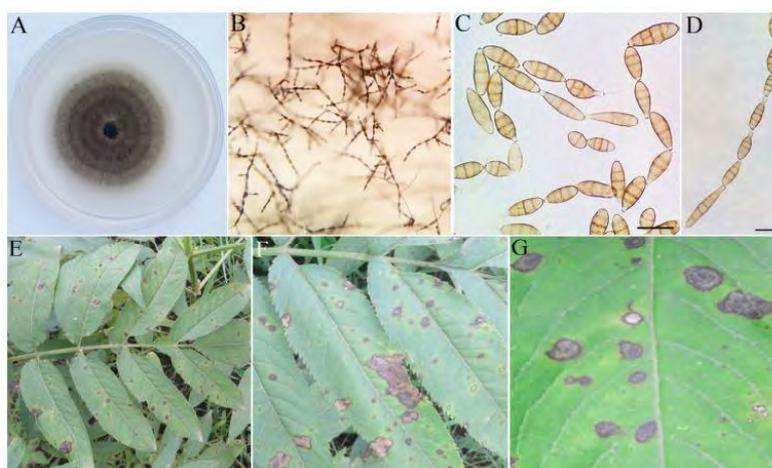


Figure 30 : a. Colonie d'*Alternaria alternata* sur milieu PCA (Potato Carrot Agar) après 7 jours. b. Mode de sporulation. c et d. Conidies. e et f. Tâches d'*A. alternata* sur les feuilles de *Sambucus ebulus*. g. Tâches sur les feuilles inoculée artificiellement par *A. alternata*. Echelle = 20  $\mu\text{m}$ <sup>107</sup>.

### Conditions de croissance et de production de mycotoxines

Les *Alternaria* spp. peuvent produire une grande variété de métabolites secondaires toxiques qui vont avoir un rôle important dans leur pathogénicité. Plus de 70 métabolites secondaires ont été caractérisés bien que d'autres restent à découvrir. Ces métabolites possèdent une diversité structurale et une diversité d'activité biologique très importante. Ils ne sont pas tous produits dans les mêmes conditions et peuvent être exprimés ou pas selon la présence de facteurs de stress, les conditions d'humidité ou la température. Ils sont retrouvés dans les sols, les aliments ainsi que les végétaux. Ils sont également présents sur les fruits et légumes et plus particulièrement sur les tomates, les pommes, les agrumes et sur les céréales stockées. Ce sont des saprophytes cosmopolites et des agents de décompositions ubiquitaires<sup>99</sup>.

Les principales molécules produites par les *Alternaria* spp. sont l'alternariol, l'alternariol méthyl éther, l'altenuene, l'altertoxine 1 et l'acide tenuazonique, les altertoxines et l'acide tenuazonique<sup>105</sup>. Le tableau 1 récapitule les différents métabolites secondaires produits par les différentes espèces d'*Alternaria*.

Tableau 1 : Principaux métabolites secondaires produits par différentes espèces d'*Alternaria*<sup>97</sup>.

<b><i>Alternaria</i> spp.</b>	<b>Type d'<i>Alternaria</i></b>	<b>Principaux métabolites secondaires produits</b>
<i>A. alternata</i>	Spores <60 $\mu$	ALT, AOH, AME, Altertoxine 1, Tentoxine
<i>A. tenuissima</i>	Spores <60 $\mu$	ALT, AOH, AME, Altersetine, Altertoxine 1, Tentoxine, Acide tenuazonique
<i>A. dauci</i>	60 < Spores < 100 $\mu$	AOH, Zinniol
<i>A. solani</i>	60 < Spores < 100 $\mu$	AOH, Alterporriol, Altersolanol A, Altertoxines, Macrosporine, Zinniol

*A. alternata* est le principal représentant de ce genre, il pousse entre -5 et 36°C bien que son optimum de croissance soit de 25°C<sup>106</sup>. Le minimum d'humidité pour sa croissance est de 0,88 à 25°C<sup>108</sup> et le pH optimal étant de 5,4<sup>109</sup>. La production de mycotoxines est optimale à une humidité de 0,98 à 25°C<sup>36</sup> et à 0,90 pour l'acide tenuazonique<sup>37,110</sup>. Les conditions de germination, de croissance et de productions selon les diverses conditions sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des conditions nécessaires à la germination, à la croissance et à la production de toxines par les *Alternaria* spp <sup>111</sup>.

Facteurs	Germination	Croissance	Production de toxines
Température (°C)	1-35	<1 et >35	<10 et >35
Activité de l'eau (A <sub>w</sub> )	0,84 – 0,99	< 0,85	< 0,90
pH	2,5 – 10	<2,5 et >10	<2,5 et >9

### Intérêts et risques pathogènes

Ce sont des pathogènes de plantes ainsi que des moisissures dans les graines, céréales et fruits stockés. Certaines espèces d'*Alternaria* sont pathogènes pour l'Homme et les animaux. Elles peuvent causer des infections de la peau et des muqueuses provoquant des onychomycoses, des ulcérations de la peau<sup>112</sup>, des kératoses<sup>113</sup>, des maladies respiratoires particulièrement chez les personnes immunodéprimées. Les spores d'*Alternaria* spp. peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité provoquant ainsi chez les travailleurs en contact régulier avec ces champignons des pneumonies, de l'asthme<sup>114</sup>, des rhino-sinusites chroniques<sup>115</sup> ainsi que des otites. Les *Alternaria* sont capables de causer des infections viscérales chez les personnes transplantées ou dialysées<sup>116</sup>.

## 2. Genre *Aspergillus*

Les *Aspergillus* sont des champignons filamenteux appartenant aux *Ascomycètes*, retrouvés sur la Terre entière faisant partis des plus abondamment retrouvés. Ils comprennent environ 350 espèces<sup>99,117</sup>. Ces sont des pathogènes humains et animal mais également des phytopathogènes. Les *Aspergillus* sont principalement des moisissures qui surviennent lors des étapes de stockage dans des conditions propices mais quelques espèces peuvent se développer avant ou après la récolte. Ils sont principalement saprophytes et mycotoxinogéniques<sup>97</sup>. Ils produisent de l'OTA, des fumonisines ainsi que des aflatoxines<sup>118</sup>.

### *Identification morphologique*

Certains *Aspergillus*, une minorité, passent par un stade de téléomorphe, c'est-à-dire un stade sexué. L'un des principaux traits d'identification du genre *Aspergillus* est la présence de l'aspergillum aussi appelé « tête aspergillaire » : un stipe conidiophore se terminant par une vésicule qui porte des phialides qui portent elles-mêmes les conidies (Fig.31). Si les phialides naissent directement de la vésicule, ce sont des *Aspergillus* « unisériés ». S'il y a la présence d'une seconde couche de cellules entre les phialides et la vésicule alors elles sont « bisériées ». Ces cellules de la couche intermédiaire sont appelées des métules. Les parois des stipes sont épaisses avec quelques septums fins. Les champignons du genre sont distingués par la couleur de leur mycélium et des conidies, le diamètre des colonies sur différents milieux de cultures, la température de croissance, la présence ou non d'exsudat, la taille et la forme des colonies, leur aspect<sup>74,99</sup>... Les colonies sont de la même couleur que les conidies.

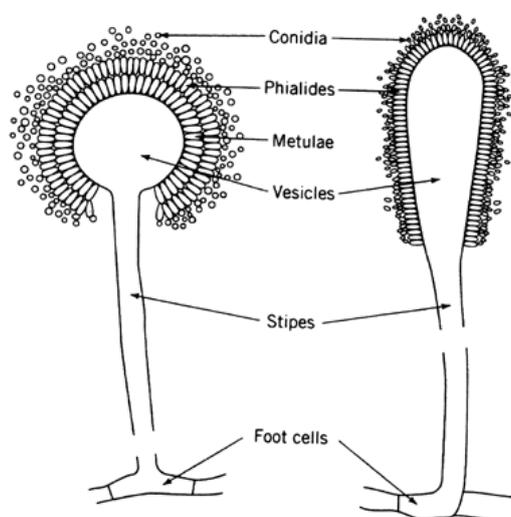


Figure 31 : Conidiophores d'*Aspergillus*<sup>118</sup>.

Les *Aspergillus* peuvent se propager grâce à l'aspergillium qui va produire des conidies par mitose, c'est une manière non sexuée (anamorphe) de propagation. La forme sexuée (téléomorphe) du champignon produira des ascospores par méiose<sup>119</sup>.

Au niveau de la classification, les *Aspergillus* sont découpés en plusieurs sections :

- Section *Circumdati*
- Section *Nigri*
- Section *Flavi*
- Section *Ochraceorosei*
- Section *Nidulantes*

Les *Aspergillus* les plus communs sont *A. flavus* et *A. niger* viennent ensuite *A. parasiticus*, *A. ochraceus*, *A. carbonarius*, *A. tubingenis*, *A. nominus*...

Les *Aspergillus* de la section *Circumdati* sont aussi appelés le groupe d'*Aspergillus ochraceus*. Les colonies de ces espèces sont dans les tons jaunes pâles à ocres<sup>120</sup>. Elles ont des grandes têtes radiées et bisériées, des métules serrées, de petites phialides et des conidies lisses ou finement striées. *A. ochraceus* pousse rapidement à 37°C et a des sclérotés brun-rosé (Fig.32).

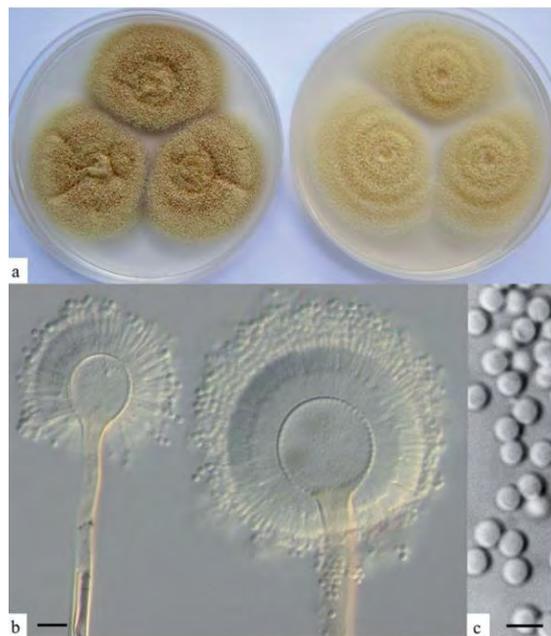


Figure 32: a. Colonies d'*A.ochraceus* sur milieu CYA (= Czapek yeast extract agar) (gauche) et MEA (droite) 7 jours à 25°C. b. Tête conidienne (échelle = 20 µm). c. Conidies (échelle = 5 µm)<sup>74</sup>.

Les *Aspergillus* de la section *Flavi* comprennent par exemple *A. flavus* et *A. parasiticus*. Ces espèces ont des conidies jaune-vert à brun avec des sclérotés foncés<sup>120</sup>. *A. flavus* est caractérisé par des colonies jaune-vert, la plupart des têtes ont des métules et des phialides, les têtes sont radiées, les conidies sont lisses ou finement striées et de tailles variables. *A. flavus* possède une forme téléomorphe, *Petromyces flavus*, qui se développe à partir de sclérotés<sup>74</sup> (Fig.33).

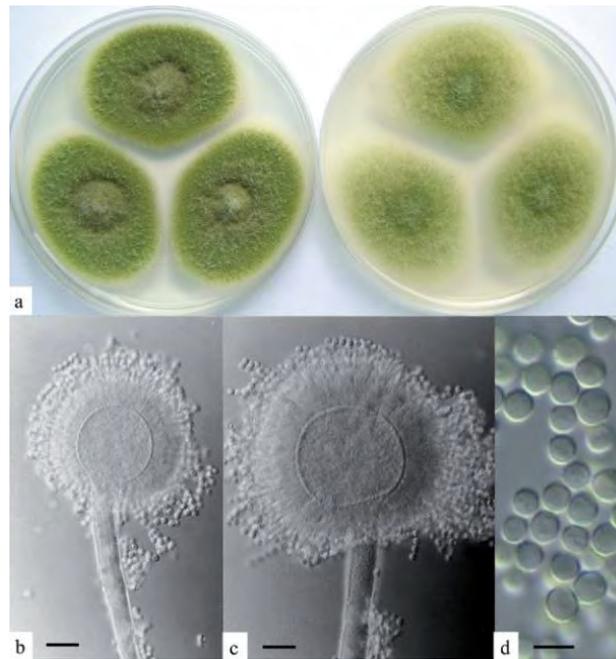


Figure 33 : a. Colonies d'*A. flavus* sur milieu CYA (gauche) et MEA (droite) 7 jours à 25°C. b et c. Têtes conidiennes (échelle = 20 µm). d. Conidies (échelle = 5 µm)<sup>74</sup>.

*A. parasiticus* qui fait également partie de la section *Flavi*, est caractérisé par des colonies vertes foncées, les têtes ont seulement des philiades et pas de métules, les conidies sont rugueuses, sphériques et de taille plus homogène que celles de *A. flavus*. Il produit occasionnellement des sclérotes, la forme téléomorphe est *Petromyces flavus*<sup>74</sup>. Ces deux espèces poussent rapidement entre 25 et 37°C et ont des conidies ayant une couleur caractéristique. Ce qui permet de les différencier entre eux sont les conidies. En effet, les conidies d'*A.flavus* ont une forme et une taille plutôt variable avec des parois fines et rugueuses (Fig.34).

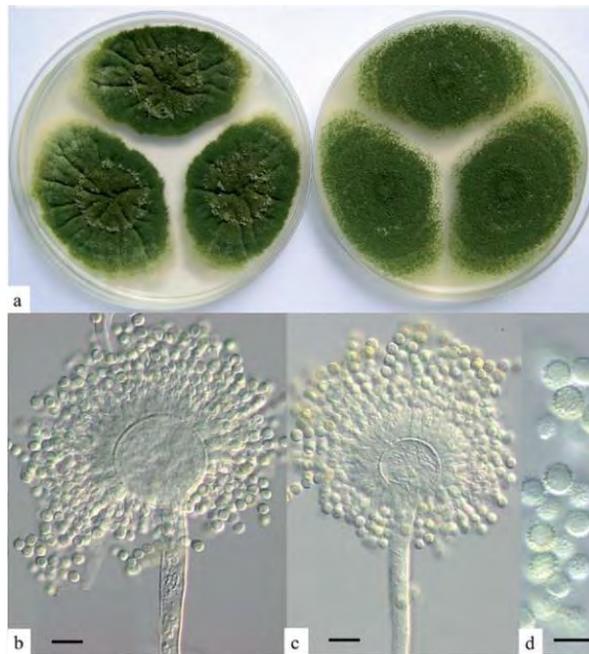


Figure 34 : a. Colonies d'*A. parasiticus* sur milieu CYA (gauche) et MEA (droite) 7 jours à 25°C. b et c. Têtes conidiennes (échelle = 10 µm). d. Conidies (échelle = 5 µm)<sup>74</sup>.

Les *Aspergillus* de la section *Nigri* ou *Aspergillus* noirs comprennent des espèces avec des têtes conidiennes bisériées ou unisériées dans des couleurs brun-violet à noir avec des sclérotes de couleurs et de tailles variables. *A. niger* est le représentant de la section, il est caractérisé par des colonies brun foncé à noir, des têtes conidiennes radiées et bisériées avec des vésicules larges et sphériques et des conidies globuleuses irrégulièrement rugueuses avec des crêtes (Fig. 35).

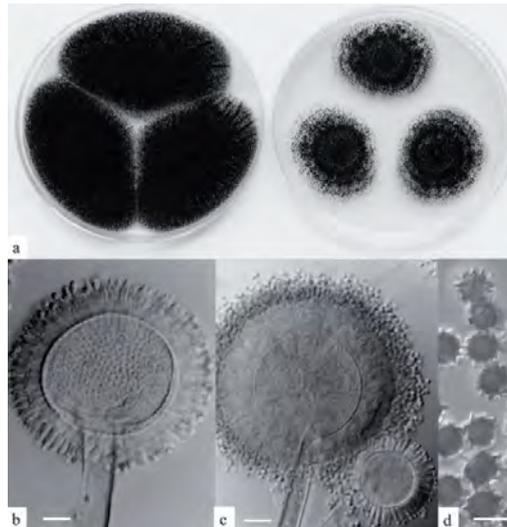


Figure 35 : a. Colonies d'*A. niger* sur milieu CYA (gauche) et MEA (droite) 7 jours à 25°C. b. Tête conidienne (échelle = 15 µm). c. Tête conidienne (échelle = 10 µm). d. Conidies (échelle = 5 µm)<sup>74</sup>.

Alors que *A. carbonarius* qui fait partie de la même section, il possède quant à lui de grosses conidies épineuses noires, avec des stipes pouvant faire quelques millimètres de long<sup>99</sup>. Il possède également des métules (Fig.36).

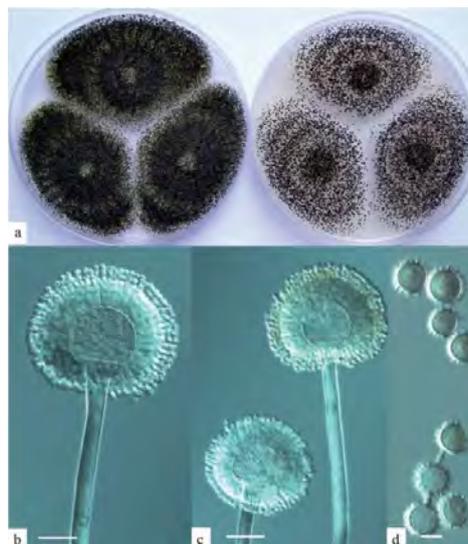


Figure 36 : Colonies d'*A. carbonarius* sur milieu CYA (gauche) et MEA (droite) 7 jours à 25°C. b et c. Têtes conidiennes (échelle = 40 µm); d. Conidies (échelle = 5 µm)<sup>74</sup>.

### Conditions de croissance et de production de mycotoxines

Les *Aspergillus* produisent une grande variété de métabolites secondaires parmi lesquels sont retrouvés les aflatoxines, l'ochratoxine A et les fumonisines (Tableau 3). Bien que les *Aspergillus* ne soient pas les pathogènes de plantes les plus problématiques, ils produisent les mycotoxines les plus toxiques. Ils sont retrouvés dans les cultures céréalières comme le blé, le maïs mais aussi dans les champs de fruits à coque, d'arachides et de coton<sup>17</sup>.

Tableau 3 : Principales espèce d'*Aspergillus* productrices d'aflatoxines, ochratoxine A et fumonisines<sup>97</sup>.

Métabolites secondaires	Espèces d' <i>Aspergillus</i> productrices
Ochratoxine A	<i>A. ochraceus</i> , <i>A. carbonarius</i> , <i>A. niger</i>
Aflatoxines	<i>A. flavus</i> , <i>A. parasiticus</i> , <i>A. nomius</i>
Fumonisines	<i>A. niger</i>

*A. ochraceus*, qui fait partie des *Aspergillus* de la section *Circumdati*, croit entre 8 et 37°C avec un optimum compris entre 24 et 31°C et une humidité comprise entre 0,95 et 0,99. Il leur faut un pH compris entre 3 et 10 pour croître. Pour ce qui est de la production de l'OTA, l'optimum de production est de 15 à 35°C avec un taux d'humidité de 0,90 à 0,9<sup>121</sup>. Les *Aspergillus* de cette section sont des mésophiles xérophiles, c'est-à-dire qu'ils peuvent pousser dans un environnement même très sec<sup>74</sup>. *A. ochraceus* est souvent retrouvés dans les aliments secs et stockés. Sa présence a été rapportée dans des poissons et viandes de salaison, des noix des céréales et dans le manioc.

*A. flavus*, qui fait partie de la section *Flavi*, est une moisissure provenant du sol et pousse rapidement entre 28 et 37°C, l'optimum étant de 33°C. Il nécessite une activité en eau comprise entre 0,90 et 0,99. L'optimum pour la production d'aflatoxines est une température entre 28 et 30°C et une activité de l'eau de 0,99<sup>110,122</sup>. Tous les *A. flavus* ne produisent pas d'aflatoxines, cela dépend de la souche du champignon, du substrat et des origines géographiques. *A. parasiticus* est moins abondant qu'*A. flavus* mais a les mêmes conditions de croissance. Pour une production optimale d'aflatoxines, il lui faut une température comprise entre 24 et 30°C et une activité en eau de 0,95-0,96<sup>20</sup>.

Les champignons appartenant à cette section sont saprophytes, ils sont retrouvés dans les sols et sur les matières végétales en décompositions ou comme parasites sur les plantes, insectes et animaux. Ils sont plutôt retrouvés dans les régions subtropicales et les régions chaudes tempérées. Ils sont et seront de plus en plus répandus avec le changement climatique<sup>123</sup>. Les *Aspergillus* de cette section sont des champignons ubiquitaires dans les aliments produits dans les zones tropicales et subtropicales. Ils sont retrouvés sur tous types de substrats comme sur un grand nombre de noix, sur les légumes et céréales mais ils sont surtout retrouvés sur les graines de coton, les arachides et le maïs<sup>74</sup>.

Pour *A.niger*, qui fait partie de la section *Nigri*, sa température optimale de croissance est comprise entre 35 et 37°C et 0,93-0,98 A<sub>w</sub>. La production d'OTA se fait plus particulièrement entre 20 et 25°C et à 0,95-0,98 A<sub>w</sub><sup>123</sup>. *A. carbonarius* est un important producteur d'OTA et il pousse de manière optimale entre 25 et 35°C et 0,95-0,98 A<sub>w</sub>. Les conditions optimales pour qu'il produise de l'OTA sont les suivantes : 28-30°C et une A<sub>w</sub> de 0,99<sup>99</sup>. Bien que les *Aspergillus* noirs soient souvent retrouvés dans les vignes, ils n'ont pas la capacité d'entrer dans les raisins. Leur entrée ne se fait que si le raisin est abîmé par d'autres champignons pathogènes, la pluie ou par les machines de récolte<sup>74</sup>.

#### *Intérêts et risques pathogènes*

Les *Aspergillus* sont utilisés pour leur production de métabolites secondaires en thérapeutique avec l'utilisation par exemple de la lovastatine dans le traitement de l'hypercholestérolémie produite par *A. terreus*<sup>124</sup>. Ils sont également la source de divers antibiotiques, antifongiques. Les champignons de la section *Circumdati* produiraient des molécules avec un potentiel effet anticancéreux<sup>125</sup>. Certains des champignons de la section *Flavi* sont utilisés dans des procédés de fermentation dans la cuisine asiatique comme *A. oryzae* et *A. sojae* qui sont utilisés pour la production de sauce soja, de miso, ou de sake. Ils sont utilisés comme hôtes pour l'expression de gènes hétérologues<sup>124</sup>. Ils peuvent aussi produire certaines enzymes comme des lactases, la pectine estérase, des lipases, des protéases... Certains des champignons appartenant à la section *Nigri* sont utilisés pour produire des enzymes comme des amylases, des lactases ou des lipases<sup>126</sup> mais aussi de l'acide citrique et de l'acide gluconique<sup>124,127</sup>. Ils peuvent aussi avoir un rôle dans la bio remédiation des sols contaminés<sup>128</sup> et dans la biosorption de substances provenant des industries<sup>124,129</sup>.

*A. niger* est utilisé pour sa production de galactosidase commercialisée sous le nom de « Beano » dans la prévention des gaz intestinaux<sup>124</sup>. Les *Aspergillus* sont des champignons saprophytes et ont un rôle important dans la dégradation des débris organiques. Cependant, ils peuvent causer des pathologies sur les plantes ainsi que chez l'Homme et chez les animaux, ce sont des pathogènes opportunistes comme *A. fumigatus*<sup>124</sup>. En effet, chez l'homme ils peuvent être la source d'aspergilloses pulmonaires, d'aspergilloses broncho-pulmonaires allergiques, de kératoses, de péricardites<sup>130,131</sup>... Ce sont le plus souvent des moisissures de stockage et peuvent se retrouver, eux ainsi que les mycotoxines qu'ils produisent dans les produits alimentaires.

### 3. Genre *Claviceps*

Les champignons du genre *Claviceps* sont des *Ascomycètes*. Ce sont des champignons qui prolifèrent sur les plantes en tant que pathogènes, avant les récoltes. Ils ont comme particularité de produire des ergots, qui bien souvent contiennent des toxines, sur les fleurs de leurs hôtes<sup>74</sup>.

#### *Identification morphologique*

Les sclérotés sont le plus souvent blancs ou noirs et font 1 à 4 fois la taille de la graine qu'elles remplacent. Leurs conidies sont produites de manière exogène dans un exsudat appelé du miellat. Celui-ci est attractif pour les insectes, c'est une voie de dissémination des champignons à travers le champ. Les ergots produits par *C. purpurea* sont violet foncé ou noirs, ce sont des formes dormantes de *Claviceps* pour survivre durant les différentes saisons. (Fig.37)

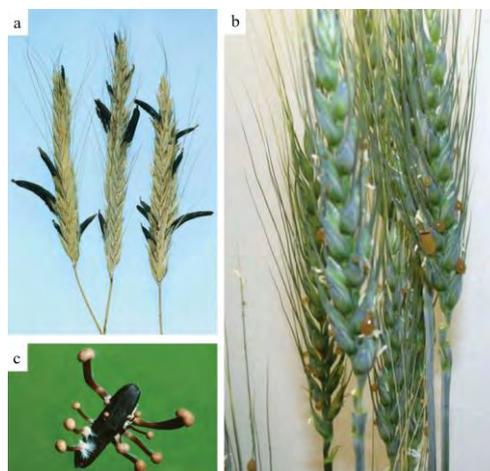


Figure 37 : a. Sclérotés de *Claviceps purpurea* sur du seigle. b. Miellat exsudant d'un épi de blé infecté par *C. purpurea*. c. Sclérotés de *C. purpurea* en germination<sup>132</sup>.

### Conditions de croissance et de production de mycotoxines

La majorité des champignons de ce genre ne peuvent pas être cultivés en laboratoire. Ils poussent sur une grande variété de plantes herbacées, infectent seulement les fleurs de leurs hôtes et remplacent les ovaires par des corps durs appelés sclérote à la place des graines. *C. purpurea* est retrouvé sur le seigle, l'orge, l'avoine, le blé et les graminées sauvages ou cultivées. Dans des conditions adéquates au printemps, les sclérotés germent produisant un champignon au stade ascomycète. Les ascospores sont formées dans les sclérotés et sont souvent l'inoculum de l'infection pour la saison future. Ils sont expulsés de l'ascocarpe et emportés par le vent vers d'autres fleurs. La fenêtre d'infection est étroite, il faut que le champignon contamine la fleur entre l'ouverture de celle-ci et la fertilisation, les fleurs fertilisées étant résistantes à l'infection. Une semaine après l'infection les conidies sont produites en abondances dans le miellat qui sera ensuite éparpillé par les insectes, la pluie ou au contact avec d'autres fleurs. Deux semaines après l'infection des sclérotés sont produits. Le stade mature des sclérotés correspondra à la maturité des graines des plantes infectées (Fig.38).

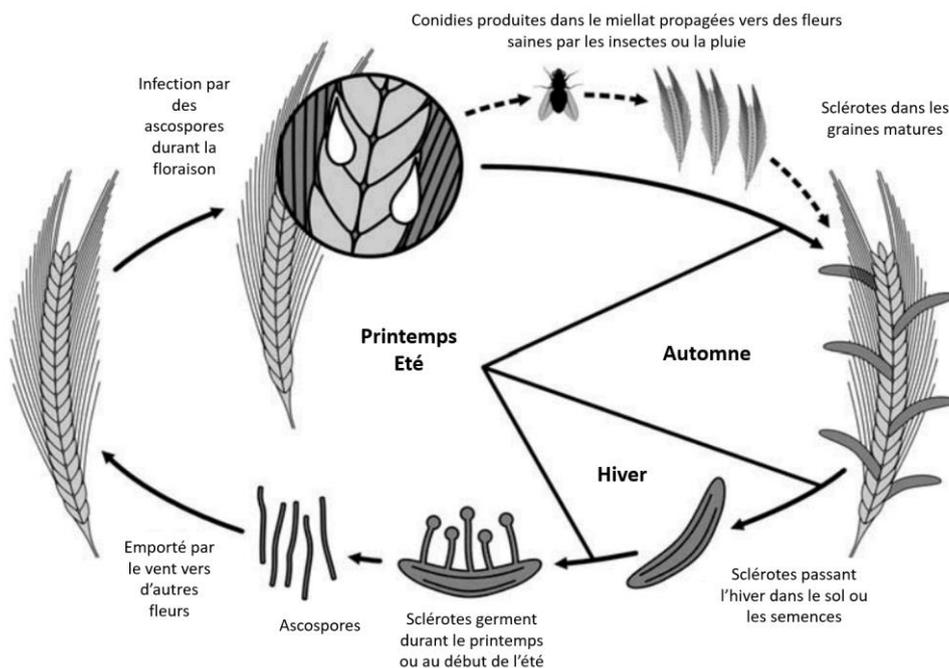


Figure 38 : Cycle de propagation de *Claviceps purpurea* sur les céréales et plantes herbacées<sup>132</sup>.

### *Intérêts et risques pathogènes*

Les sclérotés de nombreuses espèces de *Claviceps* renferment des alcaloïdes toxiques pour les hommes comme pour les animaux et provoque une maladie qui est l'ergotisme<sup>133</sup>. L'ergotisme ou « Feu de Saint-Antoine » est caractérisée par des fourmillements, des douleurs, une décoloration et une froideur des membres. L'ergotisme peut provoquer des hallucinations, une sensation de démangeaison, de brûlure de la peau, une gangrène et la perte des mains et des pieds pouvant mener à la mort de l'individu. Il peut y avoir une forme convulsive ou bien une forme gangreneuse de la maladie. Les alcaloïdes retrouvés dans les sclérotés peuvent être utilisés pour leurs propriétés pharmacologiques. Certaines ergoamides comme l'ergométrine et la méthylergométrine, sont utilisés pour provoquer l'avortement<sup>134</sup>, pour mettre en route l'accouchement ou bien dans le traitement et la prévention des hémorragies post-partum<sup>30</sup>. D'autres alcaloïdes peuvent être utilisés comme antimigraineux<sup>1,30</sup>, comme antiparkinsoniens<sup>1</sup>, comme nootrope dans le traitement des troubles cognitifs liés à l'âge, comme traitement de l'hypotension orthostatique ou de l'hyperprolactinémie<sup>5,30</sup>, ou encore dans la prise en charge de l'autisme<sup>135</sup>.

#### *4. Genre Fusarium*

Le genre *Fusarium* comprend environ 70 espèces identifiées et potentiellement 300 qui pourraient lui appartenir<sup>97</sup>. Les *Fusarium* produisent des toxines fusariales qui comprennent les trichothécènes, la zéaralénone et les fumonisines mais aussi des mycotoxines émergentes comme la beauvéricine, les enniatines, la moniliformine et la fusaproliferine. Ce sont les contaminants les plus couramment retrouvés dans les céréales et plus spécifiquement dans le maïs, ils infectent les plantes directement dans les champs, avant les récoltes ou juste après<sup>7</sup>.

#### *Identification morphologique*

Les champignons du genre *Fusarium* forment des colonies lâches et pelucheuses avec des couleurs allant du blanc au violet en passant par le rose<sup>74</sup>. Ils produisent trois sortes de spores : les macroconidies qui ont une forme de banane, les microconidies et les chlamydospores. Il y a des espèces qui seront monophialides, c'est-à-dire qui ont une cellule productrice avec un seul pore duquel la conidie est libérée. Et il y a des espèces polyphialides, c'est-à-dire qu'elles possèdent plusieurs pores sur les cellules productrices de conidies.

Les macroconidies septées peuvent être produites par les monophialides et par les polyphialides dans le mycélium aérien mais sont le plus souvent produites dans des structures spécialisées appelées sporodochies qui se trouve chez les monophialides. Les microconidies ont des tailles et des formes variables, elles sont produites par le mycélium aérien sur les mono ou les polyphialides, en touffe ou en chaînes. Les chlamydospores sont des formes résistantes de spores, elles ont une paroi épaisse et sont riches en lipides. Ces champignons peuvent donc être différenciés par la présence et la forme des macroconidie, la présence ou non de microconidies et leur forme et par la présence ou non de chlamydospores<sup>99</sup>.

*F. verticillioides* possède un mycélium aérien important, des macroconidies septées droites ou incurvées. Les micronidies sont produites sous forme de chaîne en grande quantité dans le mycélium aérien. Les cellules conidiogènes sont des monophialides. Sa forme téléomorphe est *Gibberella moniliformis*. Il est distingué des autres *Fusarium* par sa couleur violette sur PDA (Potato Dextrose Agar = milieu riche) et la production de longues chaînes bouclées de microconidies. *F. verticillioides* peut-être différencié de *F. proliferatum* par l'absence de polyphialides qui caractérise ce dernier (Fig.39).



Figure 39 : a.Colonies de *F. verticillioides* sur milieu PDA (gauche) et DCPA (= Dichloran chloramphenicol peptone agar) (droite) 7 jours à 25°C. b. Phialides portant des chaînes de microconidies (échelle = 50 µm). c. Phialides (échelle = 10 µm). d. Macroconidies et microconidies (échelle = 10 µm)<sup>74</sup>.

*F. proliferatum* a un mycélium aérien important, blanc à rose. Les macroconidies sont septées, longues, droites ou incurvées (Fig.40). Les microconidies sont abondamment produites par le mycélium aérien en chaînes courtes et les cellules conidiogènes sont principalement monophaialides mais 20% sont polyphialides. Le téléomorphe de *F. proliferatum* est *Gibberella intermedia*. Il produit sur PDA, des pigments violets<sup>74</sup>.

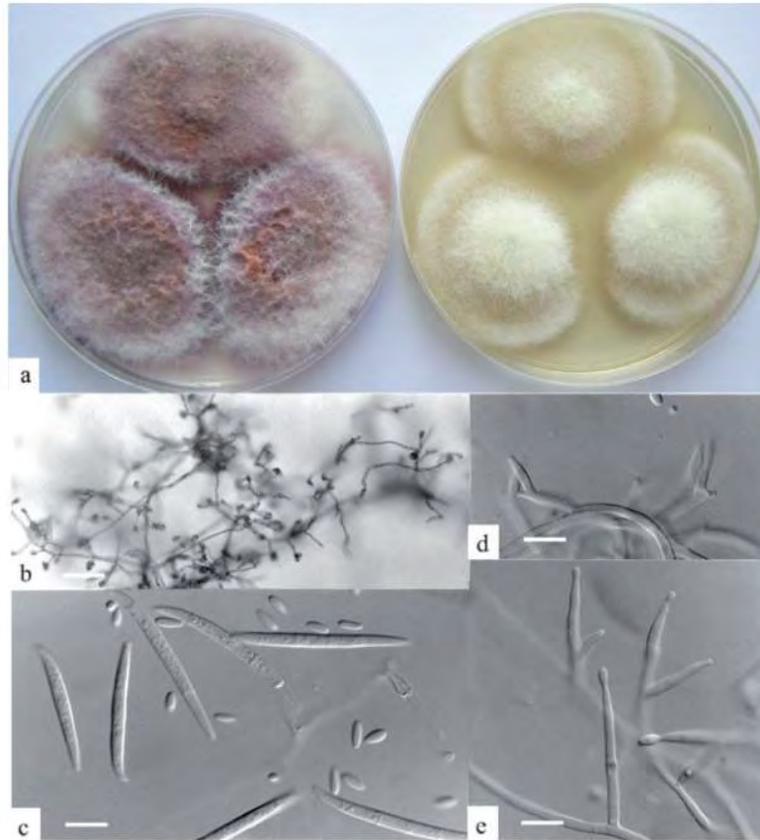


Figure 40 : a. Colonies de *F. proliferatum* sur milieu PDA (gauche) et DCPA (droite) 7 jours à 25°C. b. Phialides portant des microconidies and chaînes (échelle = 50 µm). c. Macroconidies et microconidies (échelle = 10 µm). d. Polyphialides (échelle = 10 µm) e. Monophialides (échelle = 10 µm)<sup>74</sup>.

*F. graminearum* possède un mycélium aérien abondant pouvant être blanc, rouge ou jaune-brun (Fig.41). Les sporodochies sont incolores et les macroconidies sont longues, étroites, septées et plus ou moins droites. Il produit quelques rares chlamydo-spores mais ne produit pas de microconidie. Sur PDA, il produit un pigment rouge. Le téléomorphe de *F. graminearum* est *Gibberella zeae*<sup>74</sup>.

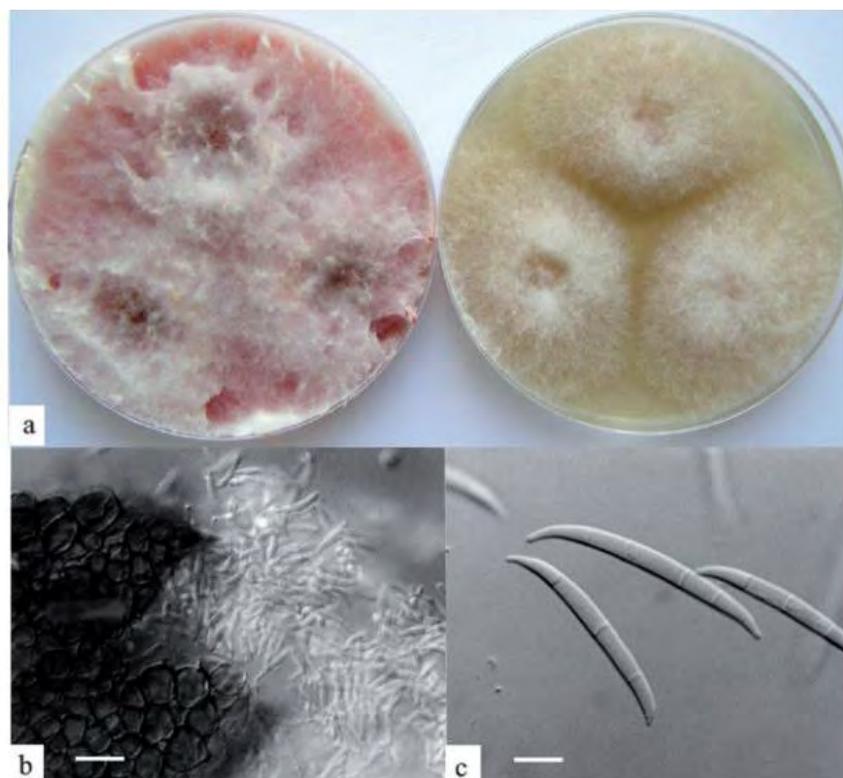


Figure 41 : Colonies *F. graminearum* sur milieu PDA (gauche) et DCPA (droite) 7 jours à 25°C. b. *Gibberella zeae* et ses ascospores (échelle = 25 µm) c. Macroconidie (échelle = 10 µm)<sup>74</sup>.

#### Conditions de croissance et de production de mycotoxines

Les *Fusarium* peuvent infecter les plantes à tous les stades de leur développement, c'est-à-dire du stade de graines en germination au stade de tissu végétal mature selon l'espèce de *Fusarium* impliquée. *F. verticillioïdes* et *F. proliferatum* sont couramment retrouvés sur le maïs. Ils produisent ainsi principalement des fumonisines, la zéaralénone et le déoxynivalénol.

Tableau 4: Principales espèces productrices de mycotoxines fusariales<sup>99</sup>.

Mycotoxines	Espèces productrices
Fumonisines	<i>F.verticilloïdes</i> , <i>F. proliferatum</i> et <i>F. nygamai</i>
Trichothécènes	<i>F. graminearum</i> , <i>F. culmorum</i> , <i>F. cerealis</i> , <i>F. poae</i> , <i>F. equiset</i>

Les *Fusarium* se développent sous forme de colonies haploïdes à l'exception du stade diploïde qui permettra la production d'ascospores par méiose. Les ascospores sont produites par groupe de huit dans des sacs (asques) eux-mêmes contenus dans des structures en forme de flacon (périthèces). Les espèces homothalliques sont capables de s'autoféconder pour produire des ascospores clonales quant aux espèces hétérothalliques doivent être fécondées par un champignon du sexe opposé. Les 3 sortes de spores asexuées sont produites selon les espèces : les macroconidies, les microconidies et les chlamydoconidies (Fig.42).

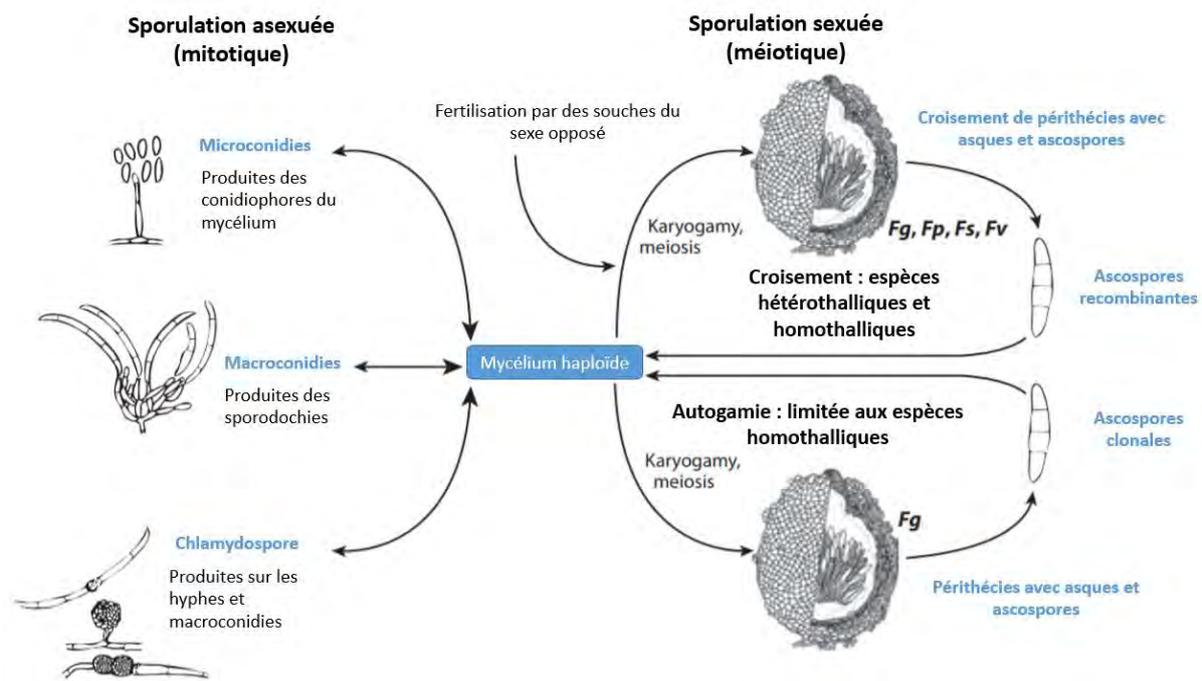


Figure 42 : Schéma du cycle de vie des *Fusarium*<sup>136</sup>.

La contamination par des *Fusarium* peut provenir de reliquats de la récolte précédente, contaminée par ce champignon, restée au sol. En effet, les *Fusarium* peuvent survivre dans les restes de cultures antérieurs. Plus la terre a été travaillée et plus les reliquats de cultures se retrouvent enfouies, moins il a de chance que les *Fusarium* survivent. Le traitement des champs par des produits phytosanitaires peuvent également impacter la croissance des champignons mycotoxinogéniques et donc la production de fusariotoxines. Par exemple, le traitement des plants par des triazoles va diminuer la production de fusariotoxines mais le traitement par Strobilurine quant à lui, va empêcher d'autres champignons de pousser, diminuer le phénomène de compétition entre les différentes espèces de champignons et favoriser la croissance de *Fusarium* et donc augmenter la production de fusariotoxines.

De plus, la présence d'une forte humidité durant la croissance des plants ainsi qu'une température comprise entre 6 et 24°C permet un développement fongique optimal. La contamination par *Fusarium* peut également survenir après la récolte des plants, lors du stockage. La durée d'attente entre la récolte et le séchage est une étape cruciale sur le développement des champignons. En effet, plus celle-ci est longue, plus il y a de chance que les champignons prolifèrent. De même, le taux d'humidité durant le stockage doit être le plus faible possible pour empêcher les contaminations fongiques.

La croissance de *F. verticilloides* et *F. proliferatum* se fait entre 4 et 37°C avec un optimum de température à 30°C et un minimum de 0,90  $A_w$ . Cependant la production de fumonisines de manière optimale se situe entre 15 et 30°C avec une  $A_w$  minimum de 0,93. *F. graminearum* pousse de manière optimale à 25°C avec une  $A_w$  de 0,90. *F. graminearum* et *F. culmorum* produisent tous deux de la DON vers 30°C et 26°C respectivement avec une  $A_w$  de 0,99<sup>110</sup>. Il pousse principalement sur les céréales à petits grains et sur le maïs<sup>137</sup>.

#### *Activités biologiques*

Les *Fusarium* sont des pathogènes de plantes, les toxines qu'ils produisent sont ensuite retrouvées dans les aliments à visée humaine ou animale fabriquées à base de ces plantes. Ce sont également des pathogènes opportunistes chez l'homme et l'animal. Chez les patients immunocompétents les fusarioses sont surtout des lésions tissulaires comme des kératites, des onychomycoses des maladies allergiques comme des sinusites<sup>138</sup>. Chez les personnes immunodéprimées, les fusarioses sont retrouvées sous forme de lésions cutanées et d'infections des voies respiratoires. Le taux de mortalité des suites d'une infection fusarienne chez un patient immunodéprimé est compris entre 50 et 80%<sup>139</sup>.

## 5. Genre *Penicillium*

Ces champignons sont retrouvés dans le monde entier, dans les sols, sur la végétation, dans l'air, à l'intérieur des bâtiments. Ce sont des *Ascomycètes* et plus de 250 espèces ont été identifiées<sup>99</sup>. Ils sont d'importants décomposeurs de la matière organiques mais peuvent entraîner de très lourdes pertes pour l'industrie alimentaire. Ils produisent une grande diversité de mycotoxines qui peuvent être retrouvées dans les denrées alimentaires à visée humaine ou animale. L'OTA, la patuline et l'acide cyclopiazonique font parties des molécules produites par ces champignons<sup>97</sup>.

### *Identification morphologique*

Ces sont des champignons ayant un aspect laineux, velouté ou floclé et parfois touffue. A maturité les champignons ont un aspect poudreux et les conidies sont vertes, bleu-vert ou bleu-gris entourées d'un mycélium blanc à jaune-orangé. En effet, la couleur des conidies et du mycélium est généralement différente. Sur les substrats alimentaires, seules les conidies sont visibles, le mycélium est généralement sous la surface. Ils ont des conidiophores simples ou ramifiés avec les conidies à leur apex. Les conidies sont plutôt sphériques, transparentes à vertes à parois lisses ou rugueuses. L'appareil reproducteur asexué des *Penicillium* est composé d'une structure en brosse, le « penicillius » qui produits de manière exogène les conidies. Le penicillius est composé d'un conidophore qui porte directement des phialides ou une couche de cellules intermédiaires de métules formant un ou plusieurs verticilles (Fig.43). Il existe des *Penicillium* monoverticillés qui comportent un verticille portant les phialides en fin du conidiophore, ceci est caractéristique du sous-genre *Aspergilloides*. Les *Penicillium* bivercillés ont un verticille de trois métules au moins entre l'extrémité du stipe et les phialides, ils sont arrangés de manière symétrique ou asymétrique autour de l'axe. Ils sont caractéristiques des sous-genres *Bivercillium* et *Furcatum*. Les conidiophores terverticillés sont ramifiés sur deux ou plusieurs niveaux et généralement asymétriques et sont caractéristiques du sous-genre *Penicillium*<sup>97,99,140</sup>. Dans la section *Penicillium*, les champignons ont des conidies à paroi lisse et forment des colonies fasciculées. Font parties de cette famille *P. expansum*, *P. italicum* et *P. ulaiense*<sup>97</sup>. La majorité des *Penicillium* toxigéniques font parties du sous-genre *Penicillium*.

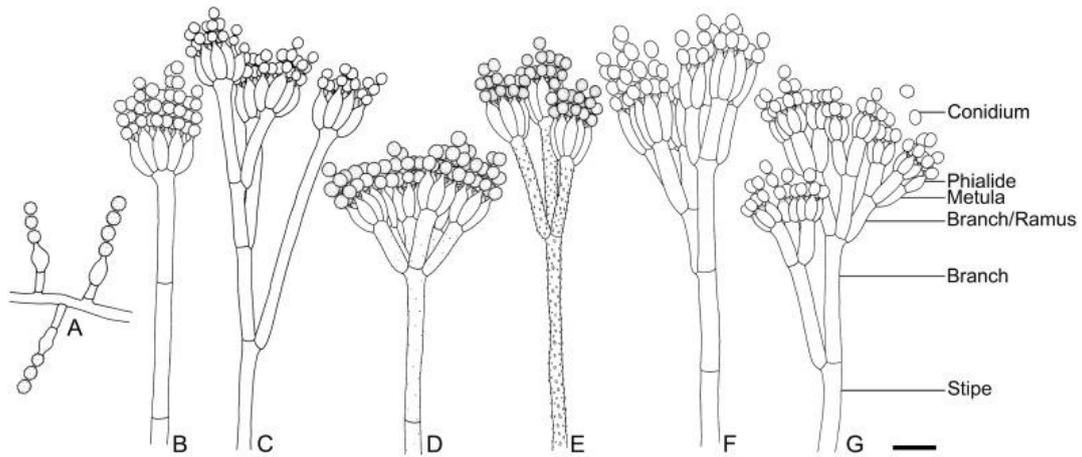


Figure 43: Différents types de conidiophores retrouvés dans le genre *Penicillium*. A. Conidiophore avec des phialides solitaires. B. Monoverticillé. C. Diververticulé. D, E. Biverticillé. F. Terverticillé. G. Quaterverticillé<sup>140</sup>.

*P. verrucosum* a un mycélium blanc et des conidies sphériques vert clair à vert foncé. Il possède 2 à 3 cellules de support en dessous des phialides (Fig.44).

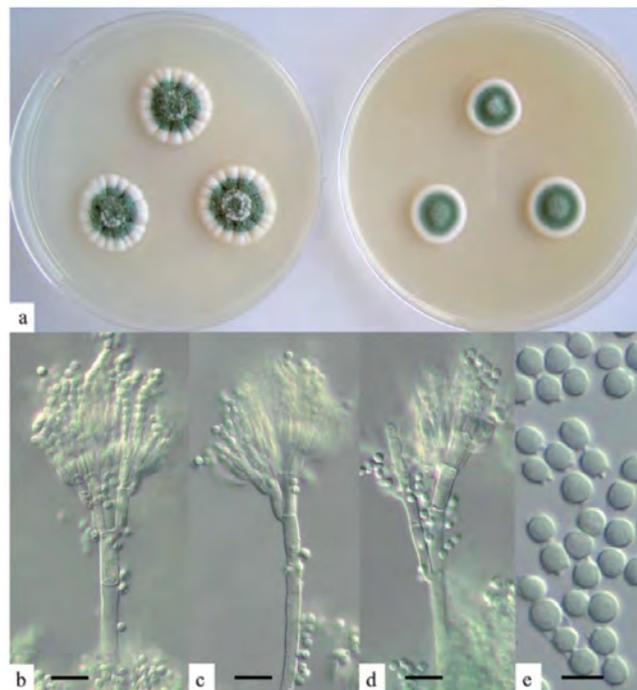


Figure 44 : a. Colonies de *P. verrucosum* sur milieu CYA (gauche) et MEA (droite) 7 jours à 25°C. b,c et d. Penicilli (échelle = 10 µm) e. Conidies (échelle = 5 µm)<sup>74</sup>.

*P. expansum* possède un mycélium blanc et des conidies vert foncé, il a un aspect floconneux à velouté. Ce champignon produit un exsudat clair à brun orangé avec un pigment soluble couleur caramel (Fig.45).

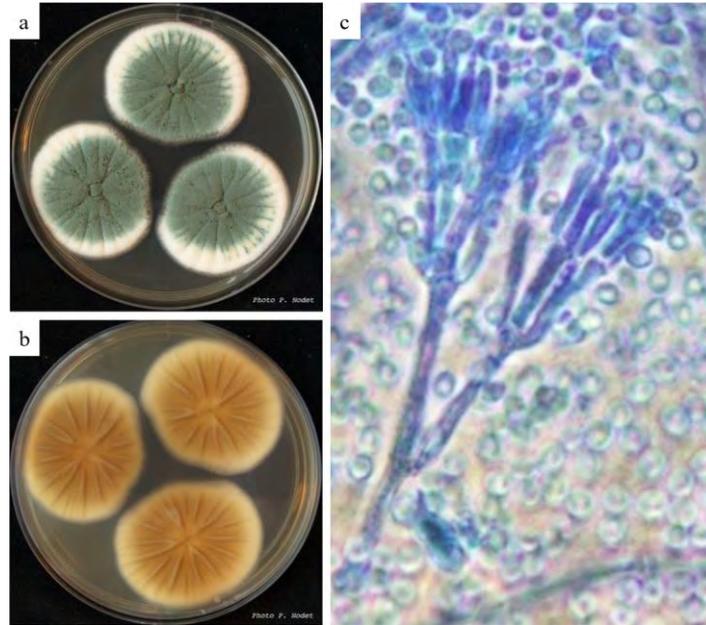


Figure 45 : a. Colonies de *P. expansum* sur milieu CYA à 25°C. b. Revers de colonies de *P. expansum* sur milieu CYA. c. Conidiophores de *P. expansum*<sup>141</sup>.

#### Conditions de croissance et de production de mycotoxines

Les *Penicillium* sont le plus souvent des champignons qui vivent en aérobie stricte, ils nécessitent peu d'apports nutritionnels et sont capables de se développer dans un large éventail de conditions environnementales. Certains sont toutefois hautement spécialisés comme les champignons ne poussant que sur les fruits, ceux qui poussent sur des aliments ayant une faible teneur en eau, ou dans des endroits avec peu d'oxygène. *P. verrucosum* peut pousser entre 0 et 35°C avec un optimum de 20°C à 0,95 A<sub>w</sub>. La température optimale pour la production d'OTA est de 25°C avec une activité en eau comprise entre 0,90 et 0,95<sup>110</sup>. C'est le seul *Penicillium* avec *P. nordicum* à produire de l'OTA<sup>74</sup>. *P. verrucosum* est retrouvé dans les céréales provenant de champs où le climat est frais à tempéré, c'est-à-dire en Europe du nord, en Europe centrale et au Canada. De plus, c'est un champignon qui pousse lors des étapes post-récoltes durant les récoltes, les processus qui suivent ou bien durant le stockage<sup>122</sup>.

La plupart des *Penicillium* sont résistant au froid mais la majorité se développe aux alentours de 25°C (mésophiles). Ils se développent très difficilement à 37°C. *P. roqueforti*, *P. carneum* et *P. paneum* sont regroupés dans le groupe *P. roqueforti*. *P. roqueforti* produit de la roquefortine C et *P.carneum* ainsi que *P.paneum* produisent de la patuline. La plupart des *Penicillium* sont capables de produire de la patuline, de la griséofulvine, l'acide fulvique, ainsi que de la roquefortine C<sup>142</sup>.

*P. roqueforti* peut pousser à des températures basses avec concentrations en O<sub>2</sub> faibles et des concentrations en CO<sub>2</sub> importantes<sup>143</sup>. Ces espèces ont une croissance rapide et forment des colonies veloutées. Elles sont particulièrement résistantes à l'acide propionique et l'acide lactique. *P. expansum* est un pathogène des fruits à pépin, il est responsable de la présence de patuline dans les jus de pomme. Il est notamment responsable de la « pourriture bleue » ou « blue rot » sur les pommes et les poires. Il pousse entre 0 et 24°C et produit la patuline à la même température mais nécessite une A<sub>w</sub> de 0,99<sup>110</sup>. *P.italicum* et *P. ulaiense* sont des moisissures des agrumes alors que *P.sclerotigenum* est une moisissure retrouvé sur l'igname<sup>97</sup>.

Tableau 5: Principaux *Penicillium* producteurs de mycotoxines et leurs substrats<sup>97</sup>.

<b>Mycotoxines</b>	<b>Substrat</b>	<b>Espèces</b>
OTA	Céréales, grains stockés, viandes, olives et fromages	<i>P. verrucosum</i> , <i>P. nordicum</i>
Patuline	Fruits à pépins, céréales, vins, bières, viandes	<i>P. expansum</i> , <i>P. carneum</i> , <i>P. paneum</i>
Citrinine	Céréales, aliments pour animaux	<i>P. citrinum</i> , <i>P. verrucosum</i> , <i>P. expansum</i>
Acide cyclopiazonique	Céréales stockées depuis longtemps, pâtes, viandes et fromages	<i>P. commune</i> , <i>P. camemberti</i>
Acide pénicillique	Céréales, oignons, carottes, pomme de terre	<i>P. aurantiogriseum</i> , <i>P. cyclopium</i>

### *Intérêts et risques pathogènes*

Les champignons de la famille des *Penicillium* sont connus pour leur production de pénicilline et son utilisation comme antibactérien<sup>144,145</sup>. Ils servent aussi dans l'industrie alimentaire pour la production de fromage comme le Camembert, le Brie<sup>146</sup>, le Stilton, le Roquefort, le Gorgonzola et autres fromages bleus<sup>147</sup> mais aussi pour les saucisses fermentées ou le salami<sup>148,149</sup>.

Ils sont également retrouvés dans les champs où ils sont responsables de maladies sur les plantes dans les étapes avant et après la récolte. *P. roqueforti* peut être retrouvé également sur les grains stockés et entraîne une accumulation de roquefortine C<sup>142</sup>.

Ces champignons poussent difficilement à 37°C, ils sont donc rarement pathogènes chez l'Homme. La plupart des pathologies causées par des *Penicillium* spp. font suite à l'inhalation de spores et non à l'ingestion des champignons par des personnes, le plus souvent atteintes du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)<sup>150</sup>. Le principal risque de la contamination des plantes par ces champignons est l'ingestion de leurs mycotoxines comme l'OTA ou la patuline.

### 3. La présence de mycotoxines en Afrique de l’Ouest

La présence de mycotoxines ayant des effets potentiellement néfastes chez l’Homme dans les aliments de base consommés en Afrique de l’Ouest a déjà été rapportée. Dans ce travail, nous nous concentrerons sur le Bénin, le Burkina Faso, le Cap Vert, la Côte d’Ivoire, la Gambie, le Ghana, la Guinée, la Guinée-Bissau, le Liberia, le Mali, la Mauritanie, le Niger, le Nigéria, le Sénégal, la Sierra Leone et le Togo (Fig.46).



Figure 46: Carte de l'Afrique de l'Ouest modifiée de Sannita, 2012<sup>154</sup>.

Le Programme des Nations Unies pour l’Environnement (UNEP = United Nations Environment Programme) et le Programme International sur la Sécurité Chimique (IPCS = International Programme on Chemical Safety) de l’Organisation Mondiale pour la Santé (WHO = World Health Organization) ont déclaré que les humains ont droit à une alimentation sans mycotoxines qui pourraient avoir des risques significatifs sur la santé<sup>152</sup>. Les climats chauds et humides d’Afrique de l’Ouest sont propices au développement et la propagation de micro-organismes comme les champignons dans les aliments. La contamination par des moisissures des denrées alimentaires après la récolte et durant les étapes de transformation et de stockage représente un risque important pour la santé humaine et animale. En effet, les moisissures entraînent une décoloration, une diminution de la qualité et donc de la valeur commerciale des denrées alimentaires mais également la production de mycotoxines dangereuses pour les mammifères<sup>153</sup>.

En Afrique, les mycotoxines majoritaires sont : les aflatoxines (43,75%), les fumonisines (21,87%), l'ochratoxine A (12,5%), le zéaralénone (9,38%), le déoxynivalénol (6,25%) et la beauvéricine (6,25%)<sup>154,155</sup>(Fig.47).

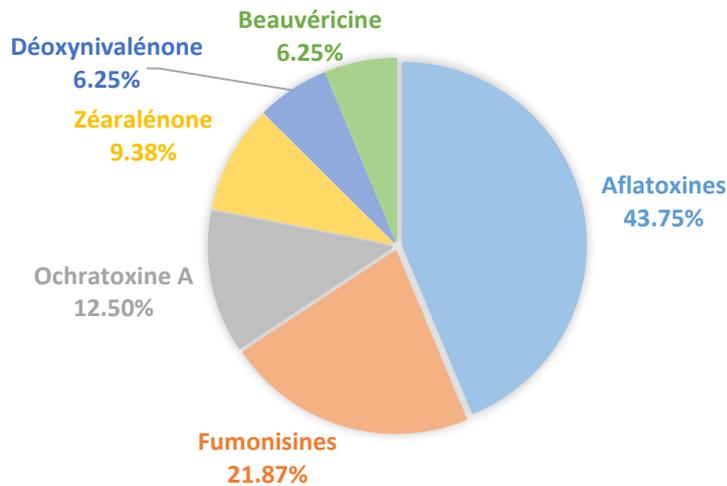


Figure 47 : Distribution des mycotoxines en Afrique d'après Darwish et al., 2014<sup>154</sup>.

Le manque d'équipement récent rend les résultats sur la détection des mycotoxines, dans cette partie du monde, questionnable. En effet, la détection des mycotoxines est limitée à l'utilisation de la chromatographie sur couche mince rendant certains résultats peu fiables. Cependant, de nouvelles technologies commencent à être utilisées bien qu'elles restent encore très chères<sup>155</sup>. De plus, les mycotoxines et leurs impacts sur la santé sont des problématiques peu connues des populations.

#### a) Denrées alimentaires de base en Afrique de l'Ouest

La cuisine n'est pas exactement la même d'un pays d'Afrique de l'Ouest à l'autre, en effet, il y a de grandes différences entre ces pays (religieuses, culturelles et géographiques) cependant le schéma d'un repas typique reste le même. La plus grande proportion dans une assiette est consacrée aux céréales et féculents<sup>156</sup>. Les plus consommés sont le maïs, le millet, le sorgho, le manioc et l'igname. Ensuite, une part moins importante est dédiée aux viandes et à leurs substituts. Cette catégorie comprend les arachides, les légumineuses et autres fruits à coques mais elle comprend également les abats, le bœuf et les poissons. La dernière et la plus petite des portions est dédiée aux légumes comme les carottes, le chou, les tomates, les oignons, le gombo et les feuilles (manioc ou autres)<sup>156</sup>.

En Afrique de l’Ouest, 66% des apports énergétiques proviennent des glucides, 23% des lipides et 11% de la consommation de protéines (Fig.48). Les aliments consommés proviennent essentiellement de l’agriculture locale.

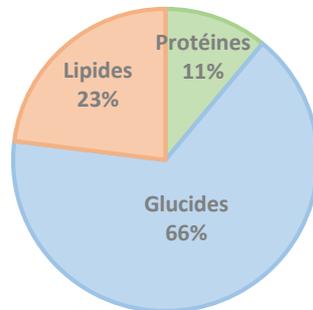


Figure 48 : Pourcentage d'énergie provenant des protéines, des lipides et des glucides dans l'alimentation d'Afrique de l'Ouest d'après Brulingame , 2003<sup>157</sup>.

Le maïs (*Zea mays* L.)

#### Description botanique

Le maïs est une plante annuelle qui peut faire de 1 à 3 mètres. C’est une plante de la famille des Poacées plus anciennement connue sous le nom de Graminées. Il possède une tige robuste couverte de feuilles très larges. Les épislets sont monoïques, les mâles sont biflores en grappe et forment une panicule terminale. Les femelles sont uniflores, forment des épis axillaires enveloppés dans de larges bractées. Ils possèdent 3 étamines, des stigmates terminaux filiformes et des caryopses arrondis (grains de maïs), durs jaunes, blancs, noirs, rouges ou des mélanges de couleurs portés par l’épi (Fig.49). La période de floraison du maïs se fait de juillet à octobre. Le maïs est surtout cultivé pour son grain riche en amidon mais également comme plante fourragère. C’est après le blé et le riz, la céréale la plus cultivée dans le monde<sup>158</sup>.



Figure 49 : Photo d'un champ et d'un épi de maïs<sup>159</sup>.

### *Le maïs dans l'alimentation en Afrique de l'Ouest*

Le maïs est une des denrées les plus consommées en Afrique de l'Ouest. Il est souvent retrouvé sous forme de farines, de semoule ou de pâtes. Il est retrouvé dans l'*Akassa* au Bénin ou *Akpan* au Togo qui est une pâte à base de farine de maïs fermenté. L'*Akoumé* (Togo) ou *Wo* (Bénin) ou encore *Tô* (Burkina Faso) est une pâte à base de farine de maïs. Le maïs est également retrouvé dans l'*Ablo* consommé au Bénin et au Togo qui est une pâte à base de farine de maïs et de riz, sucrée et retrouvée sous forme de galette. Il est également présent dans la *Pâte rouge* ou *Amiwo* au Bénin qui est une pâte à base de farine de maïs préparée avec de la purée de tomates, de l'ail, des oignons, du piment et du gingembre. Au Togo, le *Yéké Yéké* est un couscous de maïs accompagné de viande en sauce. Le maïs est introduit dans l'alimentation des enfants aux alentours de 3 mois sous forme de bouillie préparée avec de l'eau ou du lait<sup>156</sup>.

### *Présence de mycotoxines dans le maïs*

Le maïs est une des marchandises les plus contaminées par *Aspergillus flavus*<sup>160</sup>, en effet, c'est un champignon ubiquitaire dans les aliments produits dans les régions tropicales et subtropicales. *F. proliferatum* et *F. verticillioides* sont les principaux producteurs de fumonisines et les champignons les plus couramment rencontrés sur le maïs<sup>74</sup>.

Des fumonisines ont été détectées dans le maïs au Bénin<sup>161,162</sup>, au Nigéria<sup>163</sup>, au Ghana<sup>164</sup> et au Burkina Faso<sup>165</sup>. Les concentrations en fumonisines variaient entre 65 et 1830 µg/kg avec une moyenne de 390 µg/kg<sup>166</sup>. La contamination du maïs par les fumonisines a été documentée plusieurs fois au Bénin mais ce résultat peut être généralisé aux autres pays d'Afrique de l'Ouest<sup>162,167</sup>. La présence de trichothécènes dans des échantillons de maïs provenant du Nigéria a été renseignée dans une étude de Adejumo<sup>168</sup>. La présence de ZEA a été mise en avant dans des échantillons de maïs au Nigéria, au Bénin, au Cameroun et au Mali<sup>167</sup>. Des aflatoxines ont été retrouvées dans le maïs provenant du Bénin<sup>169,170</sup>, du Nigéria<sup>160,163,171</sup>, du Ghana<sup>172</sup> et du Mali<sup>167</sup>. La présence d'aflatoxines a été observée dans des conditions pré et post-récolte<sup>173</sup>. Des aflatoxines et de l'ochratoxine A ont été retrouvées dans le maïs destiné à être utilisé pour fabriquer de la nourriture pour bébé en Sierra Leone.

Ces mêmes mycotoxines ont été détectées dans les urines des enfants ainsi que dans le lait de leur mère illustrant ainsi que la présence de ses toxines dans les denrées alimentaires entraîne une exposition de la population<sup>174</sup>. La présence d'OTA a pu être démontrée dans le maïs provenant du Mali, du Nigéria, du Cameroun, du Bénin<sup>167</sup> et de Côte d'Ivoire avec des concentrations allant de 3 à 1738 µg/kg<sup>175</sup>. L'exposition aux aflatoxines provenant du maïs a été renseignée dans une étude chez les enfants venant du Bénin et du Togo<sup>176</sup>. Dans une étude menée au Nigéria, l'AFB1 a été détectée à des concentrations comprises entre 100 et 200 µg/kg dans le maïs<sup>177</sup>. Un travail a également mis en évidence la co-occurrence des aflatoxines et des fumonisines dans les échantillons de maïs et dans les produits à base de maïs provenant du Nigéria<sup>178</sup> et du Ghana<sup>164</sup>. Une étude menée en Côte d'Ivoire a montré la présence de l'aflatoxine B1, de la fumonisine B1, de l'OTA et de la ZEA dans 100% des échantillons de maïs<sup>179</sup>. La citrinine a également été détectée dans des échantillons de maïs fermentés provenant du Ghana<sup>172</sup> mais aussi du Mali, du Nigéria, du Bénin et du Cameroun<sup>167</sup>. Il a été mis en évidence en Côte d'Ivoire, la présence concomitante d'aflatoxines, d'OTA et de fumonisines dans les aliments et ainsi que dans des échantillons d'urines. Celle-ci semblerait être liée à la consommation fréquente de mets à base de maïs mais aussi de millet et de manioc<sup>180</sup>.

Dans une étude menée au Burkina Faso sur des échantillons de maïs, la présence de ces mycotoxines a pu être mise en évidence : Aflatoxines, fumonisines, OTA, DON, ZEA, moniliformine, citrinine, alternariol, alternariol méthyl éther, altertoxine, enniatine B1, beauvéricine et sterigmatocystine<sup>181</sup>. Enfin, dans une étude sur le maïs provenant du sud-ouest du Nigéria, les auteurs ont pu détecter la présence de ZEA, de fumonisine B1 mais également d'enniatines ainsi que de  $\alpha$  et  $\beta$ -zéaralénols<sup>182</sup>. Il a été mis en évidence la présence de NIV et de toxine T-2 dans des échantillons de maïs provenant du Nigéria<sup>168</sup>. Dans leur revue, Imade *et al.* ont recensé les études portant sur la présence de mycotoxines dans les aliments au Nigéria. Dans le cas du maïs il a été retrouvés les contaminants suivants : les aflatoxines<sup>183</sup>, l'OTA<sup>184</sup>, le ZEA<sup>183,185</sup>, le DON<sup>183,185</sup>, la toxine T-2 et les fumonisines<sup>183</sup>. Dans une autre étude réalisée au Togo, les échantillons de maïs étaient positifs pour la présence d'aflatoxines à des concentrations comprises entre 3,3 et 275 µg/kg. Ils étaient également contaminés par des fumonisines (101 – 1839 µg/kg), du DAS (2,2 – 3 µg/kg), du ZEA (79 µg/kg), de l'OTA, de la roquerfortine C (2 µg/kg) et de la sterigmatocystine (10 µg/kg)<sup>186</sup>.

Le sorgho (*Sorghum bicolor* L.)

#### *Description botanique*

Le sorgho est une graminée de la famille des *Poaceae*, c'est une espèce annuelle. La tige peut mesurer entre 50 et 150 cm. Il produit une panicule (inflorescence) qui peut faire jusqu'à 60 cm. Les panicules comportent des grappes comprenant 2 à 7 paires d'épillets bisexués. Le sorgho produit des caryopses qui sont composés de 3 couches : le péricarpe, l'albumen et le germe. Les feuilles ont un limbe plat linéaire ou lancéolé et sont alternes<sup>187</sup> (Fig.50).



Figure 50 : Champ de *Sorghum bicolor*<sup>188</sup>.

#### *Le sorgho dans l'alimentation en Afrique de l'Ouest*

Le sorgho est consommé sous forme de farine, de pâte ou de semoule. On le retrouve dans la Pâte noire consommée au Bénin qui est une pâte à base de farine de sorgho. Le sorgho est introduit dans l'alimentation des enfants aux alentours de 3 mois sous forme de bouillie préparée avec de l'eau ou du lait<sup>156</sup>. Il est mangé au Nigéria sous forme de pâte (*tuwo*), de bouillie (*akamu*) ou dans des boissons (*kunu*, *burukutu* et *pito*)<sup>189</sup>.

#### *Présence de mycotoxines dans le sorgho*

La présence d'aflatoxines a été mise en évidence dans 60% des échantillons de sorgho provenant du Mali, du Nigéria, du Bénin et du Cameroun<sup>167</sup>. La sterigmatocystine, un précurseur de l'AFB1 a été détecté dans les mêmes échantillons. La même étude a montré la

présence de fumonisines, d'OTA, de citrinine dans le sorgho provenant des mêmes pays<sup>167</sup>. Dans une étude sur la contamination par l'aflatoxine B1 dans les aliments au Nigéria, l'AFB1 a été détectée à des concentrations de 200 à 350 µg/kg dans le sorgho<sup>177</sup>. 23 mycotoxines ont été détectées dans des échantillons de sorgho provenant de pays d'Afrique sub-Saharienne (dont le Mali et le Burkina Faso). Parmi elles, on retrouve des trichothécènes (toxine HT-2, DON), des fumonisines, la ZEA, des aflatoxines, la sterigmatocystine, l'OTA et les toxines d'*Alternaria* (Alternariol, altenuene, alternariol méthyl éther)<sup>190</sup>. Dans sa revue, Imade *et al.* ont recensé les études portant sur la présence de mycotoxines dans les aliments au Nigéria. Dans le cas du sorgho il a été retrouvé les contaminants suivants : les aflatoxines, les fumonisines, et l'OTA<sup>191</sup>. Dans une étude réalisée au Togo, les échantillons de sorgho étaient positifs pour les mycotoxines suivantes : aflatoxines, fumonisines, NIV, DON, DAS, ZEA, roquerfortine C, sterigmatocystine<sup>186</sup>. Onyedum *et al.* ont mis en évidence la présence d'aflatoxines dans 100% des échantillons de sorgho provenant de différentes régions du Nigéria. Les concentrations en aflatoxines variaient entre 4,80 et 42,6 µg/kg. 100% des échantillons étaient donc considérés comme dangereux pour les consommateurs puisqu'ils dépassaient la limite de 4µg/kg fixée par la Commission de Régulation. Seulement 5% des échantillons de sorgho contenaient un taux de fumonisines inférieur à la limite maximale contre 90% pour l'OTA<sup>191</sup>. Dans une autre étude menée au Nigéria 28,6% des échantillons de sorgho, 80% des échantillons de *burukutu* et 20% des échantillons de *pito* étaient considéré dangereux avec des taux d'aflatoxines supérieur à 4 µg/kg<sup>189</sup>.

Le millet (*Pennisetum glaucum*)

#### *Description botanique*

Le millet ou mil est une plante annuelle de la famille des *Poaceae*, il a un cycle de vie de 75 à 120 jours en fonction des conditions environnementales. Le mil peut faire de 1 à 3 mètres de hauteur. Il produit une panicule (inflorescence) dense que l'on appelle également faux-épi qui peut faire jusqu'à 60 cm et qui peut produire jusqu'à 2000 graines. Ces graines ou caryopses sont globuleux blancs, jaunes ou gris<sup>192</sup> (Fig.51).



Figure 51 : Champ et panicule de *Pennisetum glaucum*<sup>192</sup>.

#### *Le millet dans l'alimentation en Afrique de l'Ouest*

Le millet est également consommé en Afrique de l'Ouest sous forme de farine, semoule ou pâte. On le retrouve au Sénégal dans le *Thiéré* qui est de la semoule de millet, elle est retrouvée dans *Fondé* qui est un plat commun au Sénégal. C'est une bouillie de semoule de millet avec du lait, du sucre et de la pâte d'arachides. Le *Lakhou bissap* ou *Ngoubarne* est également un met commun au Sénégal, c'est un plat à base de semoule de millet mélangée avec de la viande, du poisson séché, de l'oseille et du tamarin. Toujours au Sénégal, le *Thiéré bassi* est un plat à base de semoule de millet, de sauce d'arachides, d'haricots, de viandes, de poissons séchés, de légumes et d'épices. Le millet est retrouvé dans beaucoup d'autres mets comme le *Dégué* qui est un dessert à base de lait fermenté ou yaourt mélangé à de la semoule de millet ou les *Fouroufourou* qui sont des beignets/galettes de millet. Au Nigeria le millet est consommé sous forme de pâte, de bouillie ou de boisson<sup>189</sup>. Le millet est introduit dans l'alimentation des enfants aux alentours de 3 mois sous forme de bouillie préparée avec de l'eau ou du lait<sup>156</sup>.

### *Présence de mycotoxines dans le millet*

Les denrées alimentaires de base comme le millet se retrouvent contaminées, le plus souvent par des aflatoxines, de l'OTA<sup>193</sup> et des fumonisines<sup>180</sup>. Des fumonisines ont été retrouvées dans des échantillons de millet provenant du Bénin, du Mali, du Nigéria ou du Cameroun. La sterigmatocystine, un précurseur de l'AFB1 a été détectée dans les mêmes échantillons<sup>167</sup>. Dans une étude menée en Côte d'Ivoire de 1998 à 2002, l'OTA était présente dans les échantillons de millet à des concentrations comprises entre 17 et 204 µg/kg<sup>175</sup>. Dans sa revue, Imade *et al.* ont recensé les études portant sur la présence de mycotoxines dans les aliments au Nigéria. Dans le cas du millet il a été retrouvés les contaminants suivants : les aflatoxines, les fumonisines, l'OTA<sup>191</sup> et le ZEA<sup>194</sup>. La présence d'aflatoxines a été mise en évidence dans les grains de millet et dans la pâte de millet avec des concentrations de 1,05 -14,96 µg/kg et 0,81 – 3,78 µg/kg respectivement. 29% des échantillons de grains de millet et 26,3% des échantillons de pâte de millet étaient considérés comme dangereux pour les consommateurs<sup>189</sup>. Onyedum *et al.* ont mis en évidence la présence d'aflatoxines dans des échantillons de millets provenant du Nigéria dans 90% des cas et à des concentrations allant de 4,8 à 45,6 µg/kg. 100% de ces échantillons étaient considérés un danger pour les consommateurs. En effet, les échantillons contenaient plus de 4 µg/kg d'aflatoxines, la limite fixée par la Commission de Régulation de l'Union Européenne. Les concentrations en fumonisines ne dépassaient pas la limite alors que dans 30% des échantillons, le taux d'OTA était trop élevé<sup>191</sup>.

Le manioc (*Manihot esculenta* C.)

#### *Description botanique*

Le manioc est un arbuste ligneux de la famille des *Euphorbiaceae*<sup>195</sup> (Fig.52). Il est largement cultivé en Afrique de l'Ouest car il pousse dans des sols pauvres et résiste à la sécheresse. Depuis 1984, l'IITA (International Institute of Tropical Agriculture) a introduit de nouvelles variétés de manioc au Nigeria permettant d'augmenter la production de 10 tonnes par hectares avec des variétés traditionnelles à 55 tonnes. Les plus grands producteurs de manioc sont le Nigeria, le Brésil, la Thaïlande, l'Indonésie et le Congo<sup>195</sup>. Ces variétés atteignent leur maturité précocement et sont plus résistantes aux maladies bactériennes (bactériose du manioc) et virales (mosaïque africaine du manioc). Elles sont également adaptées aux procédés de transformation en farine ou en semoule, ont des racines plus compactes ce qui permet une récolte plus facile et peuvent rester dans le sol durant des périodes prolongées sans pourrir. En effet, le manioc peut rester jusqu'à 3 ans en terre avant d'être récolté, ce qui permet d'avoir une réserve. De plus, ces variétés contiennent de faibles taux de cyanure<sup>196</sup>, du fait d'une teneur moins élevée en cyanure, le manioc est moins toxiques pour l'Homme<sup>153</sup> par rapport aux variétés traditionnelles.



Figure 52: Plants et racines de manioc<sup>195</sup>.

#### *Le manioc dans l'alimentation en Afrique de l'Ouest*

Le manioc et les produits à base de manioc font partie des principaux aliments de base en Afrique de l'Ouest. Le manioc est une excellente source d'énergie et ses feuilles sont riches en vitamines A et C, en fer, en calcium et sont également sources de protéines. Au Ghana, le manioc est la source principale de glucides et est également une des sources d'énergie les moins chères<sup>196</sup>. A cause de sa forte teneur en eau, le manioc doit être transformé rapidement en divers produits pour être conservé.

Les différentes parties du manioc (racine ou feuilles) peuvent être consommées sous plusieurs formes (farine, semoule, chips ou pâte). On retrouve par exemple les feuilles de manioc dans la préparation de certaines sauces. Elles peuvent également être accompagnées de pâte d'arachides dans la préparation du *Borokhé*, un plat traditionnel malien. Les racines de manioc sont généralement fermentés, séchés, grillés<sup>197</sup>, bouillies, frites, pilées ou cuites à la vapeur<sup>156</sup>. Généralement, le manioc est séché au soleil à l'air libre, sur des surfaces planes (sur des rochers, en bord de route, sur les toits ou à même le sol)<sup>197</sup>. La racine de manioc est utilisée comme accompagnement sous forme de semoule, de farine ou de chips. Le *Foufou* est une pâte à base de farine de manioc, d'igname ou de banane plantain. Les tubercules frais sont lavés, épluchés et trempés dans de l'eau pendant 3-4 jours. Ils sont ensuite rappés, emballés dans des paniers de pailles et fermentés pendant 4 jours<sup>198</sup>. Le *Gari* qui est préparé au Bénin est un plat de semoule à base de farine de manioc grillée, il est consommé en réhydratant le grain et utilisé comme du riz ou en saupoudrant la semoule sèche sur le plat. C'est un plat qui est consommé en sauce et de plus en plus demandé encourageant ainsi la culture de manioc<sup>196</sup>. Un autre plat, l'*Attieké* est consommé également en Afrique de l'Ouest. Il est réalisé à base de semoule de manioc cuite à la vapeur et sert de base pour faire des plats comme le couscous de manioc. Au Ghana, le manioc peut être retrouvé sous la forme de *Kokonte*, c'est-à-dire de manioc séché puis pilé, mélangé avec de l'eau pour former une pâte. Au Nigéria et plus particulièrement dans l'état d'Ondo, le manioc fermenté est utilisé sous forme de farine mélangé à de l'eau bouillante pour préparer du *Pupuru*, une boule de pâte servie avec des plats en sauce ou avec de la soupe. Le *Gari* est le produit provenant du manioc le plus consommé en Afrique de l'Ouest, vient ensuite le *Foufou*, l'*Attieké*...<sup>197</sup>

#### *Présence de mycotoxines dans le manioc*

Bien que le manioc soit une denrée extrêmement consommée, peu de données sont disponibles sur sa contamination par des mycotoxines. Le plus souvent, les produits de bonne qualité sont achetés par les négociants pour être exportés vers les pays européens. Les produits de moins bonne qualité, c'est-à-dire les produits infectés par des champignons ou par des insectes sont rejetés et gardés pour la consommation locale. De plus, le séchage au soleil à l'air libre ne protège pas les tubercules de manioc du vent, de la pluie, de la poussière, des insectes, des rongeurs, des oiseaux et autres parasites... Ceci conduit donc à des produits contaminés par des micro-organismes pathogènes ou non et à la présence de mycotoxines.

Les produits venant du manioc peuvent être contaminés avant ou après la récolte, pendant le processus de séchage, de transformation ou de stockage<sup>197</sup>. La contamination du manioc par des *Aspergillus* spp. a été mise en avant, ce qui peut laisser suggérer la présence de mycotoxines. En effet, *A. ochraceus* a été isolé du manioc<sup>74</sup> mais également *A. niger* et *A. flavus*, *Cladosporium* spp, *Rhizopus oryzae*<sup>199</sup>, *F. verticillioides*<sup>200</sup> et *Penicillium* spp<sup>201,202</sup>. Dans une étude plus récente, les auteurs ont montré la présence d'*Aspergillus* spp. ainsi que de *Penicillium* spp. dans des échantillons de *Pupuru* provenant du Nigéria. Ils ont également montré la prédominance d'une espèce en particulier : *Aspergillus flavus*<sup>160</sup>.

La synthèse d'aflatoxines nécessite peu de protéines et un apport élevé en glucides pour apporter les carbones précurseurs, c'est pour cela que le manioc est un substrat de choix pour la production de ces toxines. Cela est également vrai pour les autres denrées avec une composition similaire au manioc comme l'igname<sup>153</sup>.

La présence d'aflatoxines dans le manioc reste un sujet de débat. Une étude a montré la présence d'AFB1 dans le tubercule de manioc frais<sup>202</sup> alors que d'autres mettent en avant les propriétés anti-aflatoxine de celui-ci sur diverses souches d'*Aspergillus* aflatoxigéniques, c'est-à-dire qu'il serait inhibiteur de la synthèse d'aflatoxines. Cependant, les procédés comme le séchage au soleil, la cuisson ou la congélation pourrait lui faire perdre cette capacité à empêcher la toxicogénèse et pourrait mener à des contaminations après ces phases de transformation<sup>203</sup>. Certaines études montrent l'absence d'aflatoxines dans les chips de manioc provenant de marchés au Nigéria<sup>204</sup> et au Bénin<sup>199,200</sup> alors que d'autres études montrent la présence de celles-ci dans différents produits dérivés du manioc<sup>177,205-208</sup>.

Des aflatoxines et de l'OTA ont été retrouvées dans les *Foufou* destinés à être utilisés pour fabriquer de la nourriture pour bébé en Sierra Leone. L'exposition humaine à ces mycotoxines a pu être vérifiée par un dosage de celles-ci dans les urines, les fèces et les sérums d'enfants. Cette étude a permis de conclure que les nourrissons en Sierra Leone étaient fortement exposés aux aflatoxines et modérément exposés à l'OTA<sup>174</sup>. La présence de sterigmatocystine, d'acide tenuazonique, d'acide cyclopiazonique, d'acide pénicillique et de patuline a été mise en évidence dans le *Kokonte* provenant du Ghana<sup>201</sup>. La présence de fumonisines et de ZEA a été démontrée dans des échantillons de tubercules de manioc séchés provenant de pays d'Afrique Sub-Saharienne (Mali, Bénin, Cameroun, Nigéria)<sup>167</sup>.

Un autre étude menée au Bénin a permis de détecter des aflatoxines, de la ZEA ainsi que la fumonisine B1 dans des échantillons de farine de manioc<sup>206</sup>.

Dans sa revue, Imade *et al.* ont recensé les études portant sur la présence de mycotoxines dans les aliments au Nigéria. Dans le cas de la farine de manioc, il a été retrouvé les contaminants suivants : les aflatoxines, l'OTA, et les fumonisines<sup>191</sup>. Les aflatoxines, les fumonisines, l'OTA<sup>191</sup> et la toxine T-2<sup>209</sup> ont été retrouvées dans le *Gari*. Les taux d'aflatoxines retrouvés par Abass *et al.* au Nigéria et par Ediage *et al.* au Bénin, dans le *gari*, dans le *foufou* ou dans la farine de manioc étaient considérés comme faibles et ne représentant pas un danger pour la santé des consommateurs<sup>205</sup>. Cependant, Onyedum *et al.* ont montré la présence d'aflatoxines dans 100% des échantillons de farine de manioc et de *Gari* provenant du Nigéria. Les concentrations en aflatoxines dans le *Gari* variaient entre 2,6 et 55,4 µg/kg. Les fumonisines et l'OTA ont été détectées dans 55% et 100% des échantillons de *Gari* respectivement<sup>191</sup>. Dans une étude menée au Nigéria portant sur la détection d'aflatoxines dans des échantillons de *Pupuru*, les auteurs ont détecté des concentrations d'aflatoxines supérieures aux limites d'aflatoxines totales dans la nourriture établies par l'UE (4 µg/kg) et l'USFDA (20 µg/kg)<sup>160</sup>. Les quantités de mycotoxines retrouvées dans les produits à base de manioc peuvent parfois être inférieures aux limites fixées par les pays développés comme les pays européens ou les Etats-Unis, mais dans des régions où celui-ci est un met de base, une exposition chronique à de faibles quantités de mycotoxines pourrait être un danger pour les populations. La co-exposition aux aflatoxines, à l'OTA et aux fumonisines semblerait être liée à la consommation fréquente de mets à base de maïs mais aussi de millet et de manioc<sup>180</sup>.

L'igname (*Dioscorea* spp.)

#### Description botanique

Les ignames ou *yam* font partie du genre *Dioscorea*, de la famille des *Dioscoreaceae* et de l'ordre des *Dioscoreales*. Ce sont des plantes qui forment des lianes sinueuses qui poussent à partir de tubercule largement utilisés dans l'alimentation humaine en tant que tubercule amylicé ou dans les pharmacopées traditionnelles. Le tubercule ou rhizome est un réservoir d'amidon. Le tubercule grossièrement cylindrique à la peau lisse et brune, la chair est blanche et ferme. L'igname est une plante herbacée qui possède donc une partie vivace souterraine ou non et une partie aérienne caduque. Les feuilles peuvent être alternes ou opposées et l'on peut voir au niveau des aisselles des feuilles des bulbilles pouvant servir lors de la reproduction<sup>210</sup>. Il peut aussi bien pousser dans des forêts tropicales humides que sur des sols pauvres en savane. Il existe un grand nombre d'espèces d'ignames qui peuvent être soit sauvages soit cultivées. Les *Dioscorea* sont distribuées en Afrique, en Asie, en Amérique Latine, dans les Caraïbes et en Océanie. En Afrique de l'Ouest, *D. rotundata* est l'espèce la plus produite, viennent ensuite *D. alata* et *D. cayenensis*<sup>211</sup>. L'igname est une source de glucides et de minéraux (calcium, cuivre, potassium, fer...) (Fig.53).



Figure 53 : Cultivar de tubercules de *Dioscorea rotundata*<sup>210</sup>.

### *L'igname dans l'alimentation en Afrique de l'Ouest*

Le Nigéria est le plus gros producteur d'igname au monde <sup>153</sup>. L'igname est beaucoup consommée dans les pays d'Afrique de l'Ouest et plus particulièrement de la Guinée au Nigéria. Il est généralement préparé bouilli, frit, pilé ou cuit à la vapeur <sup>156</sup>. En effet, puisqu'il a une forte teneur en eau, il est très périssable. Pour éviter ceci, l'igname est le plus souvent transformé en chips par séchage ou en farine surtout au Bénin et au Nigéria. L'igname peut être retrouvé sous forme d'*amala* qui est une pâte épaisse à base de farine de chips d'igname séchées ou encore sous forme pilée<sup>212</sup>. Il est retrouvé dans le *Foufou* qui est une pâte à base de farine de manioc, d'igname ou de banane plantain<sup>156</sup>.

### *Présence de mycotoxines dans l'igname*

La présence d'aflatoxines dans l'igname est expliquée par la composition en protéines et en glucides de celui-ci. La présence d'AFB1 a été mise en évidence dans des chips<sup>213</sup> et de la farine<sup>214</sup> d'igname vendu sur les marchés africains. 98% des échantillons provenant du Bénin étaient positifs à la présence d'aflatoxines. Des études ont montré la présence de concentrations en AFB1 de 4 à 186 µg/kg dans des chips d'igname provenant du Nigéria<sup>215,216</sup> et 14 µg/kg dans des chips d'igname provenant du Bénin<sup>212,217</sup>. Dans une étude menée dans la ville de Bénin City au Nigéria, 50% des échantillons de farine d'igname étaient positifs pour la présence d'aflatoxines, les concentrations variaient entre 4 et 7,6 µg/g<sup>207</sup>. La présence de fumonisines dans la farine d'igname<sup>214</sup> et dans les tubercules séchés<sup>167</sup> a également été démontrée. Onyedum *et al.* ont mis en évidence la présence d'aflatoxines dans 100% des échantillons de farine d'igname testés. Les concentrations variaient entre 5 et 39,45 µg/kg. Les fumonisines ont été détectées dans 70% des échantillons de farine d'igname et l'OTA dans 100%<sup>191</sup>.

## b) Régulation sur les mycotoxines

Ces dernières décennies, les préoccupations autour des effets potentiels des mycotoxines sur la santé animale et humaine n'a fait que croître. Un grand nombre de pays ont mis en place des procédés visant à surveiller et à contrôler les quantités de mycotoxines dans les produits de consommation. Ceci est particulièrement vrai dans les pays développés comme les pays de l'Union Européenne ou les pays d'Amérique du Nord. Il existe des normes au niveau international sur les mycotoxines dans les denrées alimentaires produites par la Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), ces normes sont recensées dans le Codex Alimentarius. Cependant, elles ne sont pas applicables partout. En effet, la sécurité alimentaire n'existe que dans les pays où la population a accès de manière continue à des aliments sûrs et nutritifs afin de mener une vie saine et active. Un rapport intitulé « Comparaison de la gestion réglementaire des ingrédients autorisés, des processus d'approbation et des procédures d'évaluation des risques pour les ingrédients dans l'alimentation animale » a été rédigé par la Fédération Internationale de l'Industrie de l'Alimentation animale pour les pays suivants : Brésil, Chine, Canada, Union Européenne, Japon, Afrique du Sud et Etats-Unis. Ce rapport a pour but de comparer les différentes réglementations dans les différentes nations afin d'établir dans le futur une réglementation globale pour le marché des aliments destinés aux animaux<sup>10</sup>. En 2017, plus de 100 pays ont déclarés avoir des réglementations portant sur les mycotoxines dans l'industrie alimentaire.

### En Europe

En Europe, c'est la Commission de Régulation qui détermine les limites en mycotoxines dans les aliments<sup>218</sup>. Celle-ci se base sur les avis émis par l'EFSA. Cependant les limites ne sont pas harmonisées entre tous les pays. Dans les pays de l'Union Européenne, la limite en aflatoxines totales dans les denrées alimentaires à visée humaine est fixée à 4 µg/kg alors que les guidelines de certains pays comme les Etats-Unis la fixe à 20 µg/kg. Ces décisions dépendent de données sur la consommation alimentaire, sur le niveau de contamination des produits consommés, sur la toxicologie des mycotoxines<sup>21</sup>... Dans les pays développés, les aliments sont présents en quantité suffisantes et les réglementations strictes sur les quantités de mycotoxines permettent de protéger la population vis-à-vis de l'ingestion de toxines.

Le seuil maximal de mycotoxines fixés par les autorités de régulations doit être atteignable en pratiquant les bonnes pratiques d’agriculture et de fabrication et en prenant en compte les risques liés à la consommation de nourriture contaminée. Le tableau 6 résume les doses journalières ou hebdomadaires tolérables pour les différentes mycotoxines appliquées en Europe.

Tableau 6 : Dose journalière maxime tolérable recommandée pour les principales mycotoxines. (TDI = Tolerable daily intake = Dose journalière tolérable ; PMTDI = Provisional maximum tolerable daily intake = Dose journalière maximale tolérable provisoire) ; PTWI = Provisional Tolerable Weekly Intake = Dose hebdomadaire tolérable provisoire ; pc = poids corporel)

<b>Mycotoxine</b>	<b>Valeur</b>	<b>Type de dose</b>	<b>Références</b>
DON et dérivés acétylés	1,0 µg/kg pc/jour	PMTDI	219
Fumonisines B1 + B2 + B3	2,0 µg/kg pc/jour	PMTDI	220
NIV	1,2 µg/kg pc/jour	TDI	221
T-2 + HT-2	0,06 µg/kg pc/jour	PMTDI	220
ZEA	0,5 µg/kg pc/jour	PMTDI	152
OTA	14 ng/kg pc/jour ou 100 ng/kg pc/semaine	PTWI	222

Il n’existe pas de dose journalière tolérée pour les aflatoxines puisqu’elles sont considérées comme des carcinogènes par l’IARC, cependant il faut appliquer le principe ALARA (« As Low As Reasonably Possible »), c’est-à-dire qu’il faut que la consommation d’aflatoxines soit la plus basse possible. Il a peu ou pas d’informations sur les potentiels effets toxiques de la BEA sur l’homme et il n’existe pour l’instant pas de législation sur les seuils maximaux à ne pas dépasser dans l’alimentation<sup>223</sup>. Les tableaux 7 et 8 résument les teneurs maximales en mycotoxines pour différentes denrées alimentaires destinées à la consommation humaine en Europe et en France, respectivement.

Tableau 7 : Teneurs maximales pour certaines mycotoxines dans les denrées alimentaires destinées à la consommation humaine appliquées en Union Européenne<sup>218</sup>.

<b>Mycotoxines</b>	<b>Denrées Alimentaires</b>	<b>Teneurs maximales</b>
Aflatoxines (B1+B2+G1+G2)	Céréales et dérivés de céréales	4,0 µg/kg
Ochratoxine A	Céréales	3,0 µg/kg
Patuline	Jus de fruits	50 µg/kg
DON	Céréales	750 µg/kg
ZEA	Céréales	75 µg/kg
Sclérotes de l'ergot	Céréales brutes	0,5 g/kg
Alcaloïdes de l'ergot	Produit de mouture de l'orge, du blé, de l'épeautre et de l'avoine	150 µg/kg
Fumonisines	Maïs	1000 µg/kg
Citrinine	Compléments alimentaires à base de levure de riz rouge fermentée <i>Monascus purpureus</i>	100 µg/kg

Tableau 8 : Teneurs maximales en mycotoxines dans l'alimentation humaine en France<sup>6</sup>.

<b>Mycotoxine</b>	<b>Produit</b>	<b>Teneur maximale en (µg/kg)</b>
Aflatoxine B1	Céréales	2 ou 5 en fonction du produit et du stade de transformation
Ochratoxine A	Produits dérivés des céréales	3
Patuline	Produits à base de pomme	10 à 50
DON	Céréales	750
ZEA	Céréales	75
Alcaloïdes de l'ergot	Blé	0,5 g/kg
Fumonisines (B1 + B2)	Maïs	1000

## En Afrique

Les normes fixées par l'EFSA et le JECFA ne sont pas contraignantes pour les pays autres qu'europeens. Sur le continent africain, en 2003, seulement 15 pays sur 54 disposaient d'une réglementation sur les mycotoxines. Dans la majorité des cas, la réglementation portait sur les aflatoxines. Depuis 2000, un programme de surveillance des mycotoxines a été mis en place au Bénin et au Togo<sup>223</sup>. Cependant, dans ces pays où les ressources alimentaires ne sont pas présentes en quantité suffisante pour couvrir les besoins de tous, où certaines personnes sont exposées à la famine et où les réglementations ne sont soit pas appliquées soit inexistantes, l'exposition aux mycotoxines peut se produire de manière régulière<sup>8</sup>. En effet, les réglementations mises en place autour des mycotoxines visent principalement les denrées qui sont transformées industriellement ou qui ont pour but d'être exportées dans des pays développés. Ces réglementations s'appliquent rarement aux produits utilisés à l'échelle locale<sup>155</sup>. Comme il a été déclaré dans un rapport conjoint de la FAO et de l'OMS : « Dans les pays en développement où les réserves alimentaires sont déjà limitées, une mesure juridique drastique peut entraîner un manque de nourriture et des prix excessifs. Il faut se rappeler que les habitants de ces pays ne peuvent pas choisir de mourir de faim aujourd'hui pour avoir une vie meilleure demain »<sup>224</sup>.

Dans une enquête menée au Ghana sur les connaissances des consommateurs sur la présence de moisissures et la potentielle présence de mycotoxines dans les aliments de base, la majorité des personnes sondées ne repèrent la présence de moisissure qu'une fois qu'il y a des signes d'altérations du produit comme de la pourriture, une coloration ou la présence d'insectes. Ceci signifie que les denrées infectées par des champignons sont utilisées, transformées et consommées. De plus, la majorité des personnes questionnées ne connaissent pas les aflatoxines et encore moins leurs effets sur la santé<sup>225</sup>. Une autre étude a montré que les ghanéens préfèrent consommer du *Kokonte* lorsqu'il n'est pas moisi, cependant une grande proportion des personnes sondées le mange même avec de la moisissure. En effet, le *Kokonte* non moisi est plus cher que le moisi. Bien que des méthodes pour enlever la moisissure soient utilisées, celle-ci ne garantissent pas d'enlever les mycotoxines si elles sont présentes. Ce qui veut dire qu'il est possible qu'une grande partie de la population africaine soit exposée aux mycotoxines<sup>201</sup>. De plus, il existe des pratiques frauduleuses concernant les produits moisissés achetés sur les marchés locaux.

Ils peuvent être mélangés avec des produits de haute qualité puis revendu à de meilleurs prix. Ce genre de pratiques persistent à cause du manque de réglementations<sup>155</sup>.

Il existe des normes de sécurité publique rédigées par l'Organisation Africaine de Normalisation (ARSO-ORAN) qui établit des règles afin de promouvoir la sécurité alimentaire avec un code d'usages évoquant les principes généraux pour l'hygiène alimentaire<sup>226</sup>. Les rapports de cette commission explicitent les bonnes pratiques à employer pour les différentes denrées alimentaires et reprennent les limites établis dans le Codex Alimentarius et plus particulièrement la norme générale pour les contaminants et les toxines présents dans les produits de consommation humaine et animale<sup>227</sup> (Tab. 9).

Pour les grains de maïs pour la consommation humaine les limites maximales sont fixées à 10 µg/kg d'AF totales dont max 5 µg/kg d'AFB1 et à 2 mg/kg pour les fumonisines<sup>228</sup>. Les limites sont de 10 µg/kg d'AF totales dont max 5 µg/kg d'AFB1 pour : le maïs moulu<sup>229</sup>, les grains de sorgho, la farine de sorgho<sup>230</sup>, les grains de millet à doigts<sup>231</sup>, les grains de millet perlé<sup>232</sup>, la farine de millet<sup>233</sup>, les chips de manioc<sup>234</sup>, la farine de manioc<sup>235,236</sup> et le *Gari*<sup>237</sup>. Il existe des recommandations mais il n'existe pas de standard spécifique sur les mycotoxines pour l'igname<sup>238</sup>, le manioc<sup>239-241</sup> et ses produits<sup>235,242,243</sup>.

Tableau 9 : Limites maximales des différentes mycotoxines dans les produits destinés à l'alimentation humaine<sup>227</sup>.

<b>Mycotoxine</b>	<b>Limite maximale (µg/kg)</b>	<b>Toxicologie</b>	<b>Produits</b>
Aflatoxines totales	10-15	Dose ingérée à des niveaux aussi bas que possible	Amandes, noix du Brésil, noisettes, arachides, pistaches, figues sèches
Aflatoxines M1	0,5		Lait
DON et dérivés acétylés	200 – 2000	0,001 mg/kg pc ou 1 µg/kg pc (PMTDI)	Aliments à base de céréales pour nourrissons, farine, semoule et autres dérivés du blé, de l'orge et du maïs, céréales en grains destinés à être transformés
Fumonisines (B1 + B2)	2000 - 4000	0,002 mg/kg pc ou 2 µg/kg pc (PMTDI)	Maïs en grains brut, farine et semoule de maïs
OTA	5	0,0001 mg/kg pc ou 10 µg/kg pc (PTWI)	Blé, orge et seigle (produit entier)
Patuline	50	0,0004 mg/kg pc ou 40 µg/kg pc (PMTDI)	Jus de pomme

Un grand nombre de pays d'Afrique a choisi d'adopter les réglementations européennes fixées dans le Codex Alimentarius et par la Commission de Régulation pour l'export de produits alimentaires. C'est le cas au Nigéria cependant les seules limites de mycotoxines règlementées dans le pays concernent les aflatoxines, les fumonisines<sup>244</sup>, la patuline<sup>245</sup> et il n'existe pas de lois encadrant la teneur en trichothécènes.

En 2012, un consortium nommé PACA (Partnership for Aflatoxin Control in Africa) a été créé par les différents gouvernements africains et les principaux acteurs du domaine agricole en Afrique. Ce comité a pour but de coordonner la diminution de l'exposition aux aflatoxines et la gestion des risques sur les domaines de la santé, de l'agriculture et de l'environnement en Afrique. Il existe 3 niveaux de coordination<sup>246</sup> :

- Coordonner les efforts à l'échelle nationale, régionale et continentale
- En impliquant les effets des aflatoxines dans tous les secteurs de l'agriculture, de la sécurité alimentaire, du commerce et de la santé
- Intégrer les politiques, renforcer les capacités de lutte contre les aflatoxines et les mesures pré et post-récolte ainsi que les normes et les réglementations.

De plus, en 2014 a été lancé un projet nommé « Total Diet Study for sub-Saharan Africa » au Nigéria, Cameroun, Mali et Bénin qui a pour but de renseigner les contaminants (mycotoxines, pesticides, métaux lourds...) présents dans l'alimentation. Cette étude s'est terminée en 2018 et a permis de créer une base de données de contaminants alimentaires qui pourra être utilisée pour développer des réglementations sur la sécurité alimentaire dans la région<sup>247</sup> et pour les étendre à toute l'Afrique<sup>248</sup>. Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'un article dans le journal *The Lancet Planet Health* en 2020<sup>249</sup>.

## 4. Les conséquences de la présence des mycotoxines sur la santé des populations en Afrique de l'Ouest

Les réglementations strictes qui ont été établies par un grand nombre de pays développés, interdisent ou limitent l'import de certains produits contaminés par les mycotoxines et rend difficile l'accès aux marchés internationaux pour ces produits. D'un côté, ses règles permettent de diminuer l'exposition aux contaminants toxigènes mais condamnent les pays producteurs à garder les marchandises et à les vendre à leur population qui a donc un risque très élevé d'exposition aux toxines en plus d'être exposée à la malnutrition, aux diverses infections virales, bactériennes et parasitaire ainsi qu'à d'autres maladies<sup>250</sup>. Les intoxications par les mycotoxines surviennent quand les conditions sociales et économiques sont telles que la population doit se nourrir des denrées disponibles pour survivre sans regarder la qualité de celles-ci. Bien souvent, celles-ci surviennent dans les communautés où l'agriculture de subsistance est la principale source d'alimentation et auxquelles les réglementations d'exposition aux mycotoxines ne peuvent pas s'appliquer ou n'existent pas<sup>251</sup>.

Cette dernière partie sera dédiée uniquement aux impacts les plus renseignés des mycotoxines sur la santé humaine en Afrique de l'Ouest. Nous évoquerons donc le rôle des aflatoxines dans la malnutrition, le retard de croissance mais aussi le cancer du foie et l'infertilité. Puis, nous aborderons les effets de l'OTA sur certaines formes de néphropathies et les mycotoxines potentiellement impliquées dans les cancers prédominants en Afrique de l'Ouest.

### a) Exposition aux aflatoxines et impact sur la santé humaine

Le taux d'exposition aux aflatoxines est extrêmement élevé en Afrique de l'Ouest. En effet, plus de 99% de la population est positive pour une exposition à long terme aux aflatoxines dans certaines régions<sup>252</sup>. L'AFB1 est l'aflatoxine la plus toxique, elle possède des propriétés cancérogènes, mutagènes, immunotoxiques, hépatotoxiques et tératogènes. Elle est classée dans le groupe 1 par l'IARC, c'est-à-dire agent cancérogène avéré<sup>15,16</sup>. Les aflatoxines ciblent principalement le foie mais peuvent toucher les reins, le pancréas, la vésicule biliaire, les poumons et l'intestin<sup>12</sup>.

Leur toxicité est variable d'une espèce animale à l'autre en fonction de l'âge, du sexe, de l'état physiologique du foie<sup>253</sup>, d'éventuelles co-infections (HBV, VIH...), de l'apport en toxines, du polymorphisme de la Glutathion-S-Transferase et de son taux d'expression<sup>12</sup>. Une intoxication par des aflatoxines est appelée aflatoxicose. Les principaux effets des aflatoxicoses sont énumérés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Effets de l'exposition aiguë ou chronique aux aflatoxines chez l'Homme<sup>6</sup>.

Exposition aiguë	Exposition chronique
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hépatite aiguë, ictère</li> <li>- Vomissements</li> <li>- Convulsions</li> <li>- Coma</li> <li>- Mort</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinome hépatocellulaire</li> <li>- Altération de la croissance</li> <li>- Immunosuppression</li> </ul>

L'AFB1 est absorbée au niveau du duodénum, elle est ensuite fixée aux protéines plasmatiques et plus particulièrement à l'albumine pour former des adduits AFB1-Alb. Elle est distribuée au niveau du foie par la veine porte et diffuse de manière passive à travers les membranes cellulaires vers les hépatocytes. S'en suit, une étape de métabolisation hépatique qui se déroule en 2 phases. Il y a une première étape de biotransformation par les cytochromes P450 et notamment par le CYP1A2 ou (CYP3A7 chez le fœtus<sup>254</sup>) qui hydroxyle l'AFB1 pour donner l'AFM1 qui sera notamment retrouvée dans le lait. L'époxydation de l'AFB1 donne l'AFB1-8,9-époxyde (AFBO) grâce aux CYP1A2 et 3A4. L'AFBO est extrêmement réactif et peut soit former des adduits avec l'ADN ou les protéines<sup>255</sup> et donc exercer des propriétés génotoxiques et cancérigènes ou entrer dans la phase II du métabolisme<sup>12</sup>. Cette seconde phase est une phase de glucurono-conjugaison par la glutathion S-transférase (GST) qui permet la détoxification de ce composé dans les voies biliaires. L'AFB1 n'est pas directement toxique, c'est le produit de son métabolisme, l'AFBO qui l'est. L'élimination est principalement biliaire, elle se fait par liaison au glutathion ou à l'acide glucuronique. Les composés glucuronoconjugués formés peuvent être excrétés dans les urines sous forme inchangée ou métabolisée<sup>6,251,256</sup>. L'AFB1 peut rester fixée aux protéines hépatiques plusieurs jours après ingestion et ainsi augmenter le temps d'exposition des organes à cette toxine.

## 1. Les aflatoxines et la malnutrition

La malnutrition est un terme qui regroupe : la dénutrition, les carences en vitamines et/ou minéraux, le surpoids, l'obésité mais aussi les maladies non transmissibles liées à l'alimentation. La dénutrition intervient dans 45% des décès chez les enfants de moins de 5 ans surtout dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. La dénutrition comprend l'émaciation (faible rapport poids/taille), le retard de croissance (faible rapport taille/âge) et l'insuffisance pondérale (faible rapport poids/âge)<sup>257</sup>.

Il a été mis en évidence une corrélation entre l'exposition aux aflatoxines et la malnutrition sévère ainsi que des interférences avec l'absorption de nutriments<sup>258</sup>. Le mécanisme d'action des aflatoxines sur la diminution de l'absorption des nutriments n'est pas encore clarifié. Des études sur des poulets ont montré qu'une diminution des concentrations sériques en 25-hydroxy vitamine D, en 1,25-dihydroxy vitamine D et en calcium ainsi que l'altération des fonctions rénales et du métabolisme parathyroïdien pourraient être impliqués<sup>259</sup>.

Des études *in vitro* sur des lignées cellulaires d'ostéosarcomes humains ont montré que l'exposition à l'AFB1 affecte l'expression du récepteur à la vitamine D (RVD) et le métabolisme de celle-ci, ce qui augmente le risque de rachitisme dans la population. De plus, le RVD présente un polymorphisme important, certaines formes du récepteur peuvent présenter une susceptibilité à l'AFB1. Il a une formation importante d'adduits AFB1-ADN, ce qui bloque la réplication de l'ADN et la transcription du gène du récepteur entraînant ainsi une diminution de l'expression de celui-ci. La structure de la vitamine D et celle de l'AFB1 sont partiellement superposables ce qui explique les interactions possibles entre l'AFB1 et le RVD. Cette modulation du RVD ainsi que la modulation de la voie de signalisation de l'IGF-2 (Insuline-like Growth Factor) laisse penser que l'AFB1 pourrait agir comme inducteur dans certains mécanismes provoquant la malnutrition<sup>260,261</sup>. Il se pourrait que par leur effet immunosuppresseur les aflatoxines entraînent la diminution de la capacité de phagocytose, la diminution de la production et de la sécrétion de cytokines (IL-1, IL-6 et TNF- $\alpha$ ) par les macrophages mais aussi la diminution de la prolifération lymphocytaire et l'inhibition de l'activité des cellules Natural Killer<sup>6,14</sup>. Cette fragilité face aux infections pourrait, surtout au moment du sevrage de l'enfant, affecter l'intégrité du tube digestif<sup>262</sup>. Des défauts de perméabilité membranaire ainsi que des modifications des cellules de l'intestin associés à une inflammation et une diminution de l'absorption intestinale ont été rapportés .

Il se pourrait que l'exposition fréquente aux agents infectieux et aux mycotoxines présents dans les aliments entraînent des altérations des fonctions de l'intestin provoquant ainsi un défaut d'absorption des nutriments<sup>263</sup>. En effet, les aflatoxines pourraient être toxiques vis-à-vis des protéines composant les jonctions serrées<sup>264</sup> permettant la perméabilité de l'épithélium ou sur les protéines intervenant dans l'absorption des nutriments<sup>265</sup>.

Chez le rat, il a été observé des perturbations de la distribution des ions métalliques : il a eu une diminution de la concentration en zinc dans les testicules et une augmentation de celle-ci dans les reins et le cerveau ; une augmentation de la concentration en cuivre dans les reins, une augmentation du manganèse dans les reins, le cerveau et les testicules et une diminution du fer dans ces trois organes<sup>266</sup>.

Une étude dans la population ghanéenne a mis en évidence la diminution des concentrations sériques en vitamine A et E chez les personnes avec des taux élevés de complexes AFB1-Albumine<sup>258</sup>. Les aflatoxines pourraient induire des lésions intestinales similaires à celles retrouvées dans des pathologies inflammatoires de l'intestin chez des patients avec des prédispositions génétiques. Ces altérations de la structure de l'épithélium intestinal entraîneraient une diminution de l'absorption des nutriments et expliqueraient le rôle de l'AFB1 dans la malnutrition<sup>263,267</sup>. Des défauts de perméabilité membranaire ainsi que des modifications des cellules de l'intestin associés à une inflammation et une diminution de l'absorption intestinale ont été rapportés. Il se pourrait que l'exposition fréquente aux agents infectieux et aux mycotoxines présents dans les aliments entraînent des altérations des fonctions de l'intestin provoquant ainsi un défaut d'absorption des nutriments contribuant ainsi à la dénutrition chez les enfants exposés<sup>263</sup>.

Il semblerait également que la malnutrition, le jeune âge, le déficit en certaines vitamines et métaux augmentent la susceptibilité aux intoxications par des aflatoxines<sup>268</sup>. La figure 54 illustre les différentes voies d'implications connues de l'AFB1 dans la pathogénèse de la dénutrition.

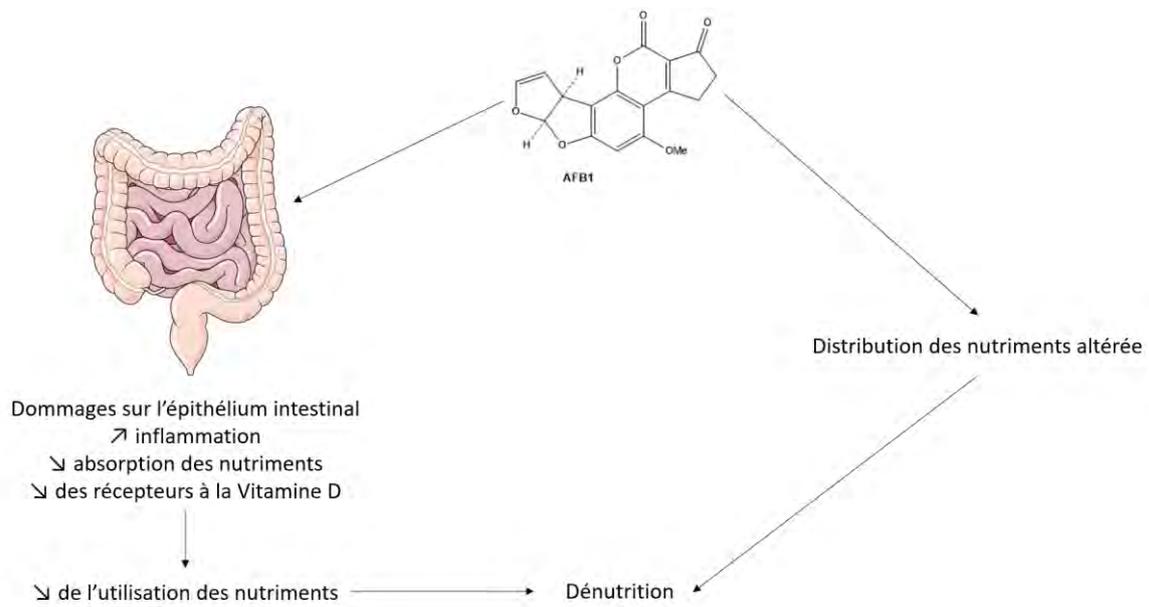


Figure 54: Mécanisme d'action de l'AFB1 dans la dénutrition d'après Rushing et Selim, 2019<sup>12</sup>.

Il a été mis en évidence que l'aflatoxine est retrouvée à de plus fortes concentrations chez les enfants atteints de Kwashiorkor que chez les enfants atteints de marasme nutritionnel ou chez les enfants sains<sup>269-271</sup>. Le Kwashiorkor est une maladie caractérisée par des œdèmes au niveau des joues et des pieds, un retard de croissance, un amaigrissement ainsi qu'une hépatomégalie dû à une stéatose hépatique. Cette maladie survient surtout chez les enfants de 1 à 3 ans et est souvent précipitée par une maladie infectieuse. Il peut y avoir des troubles du comportement, le plus souvent de l'apathie et de l'irritabilité, ainsi que des altérations de la peau (dermatose écaillée), des diarrhées et une anémie<sup>272</sup>. Cette maladie a été décrite pour la première fois par le Dr. Cicely Williams en 1933, où elle a mis en évidence la relation entre le Kwashiorkor et la consommation de maïs chez des enfants au Ghana<sup>273</sup>. C'est une forme grave de malnutrition protéino-énergétique (MPE)<sup>274</sup>, elle serait due à une consommation très faible de protéines et élevée de glucides chez les enfants pouvant entraîner une mort prématurée<sup>275</sup>. Cette maladie est retrouvée dans un grand nombre de pays d'Afrique mais également en Asie ainsi qu'en Amérique Centrale et en Amérique du Sud. L'étiologie de cette maladie est mal connue. Elle pourrait être causée par une carence en protéine mais de multiples autres facteurs entreraient en cause. C'est une maladie « tropicale » se limitant aux pays chauds et humides. Elle est saisonnière, avec une incidence plus forte durant la saison des pluies. Le kwashiorkor est corrélé avec la consommation de féculents dans de nombreux pays mais peut survenir chez des enfants nourris exclusivement au sein.

Cette maladie survient souvent au moment du sevrage des enfants lorsqu'ils passent de la consommation de lait riche en protéine à la consommation de bouillies riches en sucre et pauvre en protéines<sup>276</sup>. Des études suggèrent l'implication des mycotoxines et plus particulièrement de l'aflatoxine B1 dans cette maladie<sup>277,278</sup>. Il existe une forte corrélation entre la distribution des cas de Kwashiorkor et la distribution des aflatoxines dans le monde. De plus, il y a également une forte ressemblance entre les effets des aflatoxines obtenus dans des études animales et les dérèglements biologiques observés dans les cas de Kwashiorkor<sup>276</sup>. Des études réalisées au Nigeria et au Ghana ont permis de mettre en évidence la présence de taux élevés d'aflatoxines dans les poumons<sup>279</sup>, les reins<sup>280</sup>, le foie<sup>277,281</sup> ou encore dans le cerveau<sup>282</sup> d'enfants décédés de Kwashiorkor et ont montrés l'accumulation de ces molécules dans ces tissus.

Cependant, Abdallah *et al.* ont souligné que les aflatoxines retrouvées pouvaient être dûe à un métabolisme moins efficace des aflatoxines chez les enfants atteints de Kwashiorkor à cause de leur condition<sup>283</sup>. Dans leur review, Soriano *et al.* ont montré que le Kwashiorkor est une maladie multifactorielle et qu'elle survient chez des enfants sevrés consommant de faibles quantités de protéines et des quantités élevées de glucides, ce qui coïncide avec la composition des aliments autochtones de ces pays comme l'igname ou le manioc. Les champignons aflatoxigéniques sont retrouvés sur ce type de matrice riche en glucides mais d'autres champignons produisant d'autres mycotoxines comme l'ochratoxine A ou la fumonisine B1 peuvent y pousser<sup>275</sup>. En effet, il a été mis en avant que l'AFB1 et l'OTA étaient produites ensemble, cette dernière pourrait jouer un rôle important dans le développement du syndrome de Kawshiorkor chez les enfants d'Afrique de l'Ouest<sup>284</sup>.

Des aflatoxines ont été retrouvées dans plus de 30% des cas dans des échantillons de lait maternel provenant du Soudan, du Ghana, du Nigeria, de Sierra Leone<sup>174</sup> et du Kenya, le plus souvent sous forme d'AFM1 (non-toxique) mais aussi sous forme d'AFB1<sup>285,286</sup>. D'autres études menées en Afrique, ont révélées la présence de concentrations importantes d'aflatoxines dans le sérum maternel mais aussi dans le sang du cordon ombilical. Ces taux font parties des taux d'aflatoxine les plus élevés jamais retrouvés dans les tissus/fluides humains et prouvent le passage transplacentaire des aflatoxines<sup>276,284-286</sup>.

Les concentrations en aflatoxines sont supérieures dans le sang du cordon comparées à celles retrouvées dans le sang maternel, ce qui suggère que les aflatoxines s'accumulent dans la circulation foeto-placentaire car le foie du fœtus est immature ou bien parce le métabolisme n'est pas le même que chez l'adulte. De plus, le fœtus doit excréter les aflatoxines auxquelles il est exposé dans le liquide amniotique<sup>287</sup> ou elles seront sûrement réabsorbées provoquant ainsi une exposition prolongée<sup>285</sup>. Des aflatoxines sont également retrouvées dans le lait maternel en quantité égale ou supérieur à celles considérées comme réglementaire dans les laits d'origine animale destinée à la consommation humaine<sup>285,286,288</sup>. D'après une étude menée en Gambie, le taux d'adduits AFB1-Albumine circulants dans le sang maternel est un prédicteur fort de la taille et de la prise de poids de l'enfant, avec un gain faible chez les nouveau-nés les plus exposés. L'AFB1 pourrait être bioactivée par le CYP3A7 chez le fœtus et exposer ainsi l'enfant à la forme la plus toxique des aflatoxines, l'AFBO<sup>254,289,290</sup>.

L'exposition aux aflatoxines commencerait donc *in utero* via l'alimentation de la mère, par l'allaitement et lors de la période de sevrage et continuerait tout au long de la vie de l'enfant.

L'exposition prénatale aux aflatoxines entraîne des lésions au niveau du système thymo-lymphatique chez les porcelets exposés, causant une immunosuppression et les prédisposant ainsi à des infections. Cette immunosuppression induite par les aflatoxines pourrait expliquer pourquoi les nourrissons africains sont plus susceptibles de contracter le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et pourquoi celui-ci se développe plus rapidement que chez d'autres nourrissons<sup>276</sup>.

## 2. Les aflatoxines et le retard de croissance

Le retard de croissance est un problème de santé publique dans le monde entier mais particulièrement dans les pays en voie de développement où elle entraîne une augmentation de la morbidité et mortalité infantile. Il a été démontré que l'exposition périnatale à de forts taux d'AFB1 était associée à des retards de croissance. En effet, l'exposition à l'AFB1 a été identifiée comme l'un des principaux facteurs du retard de croissance en Afrique de l'Ouest, celle-ci survient *in utero* et jusqu'au sevrage de l'enfant<sup>252,291,292</sup>. Cependant, le mécanisme d'action qui expliquerait l'effet des aflatoxines sur le retard de croissance n'est pas bien défini.

Le mécanisme d'action de l'AFB1 sur le retard de croissance n'est pas élucidé. Il se pourrait que cet effet soit dû à la capacité de l'AFB1 d'inhiber la synthèse de protéines en perturbant la synthèse des ARN<sup>293</sup>. Une autre étude a mis en évidence des lésions hépatiques ainsi qu'une résistance à la GH (Growth Hormone) par diminution de l'ARNm de l'IGF1 (Insulin-like Growth Factor) et diminution de l'expression des récepteurs à la GH<sup>294</sup>. *In vitro*, le traitement par AFB1 entraîne une diminution significative de l'expression du gène et de la production d'IGF dans les cellules de foie HHL-16. Les enfants ayant un niveau plus élevé d'adduits AFB1-Albumine présentaient également des taux de protéine IGF plus faible. Ces données suggèrent que l'AFB1 pourrait contribuer à un retard de croissance<sup>295</sup>. La diminution de la réponse immunitaire causée par l'exposition aux aflatoxines entraîne une augmentation de la fréquence des infections<sup>6,14</sup> provoquant une altération des fonctions de la barrière intestinale<sup>262</sup>. L'intestin n'assurant plus son rôle d'absorption des nutriments, il favorise le retard de croissance chez les enfants exposés<sup>263</sup> (Fig.55).

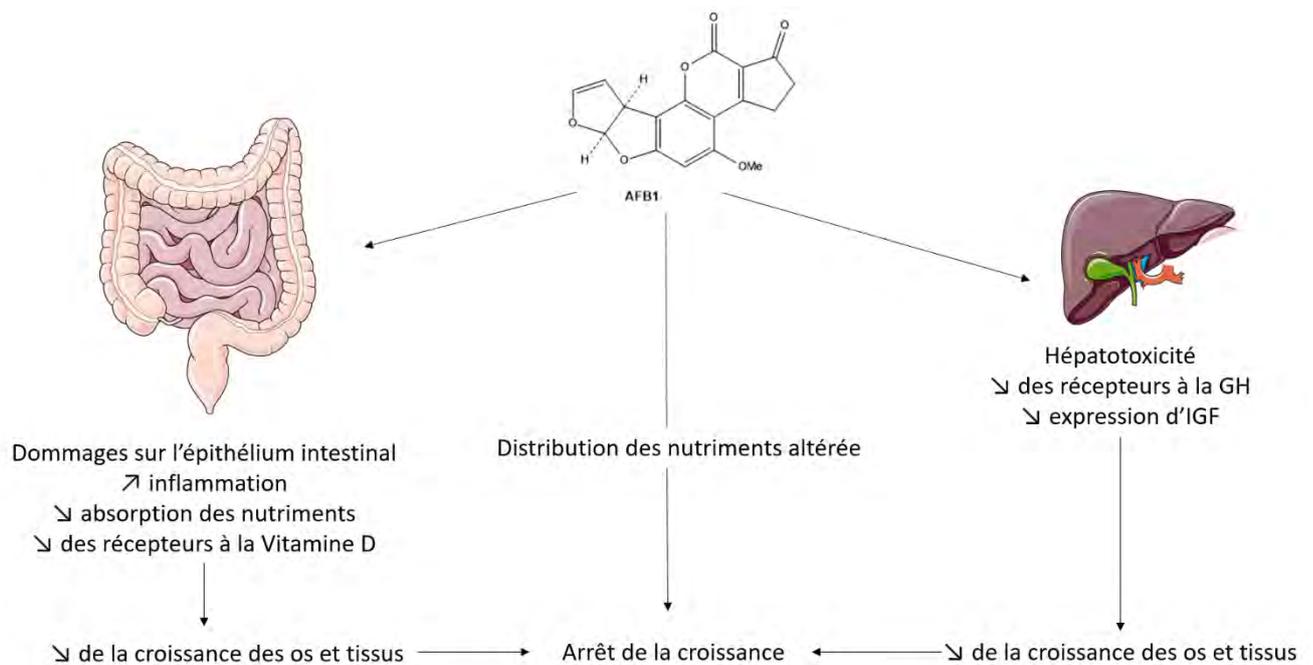


Figure 55: Mécanisme de l'AFB1 sur le retard de croissance d'après Rushing et Selim, 2019<sup>12</sup>.

Des études menées en Gambie mais aussi au Togo et au Bénin, ont montrées que l'exposition *in utero* aux aflatoxines entraînait un retard de croissance pondérale et staturale chez les nouveau-nés fortement exposés<sup>252,263,289,291,292,296</sup>. La présence d'AFB1 dans les fluides corporels des enfants est un facteur de risque de retard de croissance<sup>297</sup>. Cela a pu être mis en évidence chez des enfants Sierra-léonais pour lesquels a été observé une fréquence élevée d'AFB1 mais aussi des concentrations très élevées<sup>298</sup>.

D'autres études réalisées sur des enfants en Gambie par Lunn *et al.* associent le retard de croissance de ces enfants avec une atrophie partielle des villosités qui réduit l'absorption du lactose et probablement d'autres nutriments. Cette barrière intestinale alors endommagée permet le passage de macromolécules comme les mycotoxines dans la muqueuse puis dans le sang déclenchant des mécanismes immunitaires et inflammatoire au niveau locale et systémique<sup>299-303</sup>.

Pour résumer, le retard de croissance chez les enfants d'Afrique de l'Ouest se manifeste lors du sevrage au lait maternel et par l'introduction de nourriture solide contaminée par des aflatoxines. Le mécanisme d'action de l'AFB1 sur le retard de croissance reste à élucider mais il se pourrait qu'il fasse intervenir une diminution de l'intégrité de la muqueuse intestinale par une altération de la fonction de barrière soit par la toxicité de l'AFB1 sur les cellules épithéliales soit par le biais de son potentiel immunosuppresseur<sup>263</sup>.

### 3. Les aflatoxines et le cancer du foie

L'aflatoxine B1 est un agent cancérigène avéré<sup>15,16</sup>. En effet, celle-ci conduit au développement de cancers primitifs du foie (CPF) et plus particulièrement à des carcinomes hépatocellulaires (CHC) chez toutes les espèces exposées et chez l'Homme surtout dans les zones tropicales et sub-tropicales<sup>304</sup>. Le CHC représentent 90% des cas de CPF. Les facteurs de risques de cette maladie sont bien identifiés et l'on peut compter parmi eux les infections par le virus de l'hépatite B ou C (VHB ou VHC), la consommation d'alcool ou encore l'ingestion d'aflatoxine B1<sup>305</sup>. L'exposition chronique *in utero* aux aflatoxines pourrait contribuer à l'apparition exceptionnellement précoce de CHC dans les populations d'Afrique de l'Ouest<sup>306</sup>. En effet, Le cancer du foie est le 3<sup>ème</sup> cancer le plus meurtrier dans le monde avec 830 000 morts en 2020<sup>307</sup>. Son incidence est 2 à 10 fois supérieure dans les pays en voie de développement que dans les pays développés<sup>250</sup>. Cette incidence varie en fonction des pays mais elle est plus élevée dans les pays comme la Chine, les Philippines, la Thaïlande et beaucoup de pays d'Afrique<sup>8</sup>. Le cancer du foie peut se manifester par la présence d'une masse au niveau du côté droit de l'abdomen, par des symptômes digestifs (perte d'appétit, nausées...), un ictère, une ascite ou encore de la confusion et des tremblements qui signent une cirrhose avancée<sup>308</sup>. Dans ces pays, on remarque la présence de deux facteurs de risques majeurs : les infections par les virus VHB ou VHC et l'exposition chronique aux aflatoxines<sup>12</sup>. De plus, l'effet synergique de la consommation d'aflatoxines et de l'infection à VHB ou C sur

la carcinogénèse hépatocellulaire a été mis en avant<sup>309</sup>. Cependant, le risque de développer un CHC à cause de l'exposition aux aflatoxines est difficile à déterminer dans des populations où l'infection à VHB est endémique<sup>251</sup>.

L'AFB1 est métabolisée dans le foie en AFBO, un métabolite encore plus toxique. Il inhibe la biosynthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines par formation d'adduits, ce mécanisme est la principale cause de ses effets hépatotoxique, carcinogénique et mutagénique<sup>253</sup>. L'AFBO est hautement réactif et va réagir avec les amines des protéines et des acides nucléiques. Il formera des adduits covalents avec l'ADN au niveau de l'azote en position 7 des guanines<sup>255</sup>. Ces adduits avec l'ADN entraînent la mutation d'une guanine en une thymine (G→T) dans le codon 249 du gène suppresseur de tumeur p53 et l'oncogène *ras* menant au développement d'un CHC<sup>310-313</sup>. Dans les régions avec une forte exposition aux aflatoxines, jusqu'à 50% des tumeurs du foie présentent la mutation 249<sup>ser</sup>. Dans les régions avec des expositions plus faibles aux aflatoxines, la prévalence de cette mutation est inférieure à 1%<sup>314</sup>. De plus, le VHB seul ne peut pas aboutir à cette mutation-là<sup>251</sup>. L'AFB1 pourrait être responsable de cirrhoses du foie au même titre que le VHB comme le montre une étude réalisée en Gambie<sup>315</sup>. Une étude *in vitro* a permis de confirmer l'hypothèse selon laquelle l'induction de recombinaisons mitotiques ferait partie du mécanisme d'action de la carcinogénèse hépatique de l'AFB1<sup>316</sup>.

Certaines études menées en Afrique ont montrés que les régions avec un fort taux d'incidence de CHC étaient également des régions avec un fort taux de contamination alimentaire en aflatoxines<sup>317,318</sup>. En Gambie, la mutation sur le codon 249 a été détectée dans l'ADN retrouvé dans le sérum de patients atteints de CHC, ceci montre que la mutation de p53 peut être un biomarqueur précoce de l'exposition à l'AFB1 et du CHC<sup>319,320</sup>.

Dans sa review Montesano résume les études menées ainsi : Il y a un niveau élevé et une forte prévalence d'exposition aux mycotoxines en Afrique de l'Ouest, au Mozambique et dans certaines régions de la Chine. Une forte prévalence de la mutation 249<sup>ser</sup> sur le gène p53 est retrouvée dans ces mêmes pays. Les CHC de patients provenant de pays où l'exposition aux aflatoxines est faible ne présentent pas la mutation 249<sup>ser</sup> sur le gène p53 mais différentes mutations de p53 indiquant des étiologies différentes<sup>321</sup>. L'effet cancérigène de l'AFB1 pourrait également être dû à la production d'espèce réactives de l'oxygène causant des dommages oxydatifs dans les cellules et par l'activation de la lipide peroxydase inhibant la réparation de l'ADN<sup>322</sup> (Fig.56).

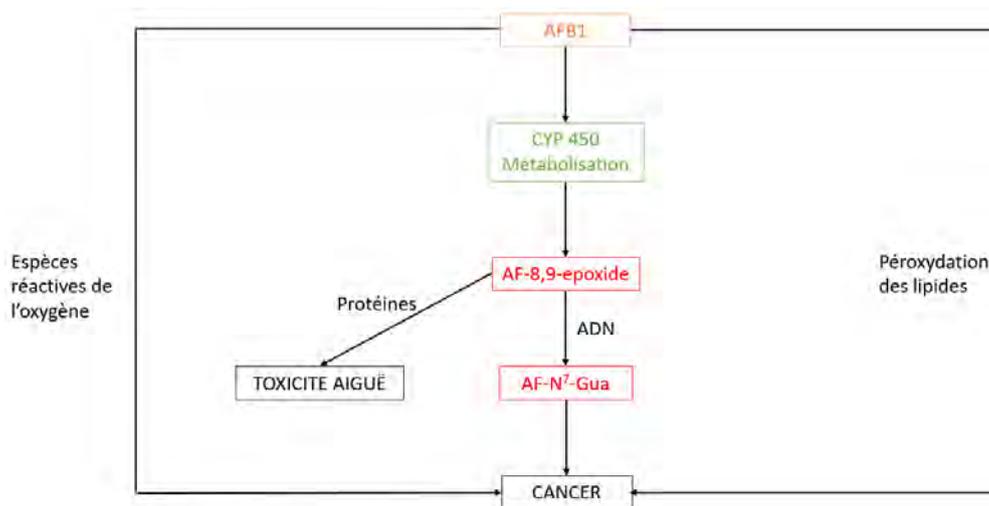


Figure 56: Mécanisme d'action de l'AFB1 dans la cancérogénèse<sup>322</sup>.

L'exposition fœtale à l'AFB1 contribue à la prévalence élevée du CHC en Afrique de l'Ouest mais expliquerait également la susceptibilité aux maladies infectieuses comme l'hépatite B ou le paludisme dans ses populations. En effet, comme vu précédemment, la présence d'adduits d'AFB1-ADN dans le sang du cordon et dans le sang maternel suggèrent le passage de la toxine dans la circulation fœtal, exposant ainsi le foie fœtal à l'AFB1 hépatotoxique. Ceci pourrait donc participer à l'apparition précoce du CHC dans les populations d'Afrique de l'Ouest<sup>306</sup>.

#### 4. Les aflatoxines et la jaunisse néonatale

Une étude réalisée au Nigeria a montrée qu'un défaut en Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) et/ou la présence d'aflatoxines dans le sérum des nouveau-nés étaient des facteurs de risque de la jaunisse du nouveau-né<sup>323</sup>. En effet, une autre étude a montré la présence d'aflatoxines dans le sang du cordon ombilical des enfants atteints de jaunisse<sup>324</sup>. Cependant, la relation de cause à effet n'a pas été établie mais l'action hépatotoxique de l'AFB1 pourrait être une étiologie.

#### 5. Les aflatoxines et l'infertilité

La fécondité humaine mondiale est en déclin que ce soit dans les pays développés comme dans les pays en voie de développement. Ce phénomène est bien marqué en Asie du Sud et dans les pays d'Afrique Sub-saharienne<sup>325</sup>. En Afrique, une « région de la stérilité » a été localisée, c'est une région avec une forte prévalence d'infertilité<sup>326</sup>. Celle-ci peut varier entre 20-35%<sup>327</sup>. La « région de stérilité » s'étend de l'Afrique de l'Ouest en passant par l'Afrique Centrale, jusqu'à l'Afrique de l'Est.

Cette diminution de la fertilité a été attribuée à la présence de nombreux facteurs comme les perturbateurs endocriniens dans lesquels nous pouvons compter les pesticides et les mycotoxines<sup>328,329</sup>. La qualité du sperme, l'homéostasie hormonale et la qualité des ovocytes sont les principaux facteurs impactant la fécondité. Une modification de ces paramètres entraîne donc une augmentation de la stérilité.

*In vitro*, l'AFB1 affecte l'expression de l'aromatase et une exposition chronique peut entraîner des perturbations endocriniennes dans les cellules placentaires<sup>330</sup>. L'AFB1 affecte également les enzymes de synthèse, de métabolisation et de conjugaison des hormones stéroïdiennes et module les niveaux d'expressions des protéines de transport dans des modèles *in vitro*. Ces mécanismes peuvent impacter l'homéostasie hormonale<sup>331</sup>.

Pour étayer l'hypothèse de l'implication de l'exposition à l'AFB1 dans les cas d'infertilité, les chercheurs ont réalisé une étude *in vivo* sur des rats. Ils les ont exposés à de l'AFB1 par l'alimentation pendant 14 jours et ont pu observer des effets délétères sur les spermatozoïdes comparables aux anomalies retrouvées chez les hommes infertiles exposés aux aflatoxines<sup>332</sup>. C'est-à-dire un plus fort pourcentage de spermatozoïdes anormaux. Une étude chez le rat a montré que l'AFB1 inhibait la synthèse de testostérone<sup>333</sup> ce qui diminuait la qualité du sperme (quantité, viabilité, mobilité... des spermatozoïdes)<sup>334</sup>. Comme évoqué précédemment, l'AFB1 est capable de provoquer des dommages de l'ADN par un mécanisme de stress oxydatif. Il se pourrait que les dommages causés sur l'ADN contenu dans les cellules germinales mâle soient à l'origine de la diminution de la fertilité. En effet, cela provoque une mauvaise qualité du sperme, des taux de fécondation faibles, un développement préimplantatoire de l'œuf perturbé, une augmentation des avortements et une incidence élevée de maladies dans la descendance<sup>335</sup>.

Une étude menée au Nigéria a mis en évidence la présence d'AFB1 dans 40% des échantillons de sperme d'hommes infertiles contre 8% dans les échantillons de sperme d'hommes sains. Les hommes stériles avaient un pourcentage plus important de spermatozoïdes anormaux que les hommes sains. Une autre étude a mis en évidence la présence d'AFB1 dans le sperme et dans le sang d'hommes stériles nigériens<sup>328</sup>. Les facteurs endémiques locaux, comme la consommation de produits alimentaires contaminés par les aflatoxines pourraient jouer un rôle important dans l'étiologie de l'infertilité observée au Nigéria<sup>336</sup>.

D'autres causes ont été évoquées comme l'exposition aux métaux lourds, aux pesticides ou aux produits chimiques industriels. En effet, dû au manque de réglementation de ces substances dans les pays en voie de développement, l'exposition est plus élevée et le risque plus fort.

#### b) Expositions à l'ochratoxine A et néphropathies

L'absorption de l'OTA se fait rapidement dans l'estomac. En effet, dans l'estomac le pH est acide, le pKa de l'OTA étant de 7,1, la forme non ionisée est majoritaire dans l'estomac, l'absorption de ce composé est donc favorisée. L'absorption se poursuit au niveau de l'intestin grêle et plus particulièrement au niveau du jéjunum proximal.

La demie vie plasmatique de l'OTA est très longue (environ 35,5 jours chez l'homme) à cause d'une forte fixation aux protéines plasmatiques (albumine principalement). Elle se lie également aux protéines de bas poids moléculaire et passe dans le glomérule rénal où elle sera excrétée<sup>337</sup>. L'OTA est ensuite réabsorbée dans tous les segments du néphron, elle retourne dans le plasma et s'accumule un peu plus dans le sang et au niveau des reins et du foie<sup>6,23</sup>. L'OTA cible préférentiellement les reins, le foie, les muscles squelettiques, les tissus adipeux et le cerveau<sup>337,21,338</sup>.

L'OTA est ensuite métabolisée par des enzymes protéolytiques ainsi que par la flore microbienne en OT $\alpha$  qui est non toxique. Elle peut également être métabolisée en 4-OH-OTA au niveau du foie qui est un métabolite de détoxification partielle ou en OP-OTA qui est la forme ouverte de la lactone de l'OTA, également toxique. L'excrétion de l'OTA se fait majoritairement par voie biliaire et donc par voie fécale. Cependant, une partie de cette OTA est réabsorbée dans l'intestin et redistribuée aux différents tissus<sup>23</sup>. Une petite part est éliminée par voie rénale par sécrétion tubulaire puis réabsorbée et potentiellement accumulée dans les reins<sup>338</sup>. La toxicité de l'OTA est cumulative, en effet, elle a une absorption rapide et une élimination lente, de plus, elle peut être réabsorbée dans le rein ou l'intestin, ce qui entraîne une exposition plus longue de tous les tissus. L'OTA peut également être excrétée dans le lait animal et humain<sup>339-341</sup>.

L'OTA agirait sur les parties post-proximales du néphron, diminuant le débit sanguin rénal, le débit de filtration glomérulaire et augmentant la pression capillaire glomérulaire. Il en résulte un endommagement du glomérule.

En cas d'exposition chronique à l'OTA, celle-ci va provoquer une dégradation des fonctions du tube proximale, c'est-à-dire provoquer une glycosurie, une protéinurie et va s'accumuler au niveau des tubules entraînant ainsi une néphrotoxicité par dysfonctionnement des transporteurs anioniques<sup>6</sup>.

Une potentielle responsabilité de l'OTA dans les dommages retrouvés au niveau de l'ADN est suspectée. En effet, elle inhiberait la synthèse d'ADN, d'ARN et la synthèse protéique ce qui impacterait fortement les protéines à fort turn-over. L'OTA aurait des effets génotoxiques et serait responsable de la formation d'adduits d'ADN dans le rein, le foie et la rate et provoquerait des cassures simple brin sur l'ADN<sup>342,343</sup>. Elle entraîne également des mutations sur l'ADN expliquant ainsi son action mutagène et cancérigène sur le tractus urinaire. L'OTA engendrerait également une augmentation de la production de radicaux libres qui provoqueraient des dommages oxydatifs sur les protéines, lipides et sur l'ADN<sup>344</sup>. L'OTA stimulerait la peroxydation lipidique<sup>345</sup> et pourrait causer la mort cellulaire par apoptose et par nécrose<sup>338</sup>. Le stress oxydatif produit par l'OTA serait responsable de l'effet cytotoxique, génotoxique ainsi que de l'inflammation observée *in vivo et in vitro*<sup>346</sup>. Les mécanismes d'actions de l'OTA précédemment décrits sont schématisés dans la figure 57.

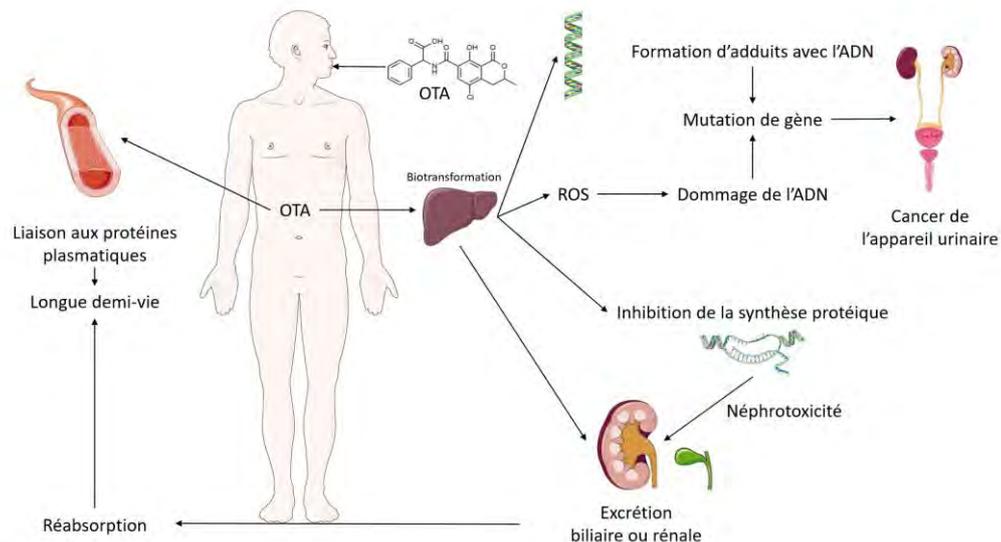


Figure 57 : Mécanisme d'action de l'Ochratoxine A.

L'OTA est un néphrotoxique démontré chez l'animal et suspecté chez l'Homme<sup>6</sup>. Elle est également immunosuppressive<sup>347-349</sup>, tératogène<sup>350</sup>, neurotoxique, génotoxique<sup>351</sup> et cancérigène<sup>342,352</sup> chez l'animal mais il y a encore peu de preuve de sa cancérigénicité chez l'Homme. Elle est classée dans le groupe 2B par l'IARC, c'est-à-dire comme agent cancérigène possible<sup>6,16</sup>.

L'OTA pourrait être un facteur déclenchant de l'autisme et ce, particulièrement chez l'homme par un mécanisme épigénétique<sup>353</sup>. Elle impacterait aussi la coagulation en diminuant le nombre de globules rouges et le taux d'hémoglobine. *In vitro*, après traitement par l'OTA, le temps de coagulation est multiplié par un facteur 6<sup>354</sup>. L'OTA est également neurotoxique et entraînerait des malformations du système nerveux central<sup>21</sup>. Elle serait également tératogène et même abortive à de fortes doses<sup>355</sup>. L'OTA est une molécule hépatotoxique, provoquerait l'apparition de tumeurs hépatocellulaires et serait immunotoxique<sup>356,357</sup>. Elle induirait également une toxicité au niveau de l'œsophage<sup>358</sup>.

L'OTA serait mise en cause dans une pathologie nommée « Néphropathie endémique des Balkans » (NEB). Cette maladie a été reportée pour la première fois entre 1955 et 1957 en Serbie puis en Croatie et en Bosnie-Herzégovine<sup>359</sup>. C'est une maladie tubulo-interstitielle chronique familiale qui évolue de manière insidieuse durant 2 à 10 ans pour provoquer une insuffisance rénale terminale sans hypertension. Elle touche principalement les adultes entre 50-60 ans. Elle serait également responsable de tumeurs bénignes et malignes de l'uretère, des bassinets, de la vessie<sup>6,343,360</sup> et de l'apparition de cancers testiculaires<sup>361</sup>. L'OTA serait également mise en cause dans les néphropathies chroniques interstitielles (NCI) qui surviennent en Tunisie<sup>362</sup>.

Dans les pays d'Afrique de l'Ouest le nombre de néphropathies chroniques augmente constamment et pourrait être lié à l'exposition à des néphrotoxines comme l'OTA<sup>363-365</sup>. En effet, les infections du tractus urinaire, les néphrites glomérulaires ainsi que le syndrome néphrotique paludéen sont des maladies fréquentes dans les zones impaludées d'Afrique et pour lesquelles il y a très peu d'études<sup>366</sup>. La présence d'OTA, un puissant néphrotoxique, dans les produits de consommation de cette région pourrait être une étiologie de ces néphropathies.

Des études ont été réalisées en Sierra Leone et ont mis en avant la présence de mycotoxines comme l'OTA et l'AFB1 dans la nourriture et plus particulièrement dans la nourriture pour enfant<sup>174,198,284,367-369</sup>. Sa présence a été constatée en Côte d'Ivoire dans le millet, le maïs, le riz et les cacahuètes<sup>175</sup> et retrouvée dans les échantillons de sang des habitants du pays<sup>364</sup>. L'OTA a été retrouvée dans le sérum d'enfants de moins de 5 ans venant de Sierra Leone à des taux compris entre 0,4 et 8,2 ng/mL<sup>174</sup>.

De plus, sa présence a été mise en évidence dans des échantillons de sang du cordon ombilical et dans le sang maternel mais aucune corrélation n'a pu être faite<sup>284</sup>. La présence d'OTA dans les urines a été déterminée dans plusieurs études concernant plusieurs pays dont la Sierra Leone<sup>174,370</sup>. L'OTA a été également dosée dans le lait maternel. Le taux d'incidence était élevé, 35/40 échantillons en contenaient entre 0,2 et 337 ng/mL. De plus, dans ces études l'ochratoxine A et les aflatoxines co-occuraient<sup>174,366</sup>. Dans certains cas, les teneurs en OTA et en AFB1 étaient bien supérieures aux limites fixées dans les pays développés pour ces mycotoxines dans le lait de vache<sup>366</sup>.

### c) Les mycotoxines et leurs implications dans les cancers

En Afrique de l'Ouest, les cancers les plus fréquents sont : le cancer de la prostate, le cancer du sein, le cancer du col de l'utérus, les lymphomes et le cancer du foie<sup>371</sup>. Comme nous l'avons vu précédemment, l'exposition à l'AFB1 est un facteur de risque majeur dans le développement du cancer du foie. Bien que les aflatoxines ciblent principalement le foie, elles peuvent toucher également les reins, le pancréas, la vésicule biliaire, les poumons et l'intestin<sup>12</sup>, il serait alors intéressant de se pencher sur l'implication des mycotoxines dans le développement d'autres cancers prédominants dans cette région du monde. Nous pouvons notamment penser à l'OTA qui est potentiellement mise en cause dans la genèse de cancers du rein ou de l'appareil urinaire ou bien les fumonisines qui pourraient être mises en cause dans le cancer de l'œsophage. De plus, sans forcément induire des cancers, certaines mycotoxines immunotoxiques pourraient entraîner une susceptibilité aux infections virales comme le VHB ou VHC responsables de carcinomes hépatocellulaires. Le cancer du col de l'utérus ainsi que le cancer du sein et les autres cancers gynécologiques (cancer de l'utérus, cancer des ovaires) sont des cancers avec une forte prévalence dans les pays d'Afrique de l'Ouest<sup>372</sup>. Une étude menée en Afrique du Nord (Tunisie) a mis en évidence un potentiel rôle de l' $\alpha$ -zéaralanol dans le développement du cancer du sein par son action sur les récepteurs aux œstrogènes<sup>373</sup>. Il se pourrait que le ZEA et ses métabolites puissent également être impliqués dans la genèse de cancers de l'appareil reproducteur humain<sup>134</sup> comme le cancer du col de l'utérus<sup>374</sup>.

## 5. Conclusion et perspectives

Les mycotoxines regroupent une grande variété de molécules ayant des propriétés biologiques très diverses. Nous avons pu entrevoir l'impact de ces contaminants toxigènes sur la santé des populations d'Afrique de l'Ouest bien que les études traitant de ce sujet restent rares. En effet, les mycotoxines pourraient être impliquées dans bien des pathologies de par leurs effets cancérogènes, immunotoxiques, néphrotoxiques,... Il serait alors intéressant de se pencher sur l'étendue des effets des mycotoxines dans les populations les plus à risque, c'est-à-dire, les populations des pays en développement et d'élucider leurs mécanismes d'action seule et lorsqu'elles sont présentes en mélange. L'exposition à ces molécules n'est pas anecdotique, elle est, le plus souvent, chronique à de faible dose. Les aliments peuvent être contaminés par une flore fongique diverse qui pourrait entraîner la production d'une multitude de mycotoxines différentes. Celles-ci se retrouveraient donc en mélange dans les aliments et pourraient exercer des activités toxiques synergiques ou antagonistes. Il n'y a, pour l'instant, que très peu d'études qui s'intéressent aux effets des mycotoxines en mélange.

Bien que les mycotoxines soient un problème de santé publique en Afrique de l'Ouest, il a déjà été montré, auparavant, dans d'autres pays comme au Japon ou dans certains pays de l'ex-URSS, qu'il est possible d'éradiquer certaines mycotoxicoses grâce à l'application de réglementations plus rigoureuses en terme d'hygiène<sup>11</sup>. L'exposition aux mycotoxines en Afrique pourrait être significativement diminuée en établissant de bonnes pratiques agricoles pré et post-récolte, en pratiquant la séparation physique des produits moisissés et des produits "sains", en appliquant des règles strictes sur les conditions de stockage et enfin par la mise en garde et l'éducation de la population sur les dangers des mycotoxines<sup>375</sup>. Vismar *et al.* ont pu mettre en évidence une diminution de la contamination par des fumonisines en respectant les bonnes pratiques agricoles. De plus, la diversification alimentaire pourrait diminuer l'exposition des consommateurs à l'aflatoxine B1 et à la fumonisine B. En effet, le maïs est une denrée souvent infectée par des champignons producteurs de mycotoxines alors que le sorgho ou le millet présentent des taux d'infections limités<sup>376</sup>. Il serait ensuite nécessaire d'établir des réglementations efficaces avec un comité dédié à cette thématique qui limiterait les quantités de mycotoxines dans les denrées alimentaires industrielles mais également celles retrouvées sur les marchés locaux.

Il serait également intéressant d'introduire des moyens de biocontrôle ou des variétés de plantes génétiquement modifiées ce qui permettrait de lutter contre les infections fongiques et les dommages causés par les insectes<sup>377</sup>. Pour faire face à l'exposition croissante aux mycotoxines, il faudrait pallier au manque de laboratoires équipés dans les pays d'Afrique<sup>378</sup>.

## Références

1. Picó, Y. Mycotoxins: Occurrence and Determination. in *Encyclopedia of Food and Health* (eds. Caballero, B., Finglas, P. M. & Toldrá, F.) 35–42 (2016).
2. Keller, N. P. Fungal secondary metabolism: regulation, function and drug discovery. *Nat. Rev. Microbiol.* 17, 167–180 (2019).
3. ANSES. Les mycotoxines. <https://www.anses.fr/fr/content/les-mycotoxines> (2018).
4. Fontaine, P. L'étude sans fin des mycotoxines. *INRAE Institutionnel* <https://www.inrae.fr/actualites/letude-fin-mycotoxines> (2020).
5. Bräse, S. *et al.* *The Chemistry of Mycotoxins*. vol. 97 (Springer Vienna, 2013).
6. AFSSA. *Evaluation des risques liés à la présence de mycotoxines dans les chaînes alimentaires humaine et animale*. <https://www.anses.fr/fr/system/files/RCCP-Ra-Mycotoxines2009.pdf> (2009).
7. Čonková, E., Laciaková, A., Kováč, G. & Seidel, H. Fusarial Toxins and their Role in Animal Diseases. *Vet. J.* 165, 214–220 (2003).
8. Bennett, J. W. & Klich, M. Mycotoxins. *Clin. Microbiol. Rev.* 16, 497–516 (2003).
9. Van der Fels-Klerx, H. j., Liu, C. & Battilani, P. Modelling climate change impacts on mycotoxin contamination. *World Mycotoxin J.* 9, 717–726 (2016).
10. Marroquín-Cardona, A. G., Johnson, N. M., Phillips, T. D. & Hayes, A. W. Mycotoxins in a changing global environment – A review. *Food Chem. Toxicol.* 69, 220–230 (2014).
11. Peraica, M., Radić, B., Lucić, A. & Pavlović, M. Toxic effects of mycotoxins in humans. *Bull. World Health Organ.* 77, 754–766 (1999).
12. Rushing, B. R. & Selim, M. I. Aflatoxin B1: A review on metabolism, toxicity, occurrence in food, occupational exposure, and detoxification methods. *Food Chem. Toxicol.* 124, 81–100 (2019).
13. Richard, J. L. Discovery of Aflatoxins and Significant Historical Features. *Toxin Rev.* 27, 171–201 (2008).
14. Williams, J. H. *et al.* Human aflatoxicosis in developing countries: a review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions. *Am. J. Clin. Nutr.* 80, 1106–1122 (2004).
15. IARC. *Chemical Agents and Related Occupations*. (2012).
16. IARC. List of Classifications – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications> (2021).
17. Kumar, P., Mahato, D. K., Kamle, M., Mohanta, T. K. & Kang, S. G. Aflatoxins: A Global Concern for Food Safety, Human Health and Their Management. *Front. Microbiol.* 7, 2170 (2017).
18. Caceres, I. *et al.* Aflatoxin Biosynthesis and Genetic Regulation: A Review. *Toxins* 12, 150 (2020).

19. Sweeney, M. J. & Dobson, A. D. Molecular biology of mycotoxin biosynthesis. *FEMS Microbiol Lett* 175, 149–163 (1999).
20. Klich, M. A. Environmental and developmental factors influencing aflatoxin production by *Aspergillus flavus* and *Aspergillus parasiticus*. *Mycoscience* 48, 71–80 (2007).
21. El Khoury, A. & Atoui, A. Ochratoxin A: General Overview and Actual Molecular Status. *Toxins* 2, 461–493 (2010).
22. Wang, Y. *et al.* Ochratoxin A Producing Fungi, Biosynthetic Pathway and Regulatory Mechanisms. *Toxins (Basel)* 8, E83 (2016).
23. Ringot, D., Chango, A., Schneider, Y.-J. & Larondelle, Y. Toxicokinetics and toxicodynamics of ochratoxin A, an update. *Chem.-Biol. Interact* 159, 18–46 (2006).
24. Feier, D. & Tofana, M. Ochratoxin A – Toxicological Aspects. *Bulletin UASVM Agriculture* 66, (2009).
25. EFSA. Ochratoxine A dans les aliments : évaluation des risques pour la santé publique. <https://www.efsa.europa.eu/fr/news/ochratoxin-food-public-health-risks-assessed> (2020).
26. Ali, N. Co-occurrence of citrinin and ochratoxin A in rice in Asia and its implications for human health. *J. Sci. Food Agric.* 98, 2055–2059 (2018).
27. Zain, M. E. Impact of mycotoxins on humans and animals. *J. Saudi Chem. Soc* 15, 129–144 (2011).
28. Sydenham, E. W., Thiel, P. G. & Vleggaar, R. Physicochemical Data for Some Selected *Fusarium* Toxin. *J. AOAC Int.* 79, 1365–1380 (1996).
29. Saleh, I. & Goktepe, I. The characteristics, occurrence, and toxicological effects of patulin. *Food Chem. Toxicol.* 129, 301–311 (2019).
30. Wallwey, C. & Li, S.-M. Ergot alkaloids: structure diversity, biosynthetic gene clusters and functional proof of biosynthetic genes. *Nat. Prod. Rep.* 28, 496–510 (2011).
31. de Oliveira Filho, J. W. G. *et al.* A comprehensive review on biological properties of citrinin. *Food Chem. Toxicol.* 110, 130–141 (2017).
32. Frank, H. K. Citrinin. *Z. Ernährungswiss.* 31, 164–177 (1992).
33. Zhang, H. *et al.* A review on citrinin: Its occurrence, risk implications, analytical techniques, biosynthesis, physiochemical properties and control. *Food Res. Int.* 141, 110075 (2021).
34. Raistrick, H., Stickings, C. E. & Thomas, R. Studies in the biochemistry of micro-organisms. 90. Alternariol and alternariol monomethyl ether, metabolic products of *Alternaria tenuis*. *Biochem. J.* 55, 421–433 (1953).
35. Gruber-Dorninger, C., Novak, B., Nagl, V. & Berthiller, F. Emerging Mycotoxins: Beyond Traditionally Determined Food Contaminants. *J. Agric. Food Chem.* 65, 7052–7070 (2017).

36. Magan, N., Cayley, G. R. & Lacey, J. Effect of water activity and temperature on mycotoxin production by *Alternaria alternata* in culture and on wheat grain. *Appl. Environ. Microbiol.* 47, 1113–1117 (1984).
37. Etcheverry, M., Chulze, S., Dalcerro, A., Varsavsky, E. & Magnoli, C. Effect of water activity and temperature on Tenuazonic acid production by *Alternaria alternata* on sunflower seeds. *Mycopathologia* 126, 179–182 (1994).
38. Ostry, V., Toman, J., Grosse, Y. & Malir, F. Cyclopiazonic acid: 50th anniversary of its discovery. *World Mycotoxin J.* 11, 135–148 (2018).
39. Steyn, P. S. & Vleggaar, R. Tremorgenic Mycotoxins. in *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe / Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* (eds. Crews, P. et al.) 1–80 (Springer, 1985).
40. Anthoni, U., Christophersen, C. & Nielsen, P. H. Chapter Two - Cyclotryptophans and Cyclotryptamines. in *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives* (ed. Pelletier, S. W.) vol. 13 163–236 (Pergamon, 1999).
41. Gottschalk, C., Bauer, J. & Meyer, K. Detection of satratoxin g and h in indoor air from a water-damaged building. *Mycopathologia* 166, 103–107 (2008).
42. National Center for Biotechnology Information. Phomopsin A. *PubChem* <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6438581> (2022).
43. Fraeyman, S., Croubels, S., Devreese, M. & Antonissen, G. Emerging *Fusarium* and *Alternaria* Mycotoxins: Occurrence, Toxicity and Toxicokinetics. *Toxins (Basel)* 9, E228 (2017).
44. Streit, E. *et al.* Multi-mycotoxin screening reveals the occurrence of 139 different secondary metabolites in feed and feed ingredients. *Toxins (Basel)* 5, 504–523 (2013).
45. Randazzo, G. *et al.* Proliferin, a new sesterterpene from *Fusarium proliferatum*. *Tetrahedron* 49, 10883–10896 (1993).
46. Nadubinska, M. & Ciamporova, M. Toxicity of *Fusarium* mycotoxins on maize plants. *Mycotoxin Res* 17 Suppl 1, 82–86 (2001).
47. Logrieco, A. *et al.* Fusaproliferin production by *Fusarium subglutinans* and its toxicity to *Artemia salina*, SF-9 insect cells, and IARC/LCL 171 human B lymphocytes. *Appl. Environ. Microbiol.* 62, 3378–3384 (1996).
48. Ritieni, A. *et al.* Teratogenic Effects of Fusaproliferin on Chicken Embryos. *J. Agric. Food Chem.* 45, 3039–3043 (1997).
49. Prosperini, A. *et al.* A Review of the Mycotoxin Enniatin B. *Public Health Front.* 5, 304 (2017).
50. Jestoi, M. Emerging *Fusarium* -Mycotoxins Fusaproliferin, Beauvericin, Enniatins, And Moniliformin—A Review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 48, 21–49 (2008).
51. Olleik, H. *et al.* Comparative Structure–Activity Analysis of the Antimicrobial Activity, Cytotoxicity, and Mechanism of Action of the Fungal Cyclohexadepsipeptides Enniatins and Beauvericin. *Toxins* 11, 514 (2019).

52. Meca, G. *et al.* Antibacterial activity of the enniatin B, produced by *Fusarium tricinctum* in liquid culture, and cytotoxic effects on Caco-2 cells. *Toxicol. Mech. Methods* 21, 503–512 (2011).
53. Meca, G. *et al.* Antifungal effects of the bioactive compounds enniatins A, A1, B, B1. *Toxicon* 56, 480–485 (2010).
54. Pleiss, U. *et al.* Synthesis of a radiolabeled enniatin cyclodepsipeptide [3H-methyl] JES 1798. *JLCRD* 38, 651–659 (1996).
55. Wang, X., Gong, X., Li, P., Lai, D. & Zhou, L. Structural Diversity and Biological Activities of Cyclic Depsipeptides from Fungi. *Molecules* 23, 169 (2018).
56. Hershenhorn, J., Park, S. H., Stierle, A. & Strobel, G. A. *Fusarium avenaceum* as a novel pathogen of spotted knapweed and its phytotoxins, acetamido-butenolide and enniatin B. *Plant Sci.* 86, 155–160 (1992).
57. Ficheux, A. S., Sibiril, Y. & Parent-Massin, D. Effects of beauvericin, enniatin b and moniliformin on human dendritic cells and macrophages: An in vitro study. *Toxicon* 71, 1–10 (2013).
58. Prosperini, A., Juan-García, A., Font, G. & Ruiz, M. J. Reactive oxygen species involvement in apoptosis and mitochondrial damage in Caco-2 cells induced by enniatins A, A1, B and B1. *Toxicol. Lett.* 222, 36–44 (2013).
59. Kalayou, S. *et al.* An investigation of the endocrine disrupting potential of enniatin B using in vitro bioassays. *Toxicol. Lett.* 233, 84–94 (2015).
60. Ivanova, L., Egge-Jacobsen, W. M., Solhaug, A., Thoen, E. & Fæste, C. K. Lysosomes as a Possible Target of Enniatin B-Induced Toxicity in Caco-2 Cells. *Chem. Res. Toxicol.* 25, 1662–1674 (2012).
61. Dornetshuber, R. *et al.* Interactions between ABC-transport proteins and the secondary *Fusarium* metabolites enniatin and beauvericin. *Mol. Nutr. Food Res.* 53, 904–920 (2009).
62. Dornetshuber, R. *et al.* Enniatin Exerts p53-Dependent Cytostatic and p53-Independent Cytotoxic Activities against Human Cancer Cells. *Chem. Res. Toxicol.* 20, 465–473 (2007).
63. Levy, D., Bluzat, A., Seigneuret, M. & Rigaud, J.-L. Alkali cation transport through liposomes by the antimicrobial fusafungine and its constitutive enniatins. *Biochem. Pharmacol.* 50, 2105–2107 (1995).
64. Kroszlák, M. Efficacy and acceptability of fusafungine, a local treatment for both nose and throat infections, in adult patients with upper respiratory tract infections. *Curr. Med. Res. Opin.* 18, 194–200 (2002).
65. German-Fattal, M. Fusafungine, an Antimicrobial with Anti-Inflammatory Properties in Respiratory Tract Infections. *Clin. Drug Investig.* 21, 653–670 (2001).
66. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific Opinion on the risks to human and animal health related to the presence of beauvericin and enniatins in food and feed. *EFSA Journal* 12, 3802 (2014).
67. Kouri, K., Lemmens, M. & Lemmens-Gruber, R. Beauvericin-induced channels in ventricular myocytes and liposomes. *Biochim. Biophys. Acta-Biomembr.* 1609, 203–210 (2003).

68. Castlebury, L. A., Sutherland, J. B., Tanner, L. A., Henderson, A. L. & Cerniglia, C. E. Use of a bioassay to evaluate the toxicity of beauvericin to bacteria. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 15, 119–121 (1999).
69. Calò, L. *et al.* Cytotoxic effects of the mycotoxin beauvericin to human cell lines of myeloid origin. *Pharmacol. Res.* 49, 73–77 (2004).
70. Huang, Y. G., Barl, B. & Ivanochko, G. Selected non-timber forest products with medicinal applications from Jilin Province in China. *Forest communities in the third millennium: linking research, business and policy toward a sustainable non-timber forest product sector.* Davidson-Hunt, I., Duchesne, L. C. and Zasada, J. C., Eds., *Proceedings of meeting October 1-4, 1999, Kenora, Ontario, Canada.* 93–101 (2001).
71. Lee, M. D. *et al.* Microbial fermentation-derived inhibitors of efflux-pump-mediated drug resistance. *Farmaco* 56, 81–85 (2001).
72. Fukuda, T. *et al.* New Beauvericins, Potentiators of Antifungal Miconazole Activity, Produced by *Beauveria* sp. FKI-1366 I. Taxonomy, Fermentation, Isolation and Biological Properties. *J. Antibiot.* 57, 110–116 (2004).
73. Cole, R. J., Kirksey, J. W., Cutler, H. G., Douplik, B. L. & Peckham, J. C. Toxin from *Fusarium moniliforme*: Effects on Plants and Animals. *Science* 179, 1324–1326 (1973).
74. IARC. Fungi producing significant mycotoxins. *IARC Sci. Publ.* 158, 1–30 (2012).
75. Gathercole, P. S., Thiel, P. G. & Hofmeyr, J. H. Inhibition of pyruvate dehydrogenase complex by moniliformin. *Biochem. J.* 233, 719–723 (1986).
76. Kriek, N. P. J., Marasas, W. F. O., Steyn, P. S., Van Rensburg, S. J. & Steyn, M. Toxicity of a moniliformin-producing strain of *fusarium moniliforme* var. *subglutinans* isolated from maize. *Food Cosmet. Toxicol.* 15, 579–587 (1977).
77. Sheik Abdul, N., Nagiah, S. & Chuturgoon, A. A. Fusaric acid induces mitochondrial stress in human hepatocellular carcinoma (HepG2) cells. *Toxicon* 119, 336–344 (2016).
78. Velasco, M., Gilbert, C. A., Rutledge, C. O. & McNay, J. L. Antihypertensive effect of a dopamine beta hydroxylase inhibitor, bupicomide: a comparison with hydralazine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 18, 145–153 (1975).
79. Hidaka, H., Nagatsu, T., Takeya, K., Takeuchi, T. & Suda, H. Fusaric acid, a hypotensive agent produced by fungi. *J. Antibiot.* 22, 228–230 (1969).
80. Wang, Y. Z. & Miller, J. D. Effects of *Fusarium graminearum* Metabolites on Wheat Tissue in Relation to *Fusarium* Head Blight Resistance. *J. Phytopathol.* 122, 118–125 (1988).
81. Strongman, D. B., Miller, J. D., Calhoun, L., Findlay, J. A. & Whitney, N. J. The Biochemical Basis for Interference Competition among Some Lignicolous Marine Fungi. *Bot. Mar.* 30, 21–26 (1987).
82. Vesonder, R. F., Gasdorf, H. & Peterson, R. E. Comparison of the cytotoxicities of *Fusarium* metabolites and *Alternaria* metabolite AAL-toxin to cultured mammalian cell lines. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 24, 473–477 (1993).

83. Liu, J.-B. *et al.* Toxic effects of *Fusarium* mycotoxin butenolide on rat myocardium and primary culture of cardiac myocytes. *Toxicon* 50, 357–364 (2007).
84. Yang, H.-Y., Wang, Y.-M. & Peng, S.-Q. Metallothionein-I/II null cardiomyocytes are sensitive to *Fusarium* mycotoxin butenolide-induced cytotoxicity and oxidative DNA damage. *Toxicon* 55, 1291–1296 (2010).
85. Wang, H.-J., Wang, Y.-M. & Peng, S.-Q. Repeated administration of a *Fusarium* mycotoxin butenolide to rats induces hepatic lipid peroxidation and antioxidant defense impairment. *Food Chem. Toxicol.* 47, 633–637 (2009).
86. Wang, J. S. & Groopman, J. D. DNA damage by mycotoxins. *Mutat. Res.* 424, 167–181 (1999).
87. Joint FAO/WHO Food Standards Program & Codex Committee on Contaminants in Foods. *Discussion paper on aflatoxins and sterigmatocystin contamination in cereals* (2018).
88. Huang, P.-H. *et al.* Emodin and Aloe-Emodin Suppress Breast Cancer Cell Proliferation through ER $\alpha$  Inhibition. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2013, 376123 (2013).
89. Liu, Z. *et al.* In vitro and in vivo studies of the inhibitory effects of emodin isolated from *Polygonum cuspidatum* on Coxsackievirus B<sub>4</sub>. *Molecules* 18, 11842–11858 (2013).
90. Hatano, T. *et al.* Phenolic constituents of *Cassia* seeds and antibacterial effect of some naphthalenes and anthraquinones on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 47, 1121–1127 (1999).
91. Ali, S., Watson, M. S. & Osborne, R. H. The stimulant cathartic, emodin, contracts the rat isolated ileum by triggering release of endogenous acetylcholine. *Auton Autacoid Pharmacol* 24, 103–105 (2004).
92. Chen, Z. *et al.* Promotion of adiponectin multimerization by emodin: a novel AMPK activator with PPAR $\gamma$ -agonist activity. *J. Cell. Biochem.* 113, 3547–3558 (2012).
93. Kim, J.-Y. *et al.* Emodin regulates bone remodeling by inhibiting osteoclastogenesis and stimulating osteoblast formation. *J. Bone Miner. Res.* 29, 1541–1553 (2014).
94. Wang, W., Zhou, Q., Liu, L. & Zou, K. Anti-allergic activity of emodin on IgE-mediated activation in RBL-2H3 cells. *Pharmacol Rep* 64, 1216–1222 (2012).
95. Huang, H. C. *et al.* Immunosuppressive effect of emodin, a free radical generator. *Eur. J. Pharmacol.* 211, 359–364 (1992).
96. Bentley, R. Mycophenolic Acid: a one hundred year odyssey from antibiotic to immunosuppressant. *Chem. Rev.* 100, 3801–3826 (2000).
97. *Mycotoxigenic Fungi : Methods and Protocols.* vol. 1542 (Springer New York, 2017).
98. Gauthier, A. Les mycotoxines dans l'alimentation et leur incidence sur la santé. (Université de Bordeaux, 2016).
99. *Molecular detection of foodborne pathogens.* (Taylor & Francis CRC Press, 2010).
100. Rapior, S. & Fons, F. La classification des champignons. *Annales S.H.H.N.H* 146, 81–86 (2006).

101. *Molecular Identification of Fungi*. (Springer Berlin Heidelberg, 2010).
102. Meyer, A., Deiana, J. & Bernard, A. *Cours de microbiologie générale avec problèmes et exercices corrigés*. (Editions Doin, 2008).
103. Hartmann, K. & Barrs, V. Aspergillosis. *European Advisory Board on Cat Diseases* (2017).
104. Cousin, M. A. FUNGI | Classification of the Eukaryotic Ascomycetes. in *Encyclopedia of Food Microbiology (Second Edition)* (eds. Batt, C. A. & Tortorello, M. L.) 35–40 (Academic Press, 2014).
105. Ostry, V. *Alternaria* mycotoxins: an overview of chemical characterization, producers, toxicity, analysis and occurrence in foodstuffs. *World Mycotoxin J.* 1, 175–188 (2008).
106. Pitt, J. I. & Hocking, A. D. *Fungi and Food Spoilage*. (Springer US, 1997).
107. Alidadi, A., Shams, E., Karimzadeh, S. & Javan-Nikkhah, M. First report of *Alternaria alternata* causing leaf spot on *Sambucus ebulus* in Iran. 55, 373–377 (2020).
108. Hocking, A. D., Miscamble, B. F. & Pitt, J. I. Water relations of *Alternaria alternata*, *Cladosporium cladosporioides*, *Cladosporium sphaerospermum*, *Curvularia lunata* and *Curvularia pallescens*. *Mycol. Res.* 98, 91–94 (1994).
109. Hasija, S. K. Physiological Studies of *Alternaria Citri* and *A.tenuis*. *Mycologia* 62, 289–295 (1970).
110. Sanchis, V. & Magan, N. Environmental conditions affecting mycotoxins. in *Mycotoxins in food* 174–189 (2004).
111. Lee, H. B., Patriarca, A. & Magan, N. *Alternaria* in Food: Ecophysiology, Mycotoxin Production and Toxicology. *Mycobiology* 43, 93–106 (2015).
112. Gerdson, R., Uerlich, M., De Hoog, G. S., Bieber, T. & Horr , R. Sporotrichoid phaeohyphomycosis due to *Alternaria infectoria*. *Br. J. Dermatol.* 145, 484–486 (2001).
113. Verma, K., Vajpayee, R. B., Titiyal, J. S., Sharma, N. & Nayak, N. Post-LASIK infectious crystalline keratopathy caused by *Alternaria*. *Cornea* 24, 1018–1020 (2005).
114. Kustrzeba-Wójcicka, I., Siwak, E., Terlecki, G., Wolańczyk-Mędrała, A. & Mędrała, W. *Alternaria alternata* and its allergens: a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 47, 354–365 (2014).
115. Didehdar, M. *et al.* An overview of possible pathogenesis mechanisms of *Alternaria alternata* in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Microb. Pathog.* 155, 104905 (2021).
116. Vartivarian, S. E., Anaissie, E. J. & Bodey, G. P. Emerging fungal pathogens in immunocompromised patients: classification, diagnosis, and management. *Clin. Infect. Dis.* 17 Suppl 2, S487-491 (1993).
117. Varga, J. *et al.* *Aspergillus*: sex and recombination. *Mycopathologia* 178, 349–362 (2014).
118. Klich, M. A. *Aspergillus flavus*: the major producer of aflatoxin. *Mol. Plant Pathol.* 8, 713–722 (2007).

119. Geiser, D. M. Sexual structures in *Aspergillus*: morphology, importance and genomics. *Med. Mycol.* 47 Suppl 1, S21-26 (2009).
120. Varga, J., Juhász, Á., Kevei, F. & Kozakiewicz, Z. Molecular Diversity of Agriculturally Important *Aspergillus* Species. *Eur. J. Plant Pathol.* 110, 627–640 (2004).
121. Pardo, E., Marín, S., Ramos, A. J. & Sanchis, V. Ecophysiology of ochratoxigenic *Aspergillus ochraceus* and *Penicillium verrucosum* isolates. Predictive models for fungal spoilage prevention - a review. *Food Addit. Contam.* 23, 398–410 (2006).
122. Magan, N. & Olsen, M. *Mycotoxins in Food : Detection and Control.* (2004).
123. Perrone, G., Gallo, A. & Logrieco, A. F. Biodiversity of *Aspergillus* section *Flavi* in Europe in relation to the management of aflatoxin risk. *Front. Microbiol.* 5, 377 (2014).
124. Bennett, J. W. *Aspergillus*: a primer for the novice. *Med. Mycol.* 47 Suppl 1, S5-12 (2009).
125. Finefield, J. M., Frisvad, J. C., Sherman, D. H. & Williams, R. M. Fungal Origins of the Bicyclo[2.2.2]diazaoctane Ring System of Prenylated Indole Alkaloids. *J. Nat. Prod.* 75, 812–833 (2012).
126. Pariza, M. W. & Johnson, E. A. Evaluating the Safety of Microbial Enzyme Preparations Used in Food Processing: Update for a New Century. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 33, 173–186 (2001).
127. Roehr, M., Kubicek, C. P. & Kominek, J. Industrial acids and other small molecules. *Biotechnology* 23, 91–131 (1992).
128. Ousmanova, D. & Parker, W. Fungal Generation of Organic Acids for Removal of Lead from Contaminated Soil. *Water Air Soil Pollut.* 179, 365–380 (2007).
129. Grainger, S., Fu, G. Y. & Hall, E. R. Biosorption of Colour-Imparting Substances in Biologically Treated Pulp Mill Effluent Using *Aspergillus niger* Fungal Biomass. *Water Air Soil Pollut.* 217, 233–244 (2011).
130. Stevens, D. A. *et al.* Practice Guidelines for Diseases Caused by *Aspergillus*. *Arch. Clin. Infect. Dis.* 30, 696–709 (2000).
131. Hedayati, M. T., Pasqualotto, A. C., Warn, P. A., Bowyer, P. & Denning, D. W. *Aspergillus flavus*: human pathogen, allergen and mycotoxin producer. *Microbiology* 153, 1677–1692 (2007).
132. Menzies, J. G. & Turkington, T. K. An overview of the ergot (*Claviceps purpurea*) issue in western Canada: challenges and solutions. *Canadian Journal of Plant Pathology* 37, 40–51 (2015).
133. Haarmann, T., Rolke, Y., Giesbert, S. & Tudzynski, P. Ergot: from witchcraft to biotechnology. *Mol. Plant. Pathol.* 10, 563–577 (2009).
134. Adam, M. A., Tabana, Y. M., Musa, K. B. & Sandai, D. A. Effects of different mycotoxins on humans, cell genome and their involvement in cancer (Review). *Oncol. Rep.* 37, 1321–1336 (2017).
135. Fantegrossi, W. E., Murnane, K. S. & Reissig, C. J. The behavioral pharmacology of hallucinogens. *Biochem. Pharmacol.* 75, 17–33 (2008).

136. Ma, L.-J. *et al.* *Fusarium* Pathogenomics. *Annu. Rev. Microbiol.* 67, 399–416.
137. Munkvold, G. P. *Fusarium* Species and Their Associated Mycotoxins. in *Mycotoxigenic Fungi: Methods and Protocols* (eds. Moretti, A. & Susca, A.) 51–106 (Springer, 2017).
138. Nucci, M. & Anaissie, E. *Fusarium* Infections in Immunocompromised Patients. *Clin. Microbiol. Rev.* (2007)
139. Dignani, M. C. & Anaissie, E. Human fusariosis. *Clin. Microbiol. Infect.* Clinical Microbiology and Infection, 67–75 (2004).
140. Visagie, C. M. *et al.* Identification and nomenclature of the genus *Penicillium*. *Stud. Mycol.* 78, 343–371 (2014).
141. ESIAB. *Penicillium expansum*. *Université de Bretagne Occidentale* <https://www.univ-brest.fr/esiabscientifique/Mycologie/Les+fiches+pratiques/penexpansum>.
142. Frisvad, J. C. & Samson, R. A. Polyphasic taxonomy of *Penicillium* subgenus *Penicillium* A guide to identification of food and air-borne terverticillate *Penicillia* and their mycotoxins. *Stud. Mycol.* 49, 1–174 (2004).
143. Petersson, S. & Schnürer, J. Growth of *Penicillium roqueforti*, *P. carneum*, and *P. paneum* during malfunctioning airtight storage of high-moisture grain cultivars. *Postharvest Biol. Technol.* 17, 47–54 (1999).
144. Fleming, A. On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. *Br. J. Exp. Pathol.* 10, 226–236 (1929).
145. Thom, C. Mycology Presents Penicillin. *Mycologia* 37, 460–475 (1945).
146. Karahadian, C., Josephson, D. B. & Lindsay, R. C. Volatile compounds from *Penicillium* sp. contributing musty-earthly notes to Brie and Camembert cheese flavors. *J. Agric. Food Chem.* 33, 339–343 (1985).
147. Nelson, J. Howard. Production of Blue cheese flavor via submerged fermentation by *Penicillium roqueforti*. *J. Agric. Food Chem.* 18, 567–569 (1970).
148. López-Díaz, T. M., Santos, J. A., García-López, M. L. & Otero, A. Surface mycoflora of a Spanish fermented meat sausage and toxigenicity of *Penicillium* isolates. *Int. J. Food Microbiol.* 68, 69–74 (2001).
149. Ludemann, V., Greco, M., Rodríguez, M. P., Basílico, J. C. & Pardo, A. G. Conidial production by *Penicillium nalgiovense* for use as starter cultures in dry fermented sausages by solid state fermentation. *Food Sci. Technol.* (2010).
150. Vanittanakom, N., Cooper Jr, C. R., Fisher, M. C. & Sirisanthana, T. *Penicillium marneffe* Infection and Recent Advances in the Epidemiology and Molecular Biology Aspects. *Clin. Microbiol. Rev.* (2006)
151. Sannita. United Nation Macroregion Western Africa. *Wikipédia* [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:UN\\_Macroregion\\_Western\\_Africa.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:UN_Macroregion_Western_Africa.svg) (2012).
152. Pitt, J. I. *et al.* *Improving Public Health through Mycotoxin Control*. vol. 158.

153. Ferraro, V., Piccirillo, C., Tomlins, K. & Pintado, M. E. Cassava (*Manihot esculenta* Crantz) and Yam (*Dioscorea* spp.) Crops and Their Derived Foodstuffs: Safety, Security and Nutritional Value. *Crit Rev Food Sci Nutr* 56, 2714–2727 (2016).
154. Darwish, W. S., Ikenaka, Y., Nakayama, S. M. M. & Ishizuka, M. An overview on mycotoxin contamination of foods in Africa. *J. Vet. Med. Sci.* 76, 789–797 (2014).
155. Imade, F. *et al.* Updates on food and feed mycotoxin contamination and safety in Africa with special reference to Nigeria. *Mycology* 12, 245–260 (2021).
156. Fondation OLO & Dispensaire diététique de Montréal. Profils alimentaire Afrique de l’Ouest. in *Découvrir le monde et ses diverses saveurs. Profils alimentaires de régions du monde et de quelques aspects culturels liés à la périnatalité.* 54–66 (2017).
157. Burlingame, B. The food of Near East, North West and Western African regions. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 12, 309–12 (2003).
158. Food and Agriculture Organization (FAO). *Le maïs dans la nutrition humaine.* (1993).
159. Zohoungbogbo, H. *et al.* *Fiche technique synthétique pour la production du maïs (Zea mays L.).*(2020).
160. Ekpakpale, D. O. *et al.* Fungal Diversity and Aflatoxins in Maize and Rice Grains and Cassava-Based Flour (Pupuru) from Ondo State, Nigeria. *Journal of Fungi* 7, 635 (2021).
161. Doko, M. B., Rapior, S., Visconti, A. & Schjoth, J. E. Incidence and Levels of Fumonisin Contamination in Maize Genotypes Grown in Europe and Africa. *J. Agric. Food Chem.* 43, 429–434 (1995).
162. Fandohan, P., Gnonlonfin, B., Hell, K., Marasas, W. F. O. & Wingfield, M. J. Natural occurrence of *Fusarium* and subsequent fumonisin contamination in preharvest and stored maize in Benin, West Africa. *Int. J. Food Microbiol.* 99, 173–183 (2005).
163. Adetunji, M. *et al.* Fungal and bacterial metabolites of stored maize (*Zea mays*, L.) from five agro-ecological zones of Nigeria. *Mycotoxin Res.* 30, 89–102 (2014).
164. Kpodo, K., Thrane, U. & Hald, B. *Fusaria* and fumonisins in maize from Ghana and their co-occurrence with aflatoxins. *Int. J. Food Microbiol.* 61, 147–157 (2000).
165. Nikièma, P. N., Worrillow, L., Traoré, A. S., Wild, C. P. & Turner, P. C. Fumonisin contamination of maize in Burkina Faso, West Africa. *Food Addit. Contam.* 21, 865–870 (2004).
166. Bankole, S., Mabekoje, O. & Enikuomehin, O. *Fusarium* spp. and fumonisin B1 in stored maize from Ogun State, Nigeria. *Tropical Science* 43, 76–79 (2003).
167. Ingenbleek, L. *et al.* Regional Sub-Saharan Africa Total Diet Study in Benin, Cameroon, Mali and Nigeria Reveals the Presence of 164 Mycotoxins and Other Secondary Metabolites in Foods. *Toxins (Basel)* 11, E54 (2019).
168. Adejumo, T. O., Hettwer, U. & Karlovsky, P. Occurrence of *Fusarium* species and trichothecenes in Nigerian maize. *Int. J. Food Microbiol.* 116, 350–357 (2007).

169. Sétamou, M., Cardwell, K. F., Schulthess, F. & Hell, K. *Aspergillus flavus* Infection and Aflatoxin Contamination of Preharvest Maize in Benin. *Plant Dis* 81, 1323–1327 (1997).
170. Hell, K., Cardwell, K. F., Setamou, M. & Schulthess F. Influence of insect infestation on aflatoxin contamination of stored maize in four agroecological regions in Benin (*Entomology. Afr. Entomol.* 8, 169–177 (2000).
171. Udoh, J. M., Cardwell, K. & Ikotun, T. Storage structures and aflatoxin content of maize in five agroecological zones of Nigeria. *J. Stored Prod. Res.* 36, 187–201 (2000).
172. Kpodo, K., Sørensen, A. K. & Jakobsen, M. The occurrence of mycotoxins in fermented maize products. *Food Chem.* 56, 147–153 (1996).
173. Mahato, D. K. *et al.* Aflatoxins in Food and Feed: An Overview on Prevalence, Detection and Control Strategies. *Front. Microbiol.* 10, 2266 (2019).
174. Jonsyn, F. E. Intake of Aflatoxins and Ochratoxins by Infants in Sierra Leone: Possible Effects on the General Health of These Children. *J. Nutr. Environ. Med.* 9, 15–22 (1999).
175. Sangare-Tigori, B. *et al.* Preliminary survey of ochratoxin A in millet, maize, rice and peanuts in Côte d’Ivoire from 1998 to 2002. *Human Exp. Toxicol.* 25, 211–216 (2006).
176. Egal, S. *et al.* Dietary exposure to aflatoxin from maize and groundnut in young children from Benin and Togo, West Africa. *Int. J. Food Microbiol.* 104, 215–224 (2005).
177. Nwokolo, C. & Okonkwo, P. Aflatoxin load of common food in savanna and forest regions of Nigeria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 72, (1978).
178. Liverpool-Tasie, L. S. O., Turna, N. S., Ademola, O., Obadina, A. & Wu, F. The occurrence and co-occurrence of aflatoxin and fumonisin along the maize value chain in southwest Nigeria. *Food Chem. Toxicol.* 129, 458–465 (2019).
179. Sangare-Tigori, B. *et al.* Co-occurrence of aflatoxin B1, fumonisin B1, ochratoxin A and zearalenone in cereals and peanuts from Côte d’Ivoire. *Food Addit. Contam.* 23, 1000–1007 (2006).
180. Kouadio, J. H., Lattanzio, V. M. T., Ouattara, D., Kouakou, B. & Visconti, A. Assessment of Mycotoxin Exposure in Côte d’Ivoire (Ivory Coast) Through Multi-Biomarker Analysis and Possible Correlation with Food Consumption Patterns. *Toxicol. Int.* 21, 248–257 (2014).
181. Warth, B. *et al.* Quantitation of mycotoxins in food and feed from Burkina Faso and Mozambique using a modern LC-MS/MS multitoxin method. *J. Agric. Food Chem.* 60, 9352–9363 (2012).
182. Adejumo, T. O., Hettwer, U. & Karlovsky, P. Survey of maize from south-western Nigeria for zearalenone, alpha- and beta-zearalenols, fumonisin B1 and enniatins produced by *Fusarium* species. *Food Addit. Contam.* 24, 993–1000 (2007).
183. Egbuta, M., Wanza, M. M. & Dutton, M. Evaluation of Five Major Mycotoxins Co - contaminating Two Cereal Grains from Nigeria. *Int. J. Biochem. Res. Rev.* (2015)
184. Makun, H. A. *et al.* Natural occurrence of ochratoxin A in some marketed Nigerian foods. *Food Control* 31, 566–571 (2013).

185. Oyeka, C. A., Amasiani, R. N. & Ekwealor, C. C. Mycotoxins contamination of maize in Anambra State, Nigeria. *Food Addit. Contam.* 12, 280–288 (2019).
186. Hanvi, D. M. *et al.* Natural occurrence of mycotoxins in maize and sorghum in Togo. *Mycotoxin Res.* 35, 321–327 (2019).
187. Government of Canada, C. F. I. A. La biologie du *Sorghum bicolor* (L.) Moench (Sorgho cultivé). (2017).
188. Gerbeaud. Le sorgho, une céréale africaine pleine d'avenir. <https://www.gerbeaud.com/jardin/decouverte/sorgho-cereale-d-avenir,1679.html>.
189. Apeh, D. O. *et al.* Mycotoxicological Concerns with Sorghum, Millet and Sesame in Northern Nigeria. *J. Anal. Bioanal. Tech.* 7, (2016).
190. Ssepuyaya, G. *et al.* Mycotoxin contamination of sorghum and its contribution to human dietary exposure in four sub-Saharan countries. *Food Additives & Contaminants: Part A* 35, 1384–1393 (2018).
191. Onyedum, S. C. *et al.* Occurrence of major mycotoxins and their dietary exposure in North-Central Nigeria staples. *Scientific African* 7, e00188 (2020).
192. Dias-Martins, A. M., Pessanha, K. L. F., Pacheco, S., Rodrigues, J. A. S. & Carvalho, C. W. P. Potential use of pearl millet (*Pennisetum glaucum* (L.) R. Br.) in Brazil: Food security, processing, health benefits and nutritional products. *Food Res. Int.* 109, 175–186 (2018).
193. Nguyen, M. T., Tozlovanu, M., Tran, T. L. & Pfohl-Leszkowicz, A. Occurrence of aflatoxin B1, citrinin and ochratoxin A in rice in five provinces of the central region of Vietnam. *Food Chem.* 105, 42–47 (2007).
194. Neji, P., Vincent, T. & Remigius, A. Assessment of the Levels of Mycotoxins in Varieties of Cereals (*Oryza Sativa*, *Zea Mays*, *Pennisetum Glaucum* and *Triticum Aestivum*) Obtained from Calabar Markets, Cross River State, Nigeria. *Int. J. Sci. Res.* 8, (2018).
195. Shigaki, T. Cassava: The Nature and Uses. in *Encyclopedia of Food and Health* (eds. Caballero, B., Finglas, P. M. & Toldrá, F.) 687–693 (Academic Press, 2016). doi:10.1016/B978-0-12-384947-2.00124-0.
196. Food and Agriculture Organization (FAO). *The state of food insecurity in the world : When people live with hunger and fear starvation.* (2000).
197. Adjovi, Y. *et al.* Occurrence of mycotoxins in cassava (*Manihot esculenta Crantz*) and its products. *IJFSNPH* 5, 217–247 (2015).
198. Jonsyn, F. E. Fungi associated with selected fermented foods in Sierra Leone. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 5, 457–462 (1989).
199. Gnonlonfin, G. J. B. *et al.* Mycoflora and absence of aflatoxin contamination of commercialized cassava chips in Benin, West Africa. *Food Control* 23, 333–337 (2012).
200. Gnonlonfin, G. J. B., Hell, K., Fandohan, P. & Siame, A. B. Mycoflora and natural occurrence of aflatoxins and fumonisin B1 in cassava and yam chips from Benin, West Africa. *Int. J. Food Microbiol.* 122, 140–147 (2008).

201. Wareing, P. W., Westby, A., Gibbs, J. A., Allotey, L. T. & Halm, M. Consumer preferences and fungal and mycotoxin contamination of dried cassava products from Ghana. *Int. J. Food Sci. Technol.* 36, 1–10 (2001).
202. Adegoke, G. O., Akinnuoye, O. F. A. & Akanni, A. O. Effect of processing on the mycoflora and aflatoxin B1 level of a cassava-based product. *Plant Food Hum. Nutr.* 43, 191–196 (1993).
203. Adjovi, Y. C. S. *et al.* Analysis of the contrast between natural occurrence of toxigenic *Aspergilli* of the *Flavi* section and aflatoxin B1 in cassava. *Food Microbiol.* 38, 151–159 (2014).
204. Rubert, J. *et al.* A survey of mycotoxins in random street-vended snacks from Lagos, Nigeria, using QuEChERS-HPLC-MS/MS. *Food Control* 32, 673–677 (2013).
205. Abass, A. B., Awoyale, W., Sulyok, M. & Alamu, E. O. Occurrence of Regulated Mycotoxins and Other Microbial Metabolites in Dried Cassava Products from Nigeria. *Toxins (Basel)* 9, (2017).
206. Njumbe Ediage, E., Diana Di Mavungu, J., Monbaliu, S., Van Peteghem, C. & De Saeger, S. A Validated Multianalyte LC–MS/MS Method for Quantification of 25 Mycotoxins in Cassava Flour, Peanut Cake and Maize Samples. *J. Agric. Food Chem.* 59, 5173–5180 (2011).
207. Ibeh, I. N., Uraih, N. & Ogonor, J. I. Dietary exposure to aflatoxin in Benin City, Negeria: a possible public health concern. *Int. J. Food Microbiol.* 14, 171–174 (1991).
208. Ogiehor, I., Ikenebomeh, M. & Ekundayo, A. The bioload and aflatoxin content of market garri from some selected states in southern Nigeria: public health significance. *Afr. Health Sci.* 7, 223–227 (2007).
209. Chilaka, C. A., De Boevre, M., Atanda, O. O. & De Saeger, S. Prevalence of *Fusarium* mycotoxins in cassava and yam products from some selected Nigerian markets. *Food Control* 84, 226–231 (2018).
210. Adifon, F. *et al.* Écologie, systèmes de culture et utilisations alimentaires des ignames en Afrique tropicale : synthèse bibliographique. *Cahiers Agricultures* 28, 22 (2019).
211. Obidiegwu, J. E., Lyons, J. B. & Chilaka, C. A. The *Dioscorea* Genus (Yam)—An Appraisal of Nutritional and Therapeutic Potentials. *Foods* 9, 1304 (2020).
212. Mestres, C. *et al.* Yam chip food sub-sector: hazardous practices and presence of aflatoxins in Benin. *J. Stored Prod. Res.* 40, 575–585 (2004).
213. Jonathan, G., Ajayi, I. & Omitade, Y. Nutritional compositions, fungi and aflatoxins detection in stored ‘gbodo’ (fermented *Dioscorea rotundata*) and ‘elubo ogede’ (fermented *Musa parasidiaca*) from South western Nigeria. *Afr. J. Food Sci.* 5, 105–110 (2011).
214. Bertuzzi, T., Pietri, A., Battilani, P., Somorin, Y. M. & Somorin, Y. M. Aflatoxin and fumonisin contamination of yam flour from markets in Nigeria. *Food Control* 25, 53–58 (2012).
215. Bankole, S. & Adebajo, A. Aflatoxin contamination of dried yam chips marketed in Nigeria. *Tropical Science* 43, 201–203 (2003).
216. Bankole, S. A. & Mabekoje, O. O. Mycoflora and occurrence of aflatoxin B1 in dried yam chips from markets in Ogun and Oyo States, Nigeria. *Mycopathologia* 157, 111–115 (2004).

217. Bassa, S. *et al.* First Report of Aflatoxin in Dried Yam Chips in Benin. *Plant Disease* 85, 1032–1032 (2001).
218. Commission de Régulation. *Setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs*. vol. 1881/2006 (2022).
219. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, I., Organization, W. H. & Nations, F. and A. O. of the U. *Safety evaluation of certain contaminants in food: prepared by the Seventy-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)*. (2011).
220. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (2001: Geneva, S., Organization, W. H. & Safety, I. P. on C. *Evaluation of certain mycotoxins in food : fifty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*.(2002).
221. EFSA. Scientific Opinion on risks for animal and public health related to the presence of nivalenol in food and feed. *EFSA Journal* 11, 3262 (2013).
222. EFSA. Opinion of the Scientific Panel on contaminants in the food chain [CONTAM] related to ochratoxin A in food. *EFSA Journal* 4, 365 (2006).
223. Njumbe Ediage, E., Hell, K. & De Saeger, S. A Comprehensive Study To Explore Differences in Mycotoxin Patterns from Agro-ecological Regions through Maize, Peanut, and Cassava Products: A Case Study, Cameroon. *J. Agric. Food Chem.* 62, 4789–4797 (2014).
224. Henry, S. H., Bosch, F. X. & Bowers, J. C. Aflatoxin, hepatitis and worldwide liver cancer risks. *Adv. Exp. Med. Biol.* 504, 229–233 (2002).
225. Jolly, P. *et al.* Determinants of aflatoxin levels in Ghanaians: Sociodemographic factors, knowledge of aflatoxin and food handling and consumption practices. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 209, 345–358 (2006).
226. African Organisation for Standardisation (ARSO – ORAN). *General principles of food hygiene -- Code of practice*. <http://archive.org/details/ars.53.2010> (2012).
227. Organisation Mondiale de la Santé & Organisation des Nations Unies pour l’Alimentation et l’Agriculture. *Norme générale pour les contaminants et les toxines présents dans les produits de consommation humaine et animale*. (2019).
228. African Organisation for Standardisation (ARSO – ORAN). *Maize grains - Specification*. <http://archive.org/details/ars.461.2012> (2012).
229. African Organisation for Standardisation (ARSO – ORAN). *Milled maize products - Specification*. <http://archive.org/details/ars.466.2012> (2012).
230. African Organisation for Standardisation (ARSO – ORAN). *Sorghum flour - Specification*. <http://archive.org/details/ars.468.2012> (2012).
231. African Organisation for Standardisation (ARSO – ORAN). *Finger millet grains - Specification*. <http://archive.org/details/ars.857.2012> (2012).
232. African Organisation for Standardisation (ARSO – ORAN). *Pearl millet grains - Specification*. <http://archive.org/details/ars.463.2012> (2012).

233. African Organisation for Standardisation (ARSO – ORAN). *Millet flour - Specification*. <http://archive.org/details/ars.469.2012> (2012).
234. African Organisation for Standardisation (ARSO – ORAN). *Dried cassava chips - Specification*. <http://archive.org/details/ars.839.2012> (2012).
235. African Organisation for Standardisation (ARSO – ORAN). *Cassava flour - Specification*. <http://archive.org/details/ars.838.2012> (2012).
236. African Organisation for Standardisation (ARSO – ORAN). *High quality cassava flour - Specification*. <http://archive.org/details/ars.840.2012> (2012).
237. African Organisation for Standardisation (ARSO – ORAN). *Gari - Specification*. <http://archive.org/details/ars.854.2012> (2012).
238. African Organisation for Standardisation (ARSO – ORAN). *Yams - Specification*. <http://archive.org/details/ars.825.2012> (2012).
239. African Organisation for Standardisation (ARSO – ORAN). *Fresh sweet cassava - Specification*. <http://archive.org/details/ars.835.2012> (2012).
240. African Organisation for Standardisation (ARSO – ORAN). *Fresh bitter cassava - Specification*. <http://archive.org/details/ars.836.2012> (2012).
241. African Organisation for Standardisation (ARSO – ORAN). *Fresh cassava leaves - Specification*. <http://archive.org/details/ars.837.2012> (2012).
242. African Organisation for Standardisation (ARSO – ORAN). *Food grade cassava starch - Specification*. <http://archive.org/details/ars.846.2012> (2012).
243. African Organisation for Standardisation (ARSO – ORAN). *Cassava bread - Specification*. <http://archive.org/details/ars.853.2012> (2012).
244. Bandyopadhyay, R., Kumar, M. & Leslie, J. F. Relative severity of aflatoxin contamination of cereal crops in West Africa. *Food Addit. Contam.* 24, (2007).
245. National Agency for Food and Drug Administration and Control (NAFDAC) & Federal Republic of Nigeria. *Fruit Juice and Nectar Regulations*. (2021).
246. International Food Policy Research Institute (IFPRI). *Aflatoxins - finding solutions for improved food safety*. <http://ebrary.ifpri.org/cdm/ref/collection/p15738coll2/id/127857> (2013)
247. Food and Agriculture Organization (FAO). Total Diet Study as a tool to assess chemical contamination of foods - application in Sub-Saharan Africa. (2014).
248. Standards and Trade Development Facility (STDF). Total diet study for Sub-Saharan Africa | Standards and Trade Development Facility. *Standards and Trade Development Facility* (2022).
249. Ingenbleek, L. *et al.* Human dietary exposure to chemicals in sub-Saharan Africa: safety assessment through a total diet study. *The Lancet Planetary Health* 4, e292–e300 (2020).
250. Henry, S. H., Bosch, F. X., Troxell, T. C. & Bolger, P. M. Reducing Liver Cancer--Global Control of Aflatoxin. *Science* 286, 2453–2454 (1999).

251. Wild, C. P. & Gong, Y. Y. Mycotoxins and human disease: a largely ignored global health issue. *Carcinogenesis* 31, 71–82 (2010).
252. Gong, Y. Y. *et al.* Dietary aflatoxin exposure and impaired growth in young children from Benin and Togo: cross sectional study. *Br. Med. J.* 325, 20–21 (2002).
253. Wogan, G. N. Chemical nature and biological effects of the aflatoxins. *Bacteriol. Rev.* 30, 460–470 (1966).
254. Hashimoto, H. *et al.* Fetus-specific CYP3A7 and adult-specific CYP3A4 expressed in Chinese hamster CHL cells have similar capacity to activate carcinogenic mycotoxins. *Cancer Res.* 55, 787–791 (1995).
255. Eaton, D. & Groopman, J. *The Toxicology of Aflatoxins - Human Health, Veterinary, and Agricultural Significance.* (1993).
256. Deng, J. *et al.* Aflatoxin B1 metabolism: Regulation by phase I and II metabolizing enzymes and chemoprotective agents. *Mutat. Res. - Rev. Mutat.* 778, 79–89 (2018).
257. Malnutrition. *Organisation Mondiale de la Santé* <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition> (2021).
258. Obuseh, F. A. *et al.* Aflatoxin levels, plasma vitamins A and E concentrations, and their association with HIV and hepatitis B virus infections in Ghanaians: a cross-sectional study. *J. Int. AIDS Soc.* 14, 53–53 (2011).
259. Glahn, R. P. *et al.* Aflatoxicosis alters avian renal function, calcium, and vitamin d metabolism. *J. Toxicol. Environ. Health* 34, 309–321 (1991).
260. Costanzo, P., Santini, A., Fattore, L., Novellino, E. & Ritieni, A. Toxicity of aflatoxin B1 towards the vitamin D receptor (VDR). *Food Chem. Toxicol.* 76, 77–79 (2015).
261. Ubagai, T., Kikuchi, T., Fukusato, T. & Ono, Y. Aflatoxin B1 modulates the insulin-like growth factor-2 dependent signaling axis. *Toxicol. Vitro* 24, 783–789 (2010).
262. Bouhet, S. & Oswald, I. P. The effects of mycotoxins, fungal food contaminants, on the intestinal epithelial cell-derived innate immune response. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 108, 199–209 (2005).
263. Gong, Y. Y., Turner, P. C., Hall, A. J. & Wild, C. P. Aflatoxin exposure and impaired child growth in West Africa: an unexplored international public health burden. in *Mycotoxins: Detection Methods, Management, Public Health, and Agricultural Trade* 73–85 (CABI, 2008).
264. McLaughlin, J., Padfield, P. J., Burt, J. P. H. & O'Neill, C. A. Ochratoxin A increases permeability through tight junctions by removal of specific claudin isoforms. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 287, C1412–C1417 (2004).
265. Thomson, A. B. R. *et al.* Small bowel review: Normal physiology, part 1. *Dig. Dis. Sci.* 48, 1546–1564 (2003).
266. Ikegwuonu, F. I. Zinc, copper, manganese and iron in rat organs after the administration and withdrawal of aflatoxin B1. *J. App. Toxicol.* 4, 241–245 (1984).

267. Maresca, M. & Fantini, J. Some food-associated mycotoxins as potential risk factors in humans predisposed to chronic intestinal inflammatory diseases. *Toxicon* 56, 282–294 (2010).
268. Hendrickse, R. G. & Maxwell, S. M. Aflatoxins and Child Health in the Tropics. *J. Toxicol.* 8, 31–41 (1989).
269. Hendrickse, R. G. *et al.* Aflatoxins and kwashiorkor: a study in Sudanese children. *Br. Med. J.* 285, 843–846 (1982).
270. de Vries, H. R., Lamplugh, S. M. & Hendrickse, R. G. Aflatoxins and kwashiorkor in Kenya: a hospital based study in a rural area of Kenya. *Ann. Trop. Paediatr.* 7, 249–251 (1987).
271. de Vries, H. R., Maxwell, S. M. & Hendrickse, R. G. Aflatoxin excretion in children with kwashiorkor or marasmic kwashiorkor — a clinical investigation. *Mycopathologia* 110, 1–9 (1990).
272. Trowell, H. C., Davies, J. N. P. & Dean, R. F. A. Kwashiorkor—II. Clinical Picture, Pathology, and Diagnosis. *Br. Med. J.* 2, 798–801 (1952).
273. Williams, C. D. A nutritional disease of childhood associated with a maize diet. *Arch. Dis. Child.* 8, 423–433 (1933).
274. Latham, M. C. Les troubles de la nutrition - La malnutrition protéino-énergétique. in *La nutrition dans les pays en développement* (Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, 2001).
275. Soriano, J. M., Rubini, A., Morales-Suarez-Varela, M., Merino-Torres, J. F. & Silvestre, D. Aflatoxins in organs and biological samples from children affected by kwashiorkor, marasmus and marasmic-kwashiorkor: A scoping review. *Toxicon* 185, 174–183 (2020).
276. Hendrickse, R. G. Of sick turkeys, kwashiorkor, malaria, perinatal mortality, heroin addicts and food poisoning: research on the influence of aflatoxins on child health in the tropics. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 91, 787–793 (1997).
277. Lamplugh, S. M. & Hendrickse, R. G. Aflatoxins in the livers of children with kwashiorkor. *Ann. Trop. Paediatr.* 2, 101–104 (1982).
278. Hendrickse, R. G. The influence of aflatoxins on child health in the tropics with particular reference to kwashiorkor. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 78, 427–435 (1984).
279. Oyelami, O. A., Maxwell, S. M., Adelusola, K. A., Aladekoma, T. A. & Oyelese, A. O. Aflatoxins in the lungs of children with kwashiorkor and children with miscellaneous diseases in Nigeria. *J. Toxicol. Environ. Health* 51, 623–628 (1997).
280. Oyelami, O. A., Maxwell, S. M., Adelusola, K. A., Aladekoma, T. A. & Oyelese, A. O. Aflatoxins in autopsy kidney specimens from children in Nigeria. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 55, 317–323 (1998).
281. Apeagyei, F., Lamplugh, S. M., Hendrickse, R. G., Affram, K. & Lucas, S. Aflatoxins in the livers of children with kwashiorkor in Ghana. *Trop. Geogr. Med.* 38, 273–276 (1986).
282. Oyelami, O. A., Maxwell, S. M., Adelusola, K. A., Aladekoma, T. A. & Oyelese, A. O. Aflatoxins in the autopsy brain tissue of children in Nigeria. *Mycopathologia* 132, 35–38 (1995).

283. Abdallah, M. F., Briend, A. & Gonzales, G. B. Aflatoxins and kwashiorkor: A commentary on the association-causation conundrum. *Toxicon* 190, 20–21 (2021).
284. Jonsyn, F. E., Maxwell, S. M. & Hendrickse, R. G. Human fetal exposure to ochratoxin A and aflatoxins. *Ann. Trop. Paediatr.* 3–9 (1995).
285. Maxwell, S. M., Apeagyei, F., De Vries, H. R., Mwanmut, D. D. & Hendrickse, R. G. Aflatoxins in Breast Milk, Neonatal Cord Blood and Sera of Pregnant Women. *J. Toxicol.* 8, 19–29 (1989).
286. Lamplugh, S. M., Hendrickse, R. G., Apeagyei, F. & Mwanmut, D. D. Aflatoxins in breast milk, neonatal cord blood, and serum of pregnant women. *Br. Med. J.* 296, 968–968 (1988).
287. Gromadzka, K. *et al.* The Presence of Mycotoxins in Human Amniotic Fluid. *Toxins* 13, 409 (2021).
288. Coulter, J. B. S., Lamplugh, S. M., Suliman, G. I., Omer, M. I. A. & Hendrickse, R. G. Aflatoxins in human breast milk. *Ann. Trop. Paediatr.* 4, 61–66 (1984).
289. Turner, P. C. *et al.* Aflatoxin exposure in utero causes growth faltering in Gambian infants. *Int. J. Epidemiol.* 36, 1119–1125 (2007).
290. Doi, A. M., Patterson, P. E. & Gallagher, E. P. Variability in Aflatoxin B1–Macromolecular Binding and Relationship to Biotransformation Enzyme Expression in Human Prenatal and Adult Liver. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 181, 48–59 (2002).
291. Gong, Y. *et al.* Postweaning Exposure to Aflatoxin Results in Impaired Child Growth: A Longitudinal Study in Benin, West Africa. *Environ. Health Perspect.* 112, 1334–1338 (2004).
292. Gong, Y. *et al.* Determinants of aflatoxin exposure in young children from Benin and Togo, West Africa: the critical role of weaning. *Int. J. Epidemiol.* 32, 556–562 (2003).
293. Yu, F. L., Geronimo, I. H., Bender, W. & Permethamsin, J. Correlation studies between the binding of aflatoxin B1 to chromatin components and the inhibition of RNA synthesis. *Carcinogenesis* 9, 527–532 (1988).
294. Knipstein, B. *et al.* Dietary aflatoxin-induced stunting in a novel rat model: evidence for toxin-induced liver injury and hepatic growth hormone resistance. *Pediatr. Res.* 78, 120–127 (2015).
295. Castelino, J. M. *et al.* Aflatoxin exposure is inversely associated with IGF1 and IGFBP3 levels in vitro and in Kenyan schoolchildren. *Mol. Nutr. Food Res.* 59, 574–581 (2015).
296. Khlangwiset, P., Shephard, G. S. & Wu, F. Aflatoxins and growth impairment: A review. *Crit. Rev. Toxicol.* 41, 740–755 (2011).
297. Tchana, A. N., Moundipa, P. F. & Tchouanguep, F. M. Aflatoxin Contamination in Food and Body Fluids in Relation to Malnutrition and Cancer Status in Cameroon. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 7, 178–188 (2010).
298. Jonsyn-Ellis, F. Ignored Aetiologic Factors of Growth Faltering/Stunting In Sierra Leonean Children: Aflatoxin and Ochratoxin A. *Sierra Leone J. Biomed. Res.* 4, 14–21 (2012).
299. Lunn, P. G., Northrop-Clewes, C. A. & Downes, R. M. Intestinal permeability, mucosal injury, and growth faltering in Gambian infants. *The Lancet* 338, 907–910 (1991).

300. Lunn, P. G. The impact of infection and nutrition on gut function and growth in childhood. *Proc. Nutr. Soc.* 59, 147–154 (2000).
301. Lunn, P. G. Growth retardation and stunting of children in developing countries. *BJN* 88, 109–110 (2002).
302. Campbell, D. I. *et al.* Chronic T Cell-Mediated Enteropathy in Rural West African Children: Relationship with Nutritional Status and Small Bowel Function. *Pediatr. Res.* 54, 306–311 (2003).
303. Campbell, D. I., Elia, M. & Lunn, P. G. Growth faltering in rural Gambian infants is associated with impaired small intestinal barrier function, leading to endotoxemia and systemic inflammation. *J. Nutr.* 133, 1332–1338 (2003).
304. Oswald, I.-P. La réalité des mycotoxines. *Sci. Aliments* 28, 257–264 (2008).
305. Llovet, J. M. *et al.* Hepatocellular carcinoma. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2, 16018 (2016).
306. Wild, C. P. *et al.* In-utero exposure to aflatoxin in West Africa. *The Lancet* 337, 1602 (1991).
307. Organisation Mondiale de la Santé. Cancer. *Organisation Mondiale de la Santé* <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (2021).
308. Institut National du Cancer. Diagnostic d'un cancer du foie - Cancer du foie. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-foie/Diagnostic>.
309. Kew, M. C. Synergistic interaction between aflatoxin B1 and hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis. *Liver Int.* 23, 405–409 (2003).
310. Smela, M. E. *et al.* The aflatoxin B1 formamidopyrimidine adduct plays a major role in causing the types of mutations observed in human hepatocellular carcinoma. *PNAS* 99, 6655–6660 (2002).
311. Verma, R. J. Aflatoxin Cause DNA Damage. *Int. J. Hum. Genet.* 4, 231–236 (2004).
312. Eaton, D. L. & Gallagher, E. P. Mechanisms of aflatoxin carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 34, 135–172 (1994).
313. Hsu, I. C. *et al.* Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 350, 427–428 (1991).
314. Wild, C. P. & Turner, P. C. The toxicology of aflatoxins as a basis for public health decisions. *Mutagenesis* 17, 471–481 (2002).
315. Kuniholm, M. H. *et al.* Aflatoxin Exposure and Viral Hepatitis in the Etiology of Liver Cirrhosis in The Gambia, West Africa. *Environ. Health Perspect.* 116, 1553–1557 (2008).
316. Stettler, P. M. & Sengstag, C. Liver carcinogen aflatoxin B1 as an inducer of mitotic recombination in a human cell line. *Mol. Carcinog.* 31, 125–138 (2001).
317. Peers, F. G. & Linsell, C. A. Dietary aflatoxins and liver cancer – a population based study in Kenya. *Br. J. Cancer* 27, 473–484 (1973).

318. Alpert, M., Hutt, M., Wogan, G. & Davidson, C. S. Association between aflatoxin content of food and hepatoma frequency in Uganda. *Cancer* 28, 253–260 (1971).
319. Kirk, G. D. *et al.* Ser-249 p53 mutations in plasma DNA of patients with hepatocellular carcinoma from The Gambia. *J. Natl Cancer Inst.* 92, 148–153 (2000).
320. Kirk, G. D. *et al.* 249ser TP53 mutation in plasma DNA, hepatitis B viral infection, and risk of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 24, 5858–5867 (2005).
321. Montesano, R., Hainaut, P. & Wild, C. P. Hepatocellular carcinoma: from gene to public health. *J Natl Cancer Inst* 89, 1844–1851 (1997).
322. Marchese, S. *et al.* Aflatoxin B1 and M1: Biological Properties and Their Involvement in Cancer Development. *Toxins* 10, 214 (2018).
323. Sodeinde, O., Chan, M. C., Maxwell, S. M., Familusi, J. B. & Hendrickse, R. G. Neonatal jaundice, aflatoxins and naphthols: report of a study in Ibadan, Nigeria. *Ann. Trop. Paediatr.* 15, 107–113 (1995).
324. Abulu, E. O., Uriah, N., Aigbefo, H. S., Oboh, P. A. & Agbonlahor, D. E. Preliminary investigation on aflatoxin in cord blood of jaundiced neonates. *West Afr. J. Med.* 17, 184–187 (1998).
325. Mascarenhas, M. N., Flaxman, S. R., Boerma, T., Vanderpoel, S. & Stevens, G. A. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Med.* 9, e1001356 (2012).
326. Ukpai, A. E. & Okonofua, F. E. High Prevalence of Male Infertility in Africa: Are Mycotoxins to Blame? *Afr. J. Reprod. Health* 19, 9–17 (2015).
327. Adetoro, O. O. & Ebomoyi, E. W. The prevalence of infertility in a rural Nigerian community. *Afr. J. Med. Med. Sci.* 20, 23–27 (1991).
328. Uriah, N., Ibeh, I. N. & Oluwafemi, F. A Study on the Impact of Aflatoxin on Human Reproduction. *Afr. J. Reprod. Health* 5, 106–110 (2001).
329. Martenies, S. E. & Perry, M. J. Environmental and occupational pesticide exposure and human sperm parameters: A systematic review. *Toxicology* 307, 66–73 (2013).
330. Storvik, M. *et al.* Aflatoxin B1 – a potential endocrine disruptor – up-regulates CYP19A1 in JEG-3 cells. *Toxicol. Lett.* 202, 161–167 (2011).
331. Huuskonen, P., Myllynen, P., Storvik, M. & Pasanen, M. The effects of aflatoxin B1 on transporters and steroid metabolizing enzymes in JEG-3 cells. *Toxicol. Lett.* 218, 200–206 (2013).
332. Ibeh, I. N., Uraih, N. & Ogonar, J. I. Dietary exposure to aflatoxin in human male infertility in Benin City, Nigeria. *Int. J. Fertil. Menopausal Stud.* 39, 208–214 (1994).
333. Adedara, I. A., Nanjappa, M. K., Farombi, E. O. & Akingbemi, B. T. Aflatoxin B1 disrupts the androgen biosynthetic pathway in rat Leydig cells. *Food Chem. Toxicol.* 65, 252–259 (2014).
334. Supriya, Ch., Girish, B. P. & Reddy, P. S. Aflatoxin B1-Induced Reproductive Toxicity in Male Rats: Possible Mechanism of Action. *Int J Toxicol* 33, 155–161 (2014).

335. Lewis, S. E. M. & Aitken, R. J. DNA damage to spermatozoa has impacts on fertilization and pregnancy. *Cell Tissue Res* 322, 33–41 (2005).
336. Abarikwu, S. O. Causes and Risk Factors for Male-Factor Infertility in Nigeria: A Review. *Afr. J. Reprod. Health* 17, (2013).
337. Fuchs, R. & Hult, K. Ochratoxin A in blood and its pharmacokinetic properties. *Food Chem. Toxicol.* 30, 201–204 (1992).
338. Kőszegi, T. & Poór, M. Ochratoxin A: Molecular Interactions, Mechanisms of Toxicity and Prevention at the Molecular Level. *Toxins* 8, 111 (2016).
339. Breitholtz-Emanuelsson, A., Olsen, M., Oskarsson, A., Palminger, I. & Hult, K. Ochratoxin A in cow's milk and in human milk with corresponding human blood samples. *J. AOAC Int.* 76, 842–846 (1993).
340. Micco, C., Miraglia, M., Brera, C., Corneli, S. & Ambruzzi, A. Evaluation of ochratoxin A level in human milk in Italy. *Food Addit. Contam.* 12, 351–354 (1995).
341. Skaug, M. A., Helland, I., Solvoll, K. & Saugstad, O. D. Presence of ochratoxin A in human milk in relation to dietary intake. *Food. Addit. Contam.* 18, 321–327 (2001).
342. Dirheimer, G. & Creppy, E. E. Mechanism of action of ochratoxin A. *IARC Sci. Publ.* 171–186 (1991).
343. Stefanovic, V., Toncheva, D., Atanasova, S. & Polenakovic, M. Etiology of Balkan Endemic Nephropathy and Associated Urothelial Cancer. *AJN* 26, 1–11 (2006).
344. Tao, Y. *et al.* Ochratoxin A: Toxicity, oxidative stress and metabolism. *Food Chem. Toxicol.* 112, 320–331 (2018).
345. Rahimtula, A. D., Béréziat, J. C., Bussacchini-Griot, V. & Bartsch, H. Lipid peroxidation as a possible cause of ochratoxin A toxicity. *Biochem. Pharmacol.* 37, 4469–4477 (1988).
346. Periasamy, R., Kalal, I. G., Krishnaswamy, R. & Viswanadha, V. Quercetin protects human peripheral blood mononuclear cells from OTA-induced oxidative stress, genotoxicity, and inflammation. *Environ. Toxicol.* 31, 855–865 (2016).
347. Haubeck, H. D., Lorkowski, G., Kölsch, E. & Rösenthaller, R. Immunosuppression by ochratoxin A and its prevention by phenylalanine. *Applied and Environmental Microbiology* 41, 1040–1042 (1981).
348. Creppy, E. E., Størmer, F. C., Rösenthaller, R. & Dirheimer, G. Effects of two metabolites of ochratoxin A, (4R)-4-hydroxyochratoxin A and ochratoxin alpha, on immune response in mice. *Infect. Immun.* 39, 1015–1018 (1983).
349. Dwivedi, P. & Burns, R. B. Immunosuppressive effects of Ochratoxin a in young Turkeys. *Avian Pathol.* 14, 213–225 (1985).
350. Mayura, K., Parker, R., Berndt, W. O. & Phillips, T. D. Ochratoxin A-induced teratogenesis in rats: partial protection by phenylalanine. *Applied and Environmental Microbiology* 48, 1186–1188 (1984).

351. Pfohl-Leszkowicz, A., Chakor, K., Creppy, E. E. & Dirheimer, G. DNA adduct formation in mice treated with ochratoxin A. *IARC scientific publications* 245–253 (1991).
352. Bendele, A. M., Carlton, W. W., Krogh, P. & Lillehoj, E. B. Ochratoxin a carcinogenesis in the (c57bl/6j × c3h)f1 mouse. *Journal of the National Cancer Institute* 75, 733–742 (1985).
353. Mezzelani, A., Raggi, M. E., Marabotti, A. & Milanese, L. Ochratoxin A as possible factor triggering autism and its male prevalence via epigenetic mechanism. *Nutritional Neuroscience* 19, 43–46 (2016).
354. Gupta, M., Bandopadhyay, S., Paul, B. & Majumder, S. K. Hematological changes produced in mice by ochratoxin A. *Toxicology* 14, 95–98 (1979).
355. Brown, M. H., Szczech, G. M. & Purmalis, B. P. Teratogenic and toxic effects of ochratoxin A in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 37, 331–338 (1976).
356. Kuiper-Goodman, T. & Scott, P. M. Risk assessment of the mycotoxin ochratoxin A. *Biomed. Environ. Sci.* 2, 179–248 (1989).
357. Petzinger, E. & Weidenbach, A. Mycotoxins in the food chain: the role of ochratoxins. *Livest. Prod. Sci.* 76, 245–250 (2002).
358. Liu, J. *et al.* Ochratoxin A induces DNA damage and G2 phase arrest in human esophageal epithelium Het-1A cells in vitro. *J. Toxicol. Sci.* 40, 657–665 (2015).
359. Čeović, S., Hrabar, A. & Šarić, M. Epidemiology of Balkan endemic nephropathy. *Food and Chemical Toxicology* 30, 183–188 (1992).
360. Pfohl-Leszkowicz, A., Petkova-Bocharova, T., Chernozemsky, I. N. & Castegnaro, M. Balkan endemic nephropathy and associated urinary tract tumours: a review on aetiological causes and the potential role of mycotoxins. *Food Addit. Contam.* 19, 282–302 (2002).
361. Schwartz, G. G. Hypothesis: does ochratoxin A cause testicular cancer? *Cancer Causes Control* 13, 91–100 (2002).
362. Hassen, W. *et al.* Karyomegaly of tubular kidney cells in human chronic interstitial nephropathy in Tunisia: respective role of Ochratoxin a and possible genetic predisposition. *Hum. Exp. Toxicol.* 23, 339–346 (2004).
363. Fogazzi, G. B., Attolou, V., Kadiri, S., Fenili, D. & Priuli, F. A nephrological program in Benin and Togo (West Africa). *Kidney Int.* 63, S56–S60 (2003).
364. Sangare-Tigori, B. *et al.* Ochratoxin A in human blood in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Toxicon* 47, 894–900 (2006).
365. Kayange, N. M. *et al.* Kidney disease among children in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Pediatr. Res.* 77, 272–281 (2015).
366. Jonsyn, F. E., Maxwell, S. M. & Hendrickse, R. G. Ochratoxin A and aflatoxins in breast milk samples from Sierra Leone. *Mycopathologia* 131, 121–126 (1995).
367. Jonsyn, F. E. Seedborne fungi of sesame (*Sesamum indicum* L) in Sierra Leone and their potential aflatoxin/mycotoxin production. *Mycopathologia* 104, 123–127 (1988).

368. Jonsyn, F. E. Mycological contamination of Ogiri (fermented sesame seeds) during production in Sierra Leone. *Mycopathologia* 110, 113–117 (1990).
369. Jonsyn, F. E. & Lahai, G. P. Mycotoxic flora and mycotoxins in smoke-dried fish from Sierra Leone. *Nahrung*. 36, 485–489 (1992).
370. Jonsyn-Ellis, F. E. Seasonal variation in exposure frequency and concentration levels of aflatoxins and ochratoxins in urine samples of boys and girls. *Mycopathologia* 152, 35–40 (2001).
371. International Cancer Control Partnership (ICCP). Les cancers en Afrique Francophone. *International Cancer Control Partnership (ICCP)* (2017).
372. IARC. *Cancer in Sub-Saharan Africa*. vol. 167 (IARC Scientific Publication).
373. Belhassen, H. *et al.* Zearalenone and its metabolites in urine and breast cancer risk: A case-control study in Tunisia. *Chemosphere* 128, 1–6 (2015).
374. Pillay, D. *et al.* The Quantitative Analysis of Zearalenone and Its Derivatives in Plasma of Patients with Breast and Cervical Cancer. *Clin. Chem. Lab. Med.* 40, 946–951 (2002).
375. Ojuri, O. T. *et al.* Mycotoxin co-exposures in infants and young children consuming household- and industrially-processed complementary foods in Nigeria and risk management advice. *Food Control* 98, 312–322 (2019).
376. Vismar, H. F., Shephard, G. S., Rheeder, J. P., van der Westhuizen, L. & Bandyopadhyay, R. Relative severity of fumonisin contamination of cereal crops in West Africa. *Food Addit. Contam.* 32, 1952–1958 (2015).
377. Kebede, H., Liu, X., Jin, J. & Xing, F. Current status of major mycotoxins contamination in food and feed in Africa. *Food Control* 110, 106975 (2020).
378. Abdallah, M. F., De Boevre, M., Audenaert, K., Haesaert, G. & De Saeger, S. Highlight report: Mycotoxins as food contaminants in Africa—challenges and perspectives. *Arch. Toxicol.* 92, 2151–2152 (2018).

**Titre et résumé en Anglais:****Mycotoxins and their impacts on health in West Africa**

Mycotoxins are secondary metabolites of fungi which show toxic properties on vertebrates. They can be hepatotoxic like aflatoxins, nephrotoxic like ochratoxine A or immunotoxic, carcinogenic or teratogenic. They are found on a wide range of plants hosts and can be produced in fields before harvesting, during harvesting or in post-harvest stages (handling, storage, transport...) In a context of climate change, populations of developing countries such as West African countries are the most exposed to mycotoxins and therefore suffer from their harmful effects on health. Indeed, mycotoxins often contained in foodstuffs produced and consumed in short circuit are responsible for many cases of liver cancer, stunting and denutrition, nephropathy, neonatal jaundice and infertility. Mycotoxins could also be involved in various diseases for which no link has been done yet. Moreover, new mycotoxins appear and are described, they are so-called "emerging mycotoxins". This bibliographic work makes a state of the art of the current knowledge on the main known mycotoxins and on the "emerging mycotoxins" as well as on the main fungi which produce them. Exposure to mycotoxins is a public health issue in West African countries, for which, at the moment, no or little action have been taken. Simple and quick precautions such as good agricultural and storage practices, introduction of plant varieties resistant to fungal infections, sorting of healthy and moldy products and quality control of marketed products are necessary. In addition, a strong and globally harmonized regulation on mycotoxin levels in manufactured and subsistence foodstuffs is needed to protect the population.

---

**RESUME EN FRANCAIS :**

Les mycotoxines sont des métabolites secondaires de champignons ayant des propriétés toxiques sur les vertébrés. Elles peuvent être hépatotoxiques comme les aflatoxines, néphrotoxiques comme l'ochratoxine A ou encore immunotoxiques, cancérigènes ou tératogènes. Elles sont retrouvées sur une grande variété de plantes et sont produites aussi bien dans les champs avant récolte que lors de la récolte ou durant les étapes post-récoltes (manutention, stockage, transport...). Dans un contexte de changement climatique, les populations des pays en voie de développement comme les pays d'Afrique de l'Ouest, sont les plus exposées aux mycotoxines et subissent donc leurs effets néfastes sur la santé. En effet, les mycotoxines souvent contenues dans les denrées alimentaires produites et consommées en circuit court, sont responsables de nombreux cas de cancer du foie, de retard de croissance pondérale et staturale, de néphropathies, de jaunisse néo-natale et d'infertilité mais pourraient également être impliquées dans d'autres pathologies pour lesquelles un lien n'a pas encore été établi. De plus, de nouvelles mycotoxines apparaissent et sont décrites, ce sont les mycotoxines dites « émergentes ». Ce travail bibliographique fait un état de l'art des connaissances actuelles sur les principales mycotoxines connues et sur les mycotoxines émergentes ainsi que sur les principaux champignons qui les produisent. L'exposition aux mycotoxines est un problème de santé publique qui retenti dans les pays d'Afrique de l'Ouest et pour lesquels, pour l'instant, peu d'actions ont été réalisées. Des précautions simples et rapides à mettre en place telles que de bonnes pratiques agricoles et de stockage, l'introduction de variétés de plantes résistantes aux infections fongiques, le tri des produits sains et moisissés ainsi qu'un contrôle de la qualité des produits sur le marché sont nécessaires. De plus, une régulation forte et harmonisée au niveau mondiale doit encadrer les taux de mycotoxines contenues dans les denrées à visée alimentaire manufacturées et provenant de l'agriculture de subsistance afin de protéger les populations.

---

**TITRE ET RESUME EN ANGLAIS: voir au recto de la dernière page**

---

**DISCIPLINE administrative :** Thèse d'exercice en Sciences Pharmaceutiques

---

**MOTS-CLES :**

Mycotoxines, aflatoxines, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, Afrique de l'Ouest

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Paul Sabatier – Toulouse III – Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35 Chemin des Maraîchers, 31062 Toulouse

---

**DIRECTEUR DE THESE :** Alice Gadea (MCU)