



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'enseignement Supérieure et de la recherche scientifique

جامعة محمد البشير الابراهيمي برج بوعريريج

Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi B.B.A.

كلية علوم الطبيعة و الحياة و علوم الأرض و الكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

قسم العلوم البيولوجية

Département des Sciences Biologiques

Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme de Master
Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Toxicologie

Intitulé

Mise au point sur la toxicité des aflatoxines

Présenté par : Ali Dalila & Belaiba Rayene

Le :

| | | |
|-------------|-----------------------|-------------|
| Président : | Mme. BOUSSAHEL Soulef | MCA. U. BBA |
| Examineur : | Mme. MOUMENI Ouissem | MCB. U. BBA |
| Encadrant : | Mr. MEZDOUR Hichem | MCB. U. BBA |

Année universitaire: 2023/2024.

Remerciement

Avant toute chose, nous remercions **Dieu** le tout puissant de nous avoir donné la santé, le courage, la volonté et la patience d'achever cette réalisation.

Nous exprimons nos profondes gratitude à nos parents pour leurs soutiens, leurs encouragements et pour les sacrifices qu'ils ont endurés.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre superviseur, **Dr Mezdour Hichem**, pour cette précieuse opportunité de partager avec lui faire une expérience merveilleuse et se rendre disponible pour répondre à nos questions et discuter de nos intérêts. Votre confiance en nos capacités et vos encouragements constants nous ont particulièrement motivé et inspiré.

Nous sommes également reconnaissant pour son soutien et sa confiance, ainsi que pour sa patience tout au long de cette mission.

Nous voulons remercier spécifiquement les membres jury. **Dr. BOUSSAHEL Soulef**, présidente et **Dr. MOUMENI Ouissem**, examinatrice, pour leur participation au jury et leur évaluation de notre mémoire. Leur jugement objectif et leur expertise ont été appréciés et ont aidé à améliorer notre compréhension de notre sujet.

En particulier, nous remercions les docteurs de spécialité Toxicologie pour leur expertise et leur temps consacré à notre mémoire. Leurs conseils ont été précieux et ont aidé à améliorer la qualité de notre travail.

Nous voulons remercier les docteurs du département de biologie pour leur enseignement de qualité et leur encouragement à la recherche. Leur expertise et leur passion pour leur Demaine ont été inspirantes et ont contribué à notre développemet intellectuel.

Nous tenons à exprimer notre plus profonde gratitude envers l'équipe d'administration pour leur soutien et leur disponibilité constant.

Nous sommes reconnaissantes envers toutes ces personnes pour leur soutien et leur contribution à notre formation. Nous sommes fières de notre travail et nous sommes convaincues que leur aide a été essentielle à sa réussite.

Dédicace

À **DIEU** tout puissant, Merci de m'avoir donné la patience, la force, la volonté et la détermination pour réussir dans la vie. Vous êtes mon seul refuge dans tous les moments et ma source de force dans les moments difficiles. Grâce à vous, je vois l'impossible possible. Grâce à votre inspiration, j'ai réalisé ce que je pensais être difficile. Rien ne m'étonne autant que tu m'étonnes, ô Dieu, dans des situations que je considère comme plus grandes que moi et mon énergie, et que je ne peux pas surmonter et les surmonter avec vos sécurités.

Je dédie ce modeste travail, tout d'abord, à **ma mère (Mebarka)**, la source de ma vie, à celle qui a tout fait pour ma réussite, pour ta douceur, ta sagesse, tes sacrifices et tes encouragements. Les mots ne suffisent pas à exprimer ma gratitude pour tes sacrifices silencieux. Que DIEU le tout puissant te garde, t'accorde la santé le bonheur et une longue vie à mes côtés.

À **mon père (Abdrrahman)** Merci pour tout ce que tu as fait pour moi, pour ta sagesse et ton soutien sans faille.

À **mon précieux frère unique (Abdelbasset)**, source inépuisable de sagesse et de soutien. Tes conseils éclairés et ta bienveillance infinie ont toujours été mes guides. Je n'oublierai jamais tes sacrifices pour mon avenir. Je suis fière d'être ta sœur.

À **mes merveilleuses sœurs Ilham, Rahma, Samira, Kaltoum** qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager tout au long de mes études, surtout **ma petite soeur Nassima**, qui m'avez toujours motivé pour obtenir plus de succès.

À **mes chers neveux** Mansef, Djawed, wael, Raed, Assil.

À **mes chères nièces** Raffif, Ritadj

À **Dr. Mezdour Hichem**, Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour tout ce que vous avez fait pour moi. Votre soutien, vos encouragements et votre dévouement ont eu un impact immense sur mon parcours. Merci infiniment pour tout ce que vous avez fait. Vous êtes une source d'inspiration et je vous serai toujours reconnaissante.

À **Dr. Moumeni Ouissem**, Je vous suis reconnaissante pour tout le temps et l'énergie que vous avez investis dans mon apprentissage. Vos efforts ne sont pas passés inaperçus, et je n'oublierai jamais l'influence positive que vous avez eu sur ma vie.

À **Dr. BenBouguerra Nawel**, Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour tout ce que vous avez fait pour moi ces années. Merci de m'avoir encouragé à donner le meilleur de moi-même et de m'avoir guidé à travers les défis.

À **mes chères amies** Maroua et Imene pour leurs affections dévouées, leurs encouragements sans fin et leurs soutien moral indéfectible.

À **mon binôme** Rayene pour les bons moments.

À **mes chères** Amira, Hana, Nesrine, Dina, Khouloud, Amani, Chaima.

Dédicace

*Je tiens à exprimer ma plus profonde gratitude en premier lieu à **ALLAH**, qui m'a accordé la force et la sagesse pour atteindre ce moment de gloire. Je suis également reconnaissante envers moi-même pour ma détermination et mon travail acharné qui m'ont permis de franchir les étapes de ce parcours. Je suis fière de mon diplôme et je suis prête à l'utiliser pour faire une différence dans le monde.*

Je dédie ce mémoire :

*À la mémoire éternelle de mes chers parents, **ma mère Salîha** et **mon père Farouk**, dont l'amour inconditionnel et les valeurs ont sculpté la personne que je suis aujourd'hui. Leurs enseignements resteront gravés dans mon cœur pour toujours, me guidant à chaque étape de ma vie.*

*À mes sœurs bien-aimées, **Tito, Mimi et Oola** dont la présence lumineuse a toujours illuminé mes jours les plus sombres et a rempli ma vie de rires et de bonheur. Votre soutien indéfectible et votre amour incommensurable ont été mes piliers les plus solides.*

*À ma précieuse **tante**, ma seule confidente en temps de besoin, dont la gentillesse et la sagesse ont été une source infinie d'inspiration. Ta présence a été un baume apaisant pour mon âme et ton souvenir continuera à éclairer mes jours.*

*À ma maîtresse d'école, **Mme Bouchra**, pour son enseignement et son encouragement. Son conseil de ne pas devenir avocate m'a aidée à trouver ma voie et à atteindre mes objectifs.*

*À **Dr Moumeni Ouissem** que je considère comme mon modèle, un grand merci pour tous vos efforts tout au long de mon parcours d'étude.*

*À **Chahrazed**, mon amie extraordinaire, Un immense "waw" pour toi, pour ta précieuse amitié et pour chaque moment de travail acharné que nous avons partagé. Merci pour ta collaboration exceptionnelle et les souvenirs inoubliables que nous avons créés ensemble.*

*À ma chère copine **Hada**, dont la présence dans ma vie été une bénédiction. Tes encouragements constants, ta loyauté sans faille et ton sourire contagieux ont enrichi mon existence de manière inestimable. Notre amitié est un trésor que je chérirai éternellement.*

*À mon binôme précieuse **Dalila**.*

Rayene.

Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION..... | 01 |
| 1.1. Définition..... | 04 |
| 1.2. Historique..... | 05 |
| 1.3. Types et propriétés physico-chimiques..... | 06 |
| 1.3.1. Difurocoumarocyclopentenone..... | 08 |
| 1.3.1.1. AFB1..... | 08 |
| 1.3.1.2. AFB 2..... | 09 |
| 1.3.1.3. AFM1..... | 09 |
| 1.3.1.4. AFM2..... | 09 |
| 1.3.1.5. AFQ1..... | 09 |
| 1.3.1.6. AFB2a..... | 10 |
| 1.3.1.7. AFL..... | 10 |
| 1.3.1.8. AFLH1..... | 10 |
| 1.3.2. Difurocoumarolactones..... | 11 |
| 1.3.2.1. AFG1..... | 11 |
| 1.3.2.2. AFG2..... | 11 |
| 1.3.2.3. AFG2a..... | 12 |
| 2. Toxicité des aflatoxines..... | 17 |
| 2.1. Sources d'intoxication par les AF..... | 17 |
| 2.2. Voies d'exposition à l'AF..... | 18 |
| 2.3. Toxicocinétique..... | 19 |
| 2.3.1. Absorption..... | 19 |
| 2.3.2. Distribution..... | 19 |
| 2.3.3. Métabolisme..... | 20 |
| 2.3.3.1. Phase1..... | 20 |
| 2.3.3.2. Phase 2..... | 22 |
| 2.3.4. Elimination..... | 23 |
| 2.3.5. Mécanisme d'action..... | 24 |
| 2.3.6. Modulation de l'expression..... | 26 |
| 2.3.6.1 miARN..... | 26 |
| 2.3.6.2. IGF2 et IGFI..... | 27 |

| | |
|---|-----------|
| 2.3.6.3. Méthylation aberrante de la CpG îlots..... | 27 |
| 2.3.6.4. Méthylation sur la thiorédoxine réductase1 et RAS..... | 27 |
| 2.4. Toxicodynamique..... | 27 |
| 2.4.1 Toxicité aiguë..... | 29 |
| 2.4.1.1. Chez l'homme | 29 |
| 2.4.2 Aflatoxicose..... | 30 |
| 2.4.2.1. Aflatoxicose aiguë..... | 30 |
| 2.4.2.2. Aflatoxicose chronique..... | 30 |
| 2.4.3. Toxicité chronique..... | 30 |
| 2.4.3.1. Effet mutagène et cancérogénicité..... | 31 |
| 2.4.3.2. Effet tératogène..... | 32 |
| 2.4.3.3. Immunosuppression..... | 33 |
| 2.4.3.4. Effet chez l'enfant..... | 33 |
| 2.4.3.5. Autre effet biologique des AF sur les organes et les systèmes corporels..... | 34 |
| 2.4.3.5.1. Effet des AF sur le tractus gastro-intestinal (TGI)..... | 34 |
| 2.4.3.5.2. Effet des AF sur le système respiratoire..... | 35 |
| 2.4.3.5.3. Effet des AF sur le système cardiovasculaire..... | 35 |
| 2.4.3.5.4. Effet des AF sur le système nerveux..... | 35 |
| 2.4.3.5.5. Effet des AF sur le système endocrinien..... | 36 |
| 2.4.3.5.6. Effet des AF sur le système reproducteur..... | 36 |
| 2.4.3.5.7. Effet des AF sur le système urinaire..... | 37 |
| 2.4.4. Aflatoxines et stress oxydatif..... | 37 |
| 2.4.5. Histopathologie..... | 37 |
| 3. Détection et Gestion..... | 39 |
| 3.1. Détection des AF..... | 40 |
| 3.1.1. Préparation des échantillons..... | 40 |
| 3.1.2. Méthode analytique..... | 40 |
| 3.1.2.1. Technique chromatographique..... | 40 |
| 3.1.2.1.1. Chromatographie sur couche mince (CCM)..... | 41 |
| 3.1.2.1.2. Chromatographie liquide à haute performance..... | 41 |
| 3.1.2.1.3. Chromatographie liquide/spectrométrie de masse (LC-MS) | 42 |
| 3.1.2.2. Technique immunologique..... | 42 |
| 3.1.2.2.1. Test ELISA..... | 42 |
| 3.1.2.2.2. Dosage radio-immunologique..... | 43 |
| 3.1.2.3. Méthode de détection plus récente..... | 43 |
| 3.2. Traitement / Gestion..... | 44 |
| 3.3. Stratégies d'atténuation des aflatoxines..... | 45 |
| Conclusion..... | 49 |

Liste des références bibliographique

Annexes

Résumé

Listes des tableaux

Listes des tableaux

| N° | Titre | Page |
|-----------|---|-------------|
| 1 | Propriétés physico-chimiques des AF | 7 |
| 2 | Diversité des structures chimiques des groupes AF Difurocoumaro-cyclopentenone (A). | 11 |
| 3 | Diversité des structures chimiques des groupes AF Difurocoumarolactone (B). | 12 |
| 4 | Origines des AF et produits les plus exposés à la contamination | 15 |

Listes des figures

Listes des figures

| N° | Titre | Page |
|-----------|--|-------------|
| 1 | Structure chimique des différents types d'aflatoxines et de leurs métabolites | 13 |
| 2 | Chaîne de transmission de l'aflatoxine des champignons à l'homme | 17 |
| 3 | Voies d'exposition humaine aux aflatoxines | 19 |
| 4 | Principales voies métaboliques et biotransformation de l'AFB1 | 23 |
| 5 | Voies de biotransformation et d'excrétion de l'aflatoxine B 1 chez l'homme | 24 |
| 6 | Interaction de l'AFB1-8,9 époxyde avec les constituants cellulaires | 25 |
| 7 | Différentes voies de métabolisation de l'AFB1 | 26 |
| 8 | Sources, exposition et voie pathogénique des aflatoxines | 29 |
| 9 | Différents niveaux physiologiques de la toxicité de l'AFB1 | 31 |
| 10 | Activation métabolique de l'AFB1. | 32 |
| 11 | Voies de la maladie de l'aflatoxine chez l'homme | 34 |
| 12 | Aflatoxicose chronique, foie d'un chien nourri avec de la nourriture pour animaux contaminée par l'aflatoxine. | 38 |

Liste des abréviations

Liste des abréviations

| | |
|---|--|
| <p>A : <i>Aspergillus</i></p> <p>ADN : Acide désoxyribonucléique</p> <p>AF : Aflatoxines</p> <p>AF-ALB : Aflatoxine-albumine</p> <p>AFAR : Aflatoxine aldéhyde réductase</p> <p>AFB: Aflatoxine type B</p> <p>AFB1: Aflatoxine B1</p> <p>AFB1FABY: AFB1-formamidopyrimidine</p> <p>AFB2: Aflatoxine B2</p> <p>AFB2a : Aflatoxine B2a</p> <p>AFBO : AFB1-8,9-endo et exo -époxyde</p> <p>AFG: Aflatoxine type G</p> <p>AFG1: Aflatoxine G1</p> <p>AFG2: Aflatoxine G2</p> <p>AFG2a: Aflatoxine G2a</p> <p>AFGM1: Aflatoxine GM1</p> <p>AFGM2: Aflatoxine GM2</p> <p>AFGM2a: Aflatoxine GM2a</p> <p>AFH1: Aflatoxine H1</p> <p>AFL: Aflatoxicol</p> <p>AFM1: Aflatoxine M1</p> <p>AFM2: Aflatoxine M2</p> <p>AFQ1: Aflatoxine Q1</p> <p>AFP: Aflatoxine P</p> <p>ALARA: As Low as Reasonably Achievable</p> <p>ARN : Acide ribonucléique</p> <p>ARNm : Acide ribonucléique messenger</p> <p>CCM : Chromatographie sur couche mince</p> <p>CHC : Carcinome hépatocellulaire</p> | <p>CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer</p> <p>CLHP : Chromatographie liquide à haute performance</p> <p>CL-SM : Chromatographie liquide-spectrométrie de masse</p> <p>ELL : Extractions liquide-liquide</p> <p>ELS : Extractions liquide-solide</p> <p>EPS : Extraction en phase solide</p> <p>FAO: Food and Agriculture Organization of the United Nations</p> <p>FDA: Food and Drug Administration</p> <p>FLA: Flavus</p> <p>GSH : Glutathion réduit</p> <p>GST : Glutathion-s-transférase</p> <p>IGF2: Insulin-like growth factor 2</p> <p>LH: Hormone lutéinisante</p> <p>LT CD 4 : Lymphocyte T CD4</p> <p>LT CD 8 : Lymphocyte T CD8</p> <p>ND : Non disponible</p> <p>PDK1 : Pyruvate déshydrogénase kinase 1</p> <p>Ppb : Particules par billion</p> <p>RIA : Radio-immunologiques</p> <p>ROS: Reactive oxygen species</p> <p>TGI: Tractus gastro-intestinale</p> <p>TXNRD1 : Thioredoxin D1</p> <p>UV : Ultra-violet</p> <p>VIH : Virus de l'immunodéficience humaine</p> <p>WHO : World Health Organization</p> |
|---|--|



INTRODUCTION

Introduction

Introduction

En 2024, cela fait 64 ans depuis la découverte des aflatoxines, le terme aflatoxine est dérivé du nom *Aspergillus flavus*, apparaît en 1960 après sa découverte comme étant la cause de la maladie X de la dinde (**Dhakal et al., 2023**).

Jusqu'à présent, près de 20 AF ont été décrites (**Picková et al., 2021**). D'après la FDA, les AF sont considérées comme un contaminant inévitable des aliments (**Dhakal et al., 2023**), ils sont classés selon le centre international de recherche contre le cancer dans le premier groupe des composés cancérigènes (**El mahgubi, 2013**).

Les AF peuvent se développer dans les cultures de base telles que le maïs, le riz, les arachides et les épices (**Kumar et al., 2016**). La consommation d'aliments contaminés par les animaux peut entraîner la transmission des dérivés d'AF dans les œufs, les produits laitiers et la viande, ce qui peut entraîner une exposition humaine (**Dhakal et al., 2023**), par la suite des conséquences toxicologiques cancérigènes peuvent survenir (**Dhakal et al., 2023**). 25% des cultures vivantes dans le monde subissent des dommages causés par ces toxines (**Ramadan et Al-Ameri, 2022**), ces dommages peuvent se produire de manière intermittente et sont fortement liée à l'environnement (**Ramadan et Al-Ameri, 2022**).

Des quantités considérables d'AF sont largement présentes dans les pays en développement, touchant environ 4,5 milliards de personnes (**Dhakal et al., 2023**). Il est indéniable que les AF sont les plus étudiés en raison de leur dangerosité pour les êtres humains (**El mahgubi, 2013**), donc la contamination alimentaire par les AF constitue un problème de santé mondial, en provoquant des effets néfastes sur l'homme et l'animal (**Kumar et al., 2016**).

La fréquence de contamination est plus élevée dans les climats tropicaux et subtropicaux (**Tirmenstein et Mangipudy, 2014**) où le climat joue un rôle majeur dans la croissance de ces champignons (**El mahgubi, 2013**).

Lorsque les humains sont exposés à des niveaux élevés d'AF, cela peut entraîner une toxicité aiguë, communément appelée aflatoxicose (**Williams et Jaeschke, 2011**).

En effet, comprendre comment l'AF se métabolise chez les êtres vivants est crucial pour mener des recherches toxicologiques, cela aura également un impact positif sur l'élaboration de stratégies de gestion et de protection pour limiter l'aflatoxicose (**Wang et al., 2022**).

Le développement de méthodes de détection, de décontamination et de traitement des éventuelles intoxications liées à une exposition aux AF demeure donc un défi important pour les scientifiques qui cherchent à améliorer la sécurité alimentaire (**Singh et Mehta, 2022**).

De ce fait, nous avons élaboré cette mise au point dans le but de mettre en lumière les dernières découvertes et avancées scientifiques concernant ce type de toxines. Basé sur une

Introduction

bibliographie riche et actualisée, ce mémoire s'articule autour de trois chapitres, précédés d'une introduction :

- Le premier chapitre abordera des notions et généralités sur les aflatoxines.
- Le deuxième présentera ensuite leur toxicité (toxicocinétique, toxicodynamique, etc..).
- Enfin le dernier chapitre s'intéressera à la détection et à la gestion de l'intoxication par ces molécules.

A decorative border in a light blue color, resembling a scroll, frames the text. It has rounded corners and small circular motifs at the top and bottom edges.

CHAPITRE I

Généralités sur les aflatoxines

1. Généralité sur les aflatoxines

1.1. Définition

Le mot aflatoxine est composé de 3 parties :

Le **A** pour le genre *Aspergillus*, le **FLA** pour l'espèce *flavus*, **TOXINE** qui désigne le poison et reflète le caractère toxique (**El mahgubi, 2013**).

Les AF portent le nom des métabolites secondaires car à la différence des métabolites primaires tel que les acides aminés et les vitamines, elles ne sont pas indispensables à la croissance des moisissures (**Ndayisaba, 2010**).

Elles représentent des toxines fongiques qui sont développés naturellement dans le monde entier, elles ont une influence significative sur les êtres vivants en raison de leurs capacités à être mutagènes et cancérigènes (**Samuel et al., 2021**).

Elles sont produites majoritairement par ces 2 espèces : *flavus*, *parasiticus* et rarement par *nomius* (**Jocobsen, 2012**), lors de la production de récolte, de stockage et de transformation des denrées alimentaires (**Dhakal et al., 2023**), dans des conditions d'humidité supérieure à 7 % et des températures qui se situent entre 24 et 35 degrés (**Jonathan et al., 2004**).

Divers facteurs influencent la synthèse d'AF tels que l'intensité lumineuse, le potentiel d'hydrogène, l'activité hydrique, la température et les sources de nutriments (**Muaz et al., 2021**), et pour favoriser la production des AF, il est possible d'avoir besoin de 2 facteurs cités ou plus (**Abrehame et al., 2023**).

Les AF constituent un groupe d'environ 20 contaminants différents (**Hernandez, 2021**), elles sont largement répandues dans les produits alimentaires et l'alimentation pour les animaux, souvent détectées dans les matières premières agricoles et leurs dérivés, même issus de producteurs respectant des normes de fabrication rigoureuses (**Abrehame et al., 2023**).

La haute toxicité des AF est tristement célèbre (**Picková et al., 2021**), la principale perception d'AF est qu'elle favorise le cancer du foie (**Williams et al., 2004**) et aussi il est bien connu que les AF et leurs métabolites sont responsables de la plupart des cas de mutagénicité et d'immunosuppression chez les humains et les animaux (**Abrehame et al., 2023**).

Selon l'institut international de recherche sur le cancer, l'AF a été classée comme cancérigène de catégorie 1 (**Williams et al., 2004**), et il a la possibilité d'être cancérigène du groupe 2B (**Marchese et al., 2018**). Il est important de noter que l'effet des AF sur l'homme est conditionné par les caractéristiques toxicologiques, le patrimoine génétique de la personne et aussi d'autres paramètres (**Picková et al., 2021**).

Malgré leur lien prédominant avec le cancer, il est maintenant clairement établi qu'elles déclenchent différentes autres maladies aiguës et chroniques sérieuses (**Benkerroum, 2019**),

CHAPITRE I : Généralités sur les aflatoxines

elles engendrent souvent une aflatoxicose aiguë qui peut conduire à la mort en raison de l'absence d'antidote (**Dhakal et al., 2019**).

1.2.Historique

Les AF ont été identifiées pour la première fois par WP.Blount , suite à la perte soudaine de 100 000 dindes en bonne santé dans l'Angleterre en 1960, ce qui a été nommé la maladie X de la dinde. Les scientifiques ont établi que l'origine du décès était liée à l'ingestion d'aliments contaminés par l'AF (**Picková et al., 2021**).

De 1961 à 1963 plusieurs études ont été menées pour étudier ces contaminants conduisant à la détermination des propriétés physico-chimiques de chaque type d'AFB et d'AFG et à la confirmation que l'AF provoque le cancer de foie (**Picková et al., 2021**).

En 1965 la FDA a opté pour une dose maximale de 30 µg/kg comme une première dose pour l'AF totale dans les aliments avant de la modifier en 1969, pour une dose de 20 µg/kg (**Picková et al., 2021**).

En 1974 des personnes ont également perdu la vie en raison d'intoxication aiguë à l'AF (**Picková et al., 2021**). La recherche scientifique s'est poursuivie et enfin, en 1984 les chercheurs ont réussi à créer des anticorps monoclonaux ciblant l'AFM1. De plus, ils ont identifié une nouvelle espèce productrice d'aflatoxine nommé *Aspergillus nomius* (**Picková et al., 2021**).

L'année 1988 a vu le lancement de recherches épidémiologiques axées sur l'identification des bio marqueurs de l'AF en Afrique et en Chine (**Picková et al., 2021**).

Cette étude s'est penchée sur l'épidémiologie moléculaire de la carcinogenèse d'AFB1 et l'excrétion urinaire de l'AFM.

La génotoxicité d'AFB a été démontrée en 1991, par l'induction d'une mutation ponctuelle de codon 249 du gène suppresseur de tumeur p53, le réseau métabolique responsable de la biosynthèse d'AF est également impliqué. Et pour les bio marqueurs tels que l'AFP, AFM et les adduits à l'ADN présents dans l'urine ont été utilisés pour la première fois dans l'année 1992 a été établie entre la consommation d'AFB et l'incidence du cancer du foie (**Picková et al., 2021**).

Une enquête a été menée sur un important épidémie d'aflatoxicose survenue au Kenya en 2004, en utilisant à la première fois les adduits AF-albumine dans le sérum sanguin comme bio marqueurs (**Picková et al., 2021**).

Enfin, on a des nouvelles approches et technologies prometteuses et innovantes pour atténuer les AF et leurs effets (**Picková et al., 2021**).

1.3. Types et propriétés physico-chimiques

Les composés étroitement liés, connus sous le nom d'AF, présentent de légères variations dans leurs compositions chimiques (**Williams *et al.*, 2004**). Jusqu'à maintenant on a identifié près de 18 types dont les plus importants sont de groupe B et G (**Abraham *et al.*, 2023**). Ces derniers provenant directement du champignon tandis que les autres se manifestent après le métabolisme du foie (**El mahgubi, 2013**).

Les AF sont issues des dihydrofuranocoumarines et se répartissent en deux catégories en fonction de leurs compositions chimiques, la première qui est : difurocoumarocyclopenténone contient l'AFB1, AFB2, AFB2a, AFM1, AFM2, AFM2a et l'aflatoxicol, la deuxième c'est : difurocoumarolactone contient l'AFG1, AFG2, AFG2a, AFGM1, AFGM2, AFGM2a et AFQ1 (**Abreham *et al.*, 2023**), ces numéros sont utilisés pour indiquer les molécules principales et secondaires (**El khoury, 2016**).

Sur le plan structural des liaisons en 8 à 9 positions sont présentes sur l'AFB, AFG et AFM principales, tandis qu'elles sont absentes sur l'AFB2, AFG2 et AFM2 (**Abreham *et al.*, 2023**). Il y a une autre différence, les AFB sont associées à une pentanone, tandis que les AFG sont associées à une lactone à 6 chaînons (**Abreham *et al.*, 2023**). Ces toxines sont des cristaux de couleur jaune pâle ou incolore (**El mahgubi, 2013**), de poids moléculaire faible 312 à 330 g/mol (**Tahir et Ali, 2021**).

Chaque AF a ses propres structures, y compris un cycle de coumarine et molécule de lactone insaturée (**El mahgubi, 2013**) et des atomes d'oxygènes qui vont augmenter la solubilité dans les solvants organiques tels que le chloroforme, le méthanol, etc. (**Tahir et Ali, 2021**). Et ils sont incapables de dissoudre dans l'eau (**El mahgubi, 2013**).

Ces substances organiques ne renferment aucune protéine (**El mahgubi, 2013**), En raison de la composition chimique des AF, qui contient un cycle aromatique, on peut les détecter en mesurant leur capacité à absorber les rayons ultraviolets ou en observant leurs luminescence (**Hernandez, 2021**) leur absorbance est élevée atteignant environ 365 nm (**Moss, 2003**). Sous irradiation ultraviolette, l'AFB donne la couleur bleu et l'AFG donne la couleur verte, tandis que l'AFM émet une couleur bleu violette (Tableau 01) (**El mahgubi, 2013**).

Leur stabilité est remarquable même à une température élevée (**Singh et Mahta, 2022**), cette stabilité n'empêche pas divers produits chimiques, y compris les bases, les acides et les oxydants de réagir avec les AF et les convertir en métabolites moins toxiques et mutagènes (**Singh et Mahta, 2022**), en revanche ces composés sont instables à l'air, à la lumière UV ou des conditions de pH extrêmes (<3 ou >10) et aux solvants polaires (**Ismail *et al.*, 2021**).

CHAPITRE I : Généralités sur les aflatoxines

Tableau 01 : les propriétés physico-chimiques des aflatoxines (Ismail *et al.*, 2021).

| Type des AF | Formule Chimique | Poids moléculaire (g /mol) | Point de fusion (°C) | Description physique | Solubilité |
|-------------|--|----------------------------|----------------------|---|--|
| AFB1 | C ₁₇ H ₁₂ O ₆ | 312.06 | 268 | Cristaux incolores à jaune pâle ou poudre blanche exposant la fluorescence bleue. | <1mg /ml (à 72°C) en méthanol, dans l'eau ,16.14 mg/l à 25°C |
| AFB2 | C ₁₇ H ₁₄ O ₆ | 314.29 | 287.5 | Cristaux incolores à jaune pâle présentant une fluorescence bleue. | Dans l'eau ,24,9 mg/L à 25°C |
| AFG1 | C ₁₇ H ₁₂ O ₇ | 328.27 | 237-299 | Cristaux incolores à jaune pâle présentant une fluorescence verte. | Dans l'eau, 477 mg/L à 25 °C. |
| AFG2 | C ₁₇ H ₁₄ O ₇ | 330.29 | 237-240 | Solide cristallin léger et moelleux présentant une fluorescence bleu-verte. | Dans l'eau, 3,73 x 10 + 3mg/L à 25°C. |
| AFB2a | C ₁₇ H ₁₄ O ₇ | 330.29 | ND | ND | ND |
| AFG2a | C ₁₇ H ₁₄ O ₈ | 346.3 | ND | ND | ND |
| AFM1 | C ₁₇ H ₁₂ O ₇ | 328.06 | 299 | Exposition solide de fluorescence bleu-violet. | ND |
| AFM2 | C ₁₇ H ₁₂ O ₇ | 330.29 | 293 | Solide | ND |
| AFQ1 | C ₁₇ H ₁₂ O ₇ | 328.27 | ND | ND | ND |
| AFM2a | C ₁₇ H ₁₄ O ₈ | 346.3 | ND | ND | ND |
| AFP1 | C ₆ H ₁₀ O ₆ | 298.25 | ND | ND | ND |
| AFQ2a | C ₁₇ H ₁₄ O ₈ | 346.29 | ND | ND | ND |

CHAPITRE I : Généralités sur les aflatoxines

| | | | | | |
|-------|--|--------|-----|--------|--------|
| AFL | C ₁₇ H ₁₄ O ₆ | 314.29 | ND | ND | 314.29 |
| AFLH1 | C ₁₇ H ₁₄ O ₇ | 330.29 | ND | ND | ND |
| AFLM1 | C ₁₇ H ₁₄ O ₇ | 330.29 | ND | ND | ND |
| AFGM1 | C ₁₇ H ₁₂ O ₈ | 344.3 | 276 | Solide | ND |

Les animaux, les humains et d'autres micro-organismes peuvent biotransformer certaines AF pour produire d'autres types qui sont généralement moins toxiques (**Ismail et al., 2021**). Les AF sont des difuranocoumarines, créées par synthèse de polycétides, elles sont constituées d'un noyau de coumarine et de six côtés attachés à la molécule de difuroane, ainsi que d'atomes de pentène ou lactone. Ces composés peuvent être classés en deux groupes principaux : les difurocoumarocyclopenténones et les difurocoumarolactones (**Abrehame et al., 2023**).

1.3.1. Difurocoumarocyclopentenone

Grâce au processus métabolique des AF par les cytochromes P450, plusieurs produits hydroxylés ont été identifiés dont AFM1, AFM2, AFP1, AFB2a et AFL. Parmi eux AFP1, AFQ1, AFB2a sont considérés comme des produits de détoxification d'AFB1 en raison de leur capacité de liaison réduite de l'ADN (**Ismail et al., 2021**).

1.3.1.1. AFB1

C'est la toxine la plus communément produite par l'espèce *Aspergillus*, qui est une mycotoxine très puissante sa toxicité par rapport au cyanure de potassium et l'arsenic est 10 fois et 68 fois supérieure, respectivement (**Li et al., 2022**), il a des effets néfastes sur les humains et les animaux. Cependant, les effets de l'AFB1 diffèrent considérablement selon les espèces en raison des mutations de biotransformations, de sensibilité et de toxicité. Certains animaux présentent une sensibilité extraordinaire à l'AFB1, tandis que d'autres présentent une résistance. La DL 50, qui indique la dose mortelle pour 50% de la population, varie de 9 à 60 mg/kg de poids corporel (**Popescu et al., 2022**).

1.3.1.2. AFB2

Des recherches approfondies ont été menées sur ce composé pour explorer son activité biologique, avec un accent particulier sur sa sensibilité et sa capacité à subir des transformations au sein des systèmes biologiques (**Lillelloj et Ciegler, 1969**). L'AFB2 est un composé de formule chimique C₁₇H₁₄O₇ (**Pubchem, 2021**). Il est toxique fluorescent bleu produit par les mêmes espèces que l'AFB1. Des séquences multiples la quinone et le 2,3 dihydrofuran peuvent conduire à la synthèse de ce métabolite (**Popescu et al., 2022**). Dans certaines études, ce dérivé

CHAPITRE I : Généralités sur les aflatoxines

monohydroxylés est produit en convertissant l'AFB1 en AFB2a grâce à l'acide citrique 1M (Patterson et Roberts, 1970).

1.3.1.3. AFM1

Selon le CIRC, il est classé dans le groupe 2B comme un agent provoque le cancer (Marchese *et al.*, 2018) c'est un composé formé par la conversion de l'AFB1 dans le lait des mammifères (Cole *et al.*, 2003), un pourcentage de 0,5 à 5% d'AFB1 ingéré subit une transformation dans le foie en AFM1 (Popescu *et al.*, 2022), il est thermostable (El khoury, 2016) et se lie avec la protéine caséine (Beitollahi *et al.*, 2020) grâce à leur semi-polarité (Abrehame *et al.*, 2023). Il a pour conséquence la progression de la cancérogénicité de la mutation et du retard de croissance chez les enfants (Abrehame *et al.*, 2023). La présence de ces composés dans l'urine témoigne d'une exposition antérieure de 24h (Williams *et al.*, 2004).

1.3.1.4. AFM2

Est une forme de mycotoxine identifiée dans le lait ou les produits laitiers provenant des animaux qui consomment des aliments contaminés, il a été reconnu comme étant génotoxique à cause de ses effets clastogènes et aneugènes, ce qui entraîne des anomalies chromosomiques lorsqu'il interagit avec l'ADN (Onur *et al.*, 2023). Il représente un métabolite majeur de l'AFB2 après sa conversion en AFM2 par biotransformation (Onur *et al.*, 2023). La biotransformation et l'hydroxylation du 4 carbone de la molécule AFB2 par les monooxygénases sont réalisées par le lait, ce qui permet de produire AFM2 (Onur *et al.*, 2023).

1.3.1.5. AFQ1

Le CYP3A4 est responsable de l'hydroxylation de l'AFB1 et donne l'AFQ1 qui est un dérivé non toxique. Pour la première fois on l'a identifié dans des échantillons microsomaux à base de foie des singes qui ont été exposés aux AFB1 (Muaz *et al.*, 2021). Ils ont prouvé que l'AFQ1 était couramment présent chez les humains, représentant entre 1 et 11% des quantités d'AFB1 ingérée (Muaz *et al.*, 2021). Toutefois, l'AFQ1 présente un potentiel de liaison à l'ADN bien inférieur par rapport à l'AFBO, il est donc considéré comme un composé de détoxification de l'AFB1 (Muaz *et al.*, 2021), il présente une réduction d'environ 18 et 83 fois en termes de toxicité et en termes de mutagénicité respectivement par rapport à l'AFB1 (Popescu *et al.*, 2022).

En outre, une autre recherche a mis en évidence la présence d'AFQ1 à des niveaux inférieurs à l'AFM1 et à l'AFB1-N7-guanine après avoir analysé les échantillons urinaires et fécaux. Par ailleurs, les niveaux ont été plus élevés dans les matières fécales que dans l'urine, ce qui est en réalité une potentialité de biomarqueurs pour évaluer l'exposition à l'AFB1 (Muaz *et al.*, 2021).

CHAPITRE I : Généralités sur les aflatoxines

Bien que l'AFQ1 soit considéré comme l'un des métabolites les plus fréquents de l'AFB1, il est peu fréquemment employé comme biomarqueur pour évaluer l'exposition à cette substance.

1.3.1.6. AFB2a

On a d'abord identifié AFB2a comme un composé d'AFB1 qui se forme après la catalyse de l'acide dans des conditions acides douces, il est possible d'ajouter des déchets à travers la double liaison pour former l'anneau hémi-acétal. Des milieux acides de moisissures ajoutés avec AFB1 ont permis d'observer cette transformation non enzymatique (**Muaz et al., 2021**). Selon les études, il a été prouvé que l'AFB2a présente une toxicité moindre que l'AFB1 grâce à sa faiblesse de liaison avec l'ADN cela le rend un produit de détoxification de l'AFB1. Toutefois, il présente une tendance particulière à se fixer sur les protéines cellulaires, qui peuvent être responsable d'autres effets toxiques cellulaires. Cette liaison est couramment observée avec les amines primaires dans une ambiance alcaline. Les groupes de tête de phospholipides phosphoetha-nolamine peuvent être impliqués dans la liaison. Jusqu'à présent, cette combinaison d'AF et de lipide présente une structure chimique unique (**Muaz et al., 2021**).

1.3.1.7. Aflatoxicol (AFL)

La réduction biologique catalysée par l'enzyme NADPH réductase dans le cytosol est responsable de la production d'AFL (**Muaz et al., 2021**) qui est un dérivé d'AFB1. On obtient cette substance en réduisant sélectivement le cyclopentanone carbonyle de l'AFB1, il existe 2 stéréoisomères (AFL1/AFL-A/Ro et AFL2 ou AFL-B) qui varient en fonction de l'emplacement de groupe hydroxyle dans le cycle cyclopentène. Même si l'AFL présente une toxicité 18 fois inférieure à celle de l'AFB1, des études ont prouvé qu'il peut causer du cancer et être un agent mutagène de changement de cadre de lecture (**Popescu et al., 2022**).

1.3.1.8. AFLH1

De manière structurelle, AFLH1 présente une similitude avec AFL, caractérisée par l'ajout d'un groupe hydroxyle sur le cycle de cyclopenténone terminal. La transformation métabolique de l'AFB1 en AFLH1 fait intervenir deux systèmes enzymatiques, à savoir l'hydroxylase présente dans les microsomes et la réductase localisée dans le cytoplasme. Toutefois, il reste compliqué d'établir si la formation de l'AFLH1 résulte de l'hydroxylation de l'AFL ou de la réduction du AFQ1 (**Muaz et al., 2021**).

CHAPITRE I : Généralités sur les aflatoxines

Tableau 02. Diversité des structures chimiques des groupes Aflatoxines Difurocoumarocyclopentenone (A).

| Aflatoxine | R1 | R2 | R3 | R4 | R5 | Liaison C8-C9 |
|------------|----|----|----|-----|----|---------------|
| B1 | H | =O | H | CH3 | H | Insaturée |
| B2 | H | =O | H | CH3 | H | Saturée |
| B2a | H | =O | H | CH3 | OH | Saturée |
| M1 | OH | =O | H | CH3 | H | Insaturée |
| M2 | OH | =O | H | CH3 | H | Saturée |
| M2a | OH | =O | H | CH3 | OH | Saturée |
| Q1 | H | =O | OH | CH3 | H | Insaturée |
| Q2a | H | =O | OH | CH3 | OH | Saturée |
| AFLH1 | H | OH | OH | CH3 | H | Insaturée |

1.2.3. Difurocoumarolactones

Inclut le groupe G en tant que principal représentant, englobant habituellement ces types AFG1, AFG2, AFGM1, AFGM2 et AFG2a (**Ramdan et Al-Ameri, 2022**).

1.3.2.1. AFG1

Est une substance toxique synthétisée par des champignons courants présents dans la terre tels que *A.Flavus*, *A.Parasiticus*, *A.nominus*, *A.arachidicol*. Il joue un rôle dans la toxicité et l'hépatocarcinogénicité chez les humains et les animaux (**Popscu et al., 2022**). En plus, on a observé que les aliments et les boissons contaminés par les AF sont l'origine de la détection de l'AFG1 (**Alposy et Yalvac, 2011**). Par ailleurs, le cycle terminal du furane de l'AFG1 caractérisé par une liaison insaturée en position 8,9 (**Omara et al., 2020**).

1.3.2.2. AFG2

Il s'agit d'une forme d'AF identifiée et issue de la nature, produit par l'espèce *Aspergillus* (**Abrehame et al., 2023**). Il a la formule chimique suivante : $C_{17}H_{14}O_7$ (**Iqbal et al., 2013**) leur structure a été découverte par le groupe Büchi en 1965 (**Smith et Groopman, 2019**) il présente une activité hépatocarcinogénique nettement inférieure à celle de l'AFB1 (**Popescu et al., 2022**).

1.3.2.3. AFG2a

Lorsqu'un acide catalytique oxyde l'AFG1, ce dernier est couramment converti en AFG2a ce qui les fait perdre leur aspect cristallin (**Abdulra'uf, 2017**), les autres recherches affirment qu'on obtient ce dérivé à partir de métabolisation de l'AFG2 (**Masciarell et al., 2020**).

CHAPITRE I : Généralités sur les aflatoxines

Tableau 03. Diversité des structures chimiques des groupes AF Difurocoumarolactone (B).

| Aflatoxines | R1 | R2 | Liaison C8-C9 |
|-------------|----|----|---------------|
| G1 | H | H | Insaturée |
| G2 | H | H | Saturée |
| G2a | H | OH | Saturée |

CHAPITRE I : Généralités sur les aflatoxines

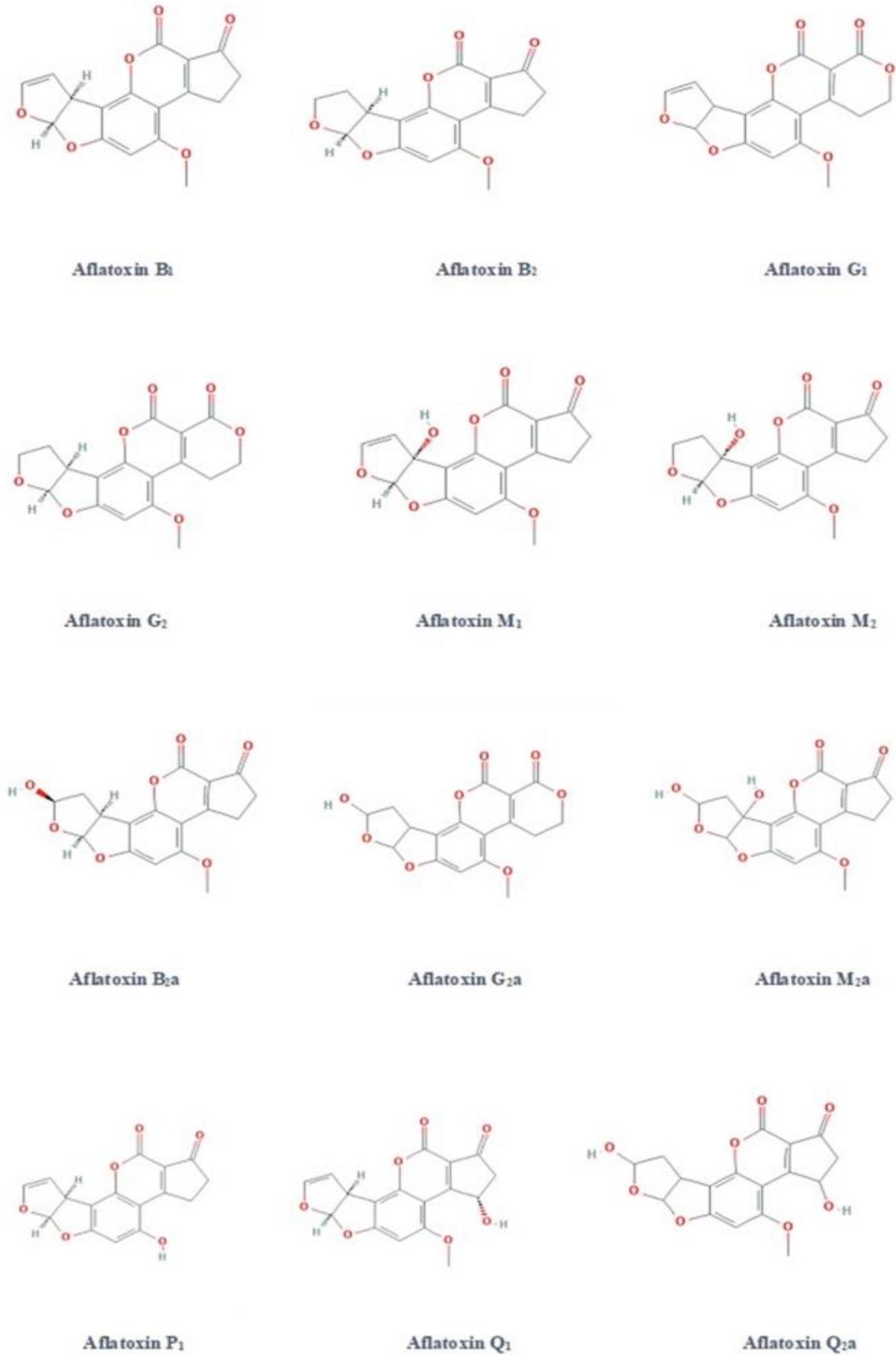


Figure 01. Structure chimique des différents types d'aflatoxines et de leurs métabolites (Ismail *et al.*, 2021).

CHAPITRE I : Généralités sur les aflatoxines

Tableau 04 : Origines des aflatoxines et produits les plus exposés à la contamination (Ramadan et Al-Ameri, 2022).

| Aflatoxine | Source | Denrées fréquemment contaminées |
|------------------------------|--|---|
| Difurocoumaro-cyclopentenone | | |
| AFB1 | <i>Section Flavi</i> : <i>A. flavus</i> , <i>A. togoensis</i> , <i>A. pseudotamarii</i> , <i>A. austwickii</i> , <i>A. aflatoxiformans</i> , <i>A. arachidicola</i> , <i>A. céréales</i> , <i>A. mottae</i> , <i>A. minisclerotigenes</i> , <i>A. luteovirescens</i> (anciennement <i>A. bombycis</i>), <i>A. novoparasiticus</i> , <i>A. parasiticus</i> , <i>A. nomius</i> , <i>A. pipericola</i> , <i>A. pseudonomius</i> , <i>A. pseudocaelatus</i> , <i>A. transmontanensis</i> , <i>A. sergii</i> , <i>Section Ochraceorosei</i> : <i>A. ochraceoroseus</i> , <i>A. Rambellii</i> <i>Section Nidulantes</i> : <i>A. miraensis</i> , <i>A. astellatus</i> , <i>A. venezuelensis</i> , <i>A. olivic</i> | Céréales (comme le riz, le sorgho, le blé, à peine, maïs), les graines oléagineuses (comme, graines de coton, graines de colza, graines de tournesol), graines de noix (comme pistache, arachide, cacahuètes), des épices (comme le poivre noir et rouge, curcuma, piments de la Jamaïque, gingembre), produits laitiers produits, viandes, fruits secs, fruits jus, œufs, aliments dérivés de ces produits |
| AFB2 | Céréales (comme le riz, le sorgho, le blé à peine, maïs), les graines oléagineuses (comme graines de coton, graines de colza, graines de tournesol), graines de noix (comme pistache, arachide, cacahuètes) des épices (comme le poivre noir et rouge, curcuma, piments de la Jamaïque, gingembre), produits laitier, viandes, fruits secs, fruits jus, œufs. | Céréales (comme le riz, le sorgho, à peine, blé, maïs), huile de graines (comme graines de tournesol, colza, coton graines), noix (comme l'arachide, pistache, cacahuètes), épices (comme poivre noir et rouge, gingembre, curcuma), produits laitiers, viandes, fruits secs, œufs, jus de fruits et les denrées alimentaires dérivée de ces produits. |
| AFB2a | Métabolite hydroxylé de l'AFB1 obtenu par ajout d'eau au furane terminal double liaison dans des conditions acides dans le foie, l'estomac ou le sol (aucune preuve de l'implication d'enzymes particulières) produit naturellement par <i>A. Parasiticus</i> et <i>A. flavus</i> . | N/A |
| AFM1 | Oxydase microsomale hépatique à fonction mixte (MFO) (principalement cytochrome) métabolite de l'AFB1 hydroxylée dans foie de mammifère formé <i>in vitro</i> par le foie homogénats d'aflatoxine B1 produit naturellement par <i>A. Parasiticus</i> et <i>A. flavus</i> . | Lait (lait maternel inclus) et les produits laitiers, produits carnés (foie, reins) et moisissures d'arachide et de maïs. |

CHAPITRE I : Généralités sur les aflatoxines

| | | |
|---------------------------|---|---|
| AFM2 | Métabolite B2 hydroxylé par les mammifères MFO microsomique hépatique produit naturellement par <i>A. parasiticus</i> | Identique à l'AFM1 |
| AFQ1 | Métabolite hydroxylé de l'AFB1 par enzymes microsomales chez les vertébrés supérieurs et foie de volaille (principal métabolite de singe de l'AFB1) | Supposé être présent dans les parties comestibles de bovin nourri à l'AFB1- aliments contaminé |
| AFQ2a | Hydratation acide de l'AFQ1 | N /A |
| Aflatoxicol H1 | Métabolites réduits du NADPH soluble réductases dépendantes catalysées par l'AFB1 et AFQ1 dans le foie. | Produits laitiers et lait. |
| Difurocoumaro- lactone | | |
| AFG1 | <i>A. aflatoxiformans</i> , <i>A. flavus</i> , <i>A. céréales</i> , <i>A. austwickii</i> , <i>A. minisclerotigenes</i> , <i>A. arachidicola</i> , <i>A. luteovirescens</i> , <i>A. mottae</i> , <i>A. novoparasiticus</i> , <i>A. nomius</i> , <i>A. pipericola</i> , <i>A. parasiticus</i> , <i>A. pseudonomius</i> , <i>A. pseudocaelatus</i> , <i>A. transmontanensis</i> , <i>A. sergii</i> | Céréales (comme le riz, le sorgho, le blé à peine, le maïs), les graines oléagineuses (comme graines de coton, graines de colza, tournesol graines), noix (comme les arachides, arachides, pistaches), épices (comme le gingembre, le poivre noir et rouge, curcuma), produits laitiers, viandes, fruits secs, jus de fruits, volailles et les aliments pour animaux et les aliments extraits de tels produits. |
| AFG2 | <i>A. flavus</i> 1, <i>A. austwickii</i> , <i>A. aflatoxiformans</i> , <i>A. arachidicola</i> , <i>A. céréales</i> , <i>A. mottae</i> , <i>A. minisclerotigenes</i> , <i>A. nomius</i> , <i>A. luteovirescens</i> , <i>A. transmontanensis</i> , <i>A. parasiticus</i> , <i>A. novoparasiticus</i> , <i>A. pseudocaelatus</i> , <i>A. pipericola</i> , <i>A. sergii</i> , <i>A. pseudonomis</i> | Identique à l'AFG1 |
| AFG2a | Un métabolite de l'AFG1 hydroxylée obtenu par addition catalytique d'eau au double liaison terminale du furane en présence de conditions acides dans le foie, l'intestin ou le sol (aucune preuve d'une implication enzymatique unique). Fabriqué naturellement par <i>A. Flavus</i> . | N/A |

A decorative border in a light blue color, resembling a scroll or a ribbon, frames the text. It has rounded corners and small circular motifs at the top and bottom edges.

CHAPITRE II

Toxicité des aflatoxines

2. Toxicité des aflatoxines

2.1. Sources d'intoxication par les AF

Les analyses ont révélé la présence d'AF dans divers produits alimentaires tels que le lait, le fromage, le maïs, les arachides, les graines de coton, les noix, les amandes, les figues, diverses épices (Picó, 2016), les céréales, les fruits secs, les préparations pour nourrissons (Ismail *et al.*, 2021) et une multitude d'autres denrées alimentaires, ainsi que des produits destinés à l'alimentation animale (Picó, 2016).

Des résultats indiquent que plusieurs céréales, dont le maïs, le blé et le riz, sont sensibles à la contamination par les AF dès leur stade de floraison (Abrahmene *et al.*, 2018). Toutefois, parmi les produits étudiés, le maïs et les arachides se révèlent être les plus susceptibles de présenter des niveaux élevés de contamination par les AF (Picó, 2016).

Les graines oléagineuses et leurs tourteaux, en tant que substrats nutritifs favorables au développement fongique, représentent une source prédominante d'exposition aux AF, entraînant des risques d'intoxication pour les humains et les animaux. Les épices telles que le piment, le poivre noir/rouge, la coriandre, le curcuma et le gingembre sont des réservoirs potentiels d'AF, exposés à la contamination fongique tout au long de leur cycle de production, de la culture à la transformation, en passant par les pratiques post-récolte, ainsi les épices disponibles sur le marché sont fréquemment affectées par des niveaux inacceptables d'AF, constituant une menace pour la santé publique du fait de leur consommation généralement crue ou peu soumise à un traitement thermique pendant la transformation (Abrehmane *et al.*, 2023).

Des niveaux d'AF supérieurs aux limites maximales autorisées ont été signalés dans divers produits laitiers, notamment le lait (Ismail *et al.*, 2021). Ces produits sont susceptibles d'être contaminés en raison de l'ingestion, par les animaux, d'aliments contaminés par les AF (Picó, 2016), ou des additifs contaminés. De nombreux rapports ont documenté des cas d'empoisonnement liés à la présence d'AFM1 dans les produits laitiers, notamment le fromage, le yaourt, la crème, le beurre, la crème glacée et le lait en poudre (Abrehmane *et al.*, 2023).

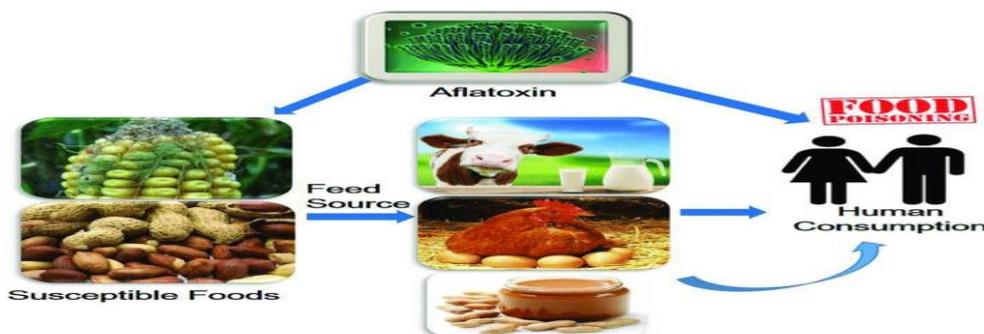


Figure 02. Chaîne de transmission de l'aflatoxine des champignons à l'homme (Oyebamiji *et al.*, 2021).

2.2. Voies d'exposition à l'AF

L'AF peut se retrouver dans l'organisme par trois voies différentes : l'ingestion, l'inhalation ou le contact cutané (**Figure 3**) (**Gomez-Salazar et al., 2023**). La principale voie d'exposition aux AF est la consommation d'aliments contaminés. Une fois ingérée, l'AF est convertie en métabolites dans le foie, notamment l'aflatoxine M1, Q1, P1 et B2a, puis transférée dans le tractus gastro-intestinal pour être ensuite sécrétée en l'urine ou en la bile. On a rapporté que les métabolites de l'AF se retrouvent excrétés dans l'urine, se situant entre 4,4 et 7,6 % (**Salazar et al., 2023**).

Il y a des recherches qui ont été menées sur la contamination par contact cutané par AF (**Gomez-Salazar et al., 2023** et **Benkerroum, 2020**). Cependant, il a été prouvé que l'AFB1 peut pénétrer dans la couche la plus externe de la peau. Même si elle est lentement absorbée, une concentration élevée peut causer un risque potentiel pour la santé des personnes en contact avec des produits contaminés.

En outre, le sang peut transporter les métabolites de l'AFB1 présents dans la peau vers le foie (**Gomez-Salazar et al., 2023**). En effet, des travaux ont rapporté qu'une exposition prolongée à cette AF peut provoquer une augmentation du risque de cancer du foie (**Marchese et al., 2018**).

Les risques professionnels sont principalement liés à l'inhalation, surtout lorsqu'il s'agit de manipuler des céréales en vrac, où les AF sont présentes dans le matériau en suspension et sont transportées dans l'organisme par les voies respiratoires (**Gomez-Salazar et al., 2023**). Le carcinome à cellules alvéolaires, l'adénomatose pulmonaire et le cancer du poumon sont des problèmes de santé potentiellement identifiés par inhalation conformément à l'exposition professionnelle aux AF (**Gomez-Salazar et al., 2023**).

Au cours de la gestation, le fœtus sort en premier de l'environnement intra-utérin, qui est régulé par la santé maternelle. L'alimentation et l'exposition à des produits chimiques environnementaux, ainsi que tout dommage aux cellules à croissance rapide du fœtus, peuvent causer des anomalies permanentes, ce qui peut causer des problèmes de santé et prolonger la durée de vie. Malgré le fait que le placenta agisse comme une barrière contre la plupart des composés toxiques pour empêcher leur exposition au fœtus (**Ismail et al., 2021**).

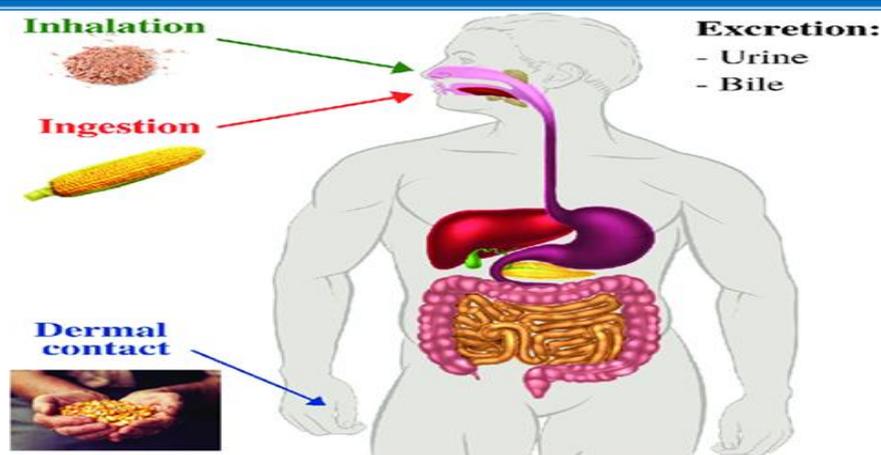


Figure 03. Voies d'exposition humaine aux aflatoxines (Gomez-Saarazar *et al.*, 2023).

2.3. Toxicocinétique

2.3.1. Absorption

Dans une recherche, qui s'est basée sur le système ADME, il a été démontré que 13 analogues d'AF présentent des fortes propriétés d'absorption (Abrehame *et al.*, 2023), elles sont des substances à fortes solubilité dans le tissu adipeux, ce qui les rend facilement assimilables par la voie de l'exposition généralement par le tractus gastro-intestinal (Bbosa *et al.*, 2013), il est également possible qu'elles soient absorbées par les voies respiratoires en présence de poussières inhalantes contaminés (Masciarelli *et al.*, 2020).

Une fois que les AF sont introduites dans l'organisme, elles sont capables de traverser les membranes des cellules et de diffuser dans le système sanguin (Bbosa *et al.*, 2013). Le processus d'assimilation des AF débute de la surface de muqueuse de la partie supérieure de notre tube digestif, l'emplacement de principal point d'absorption est situé dans la partie inférieure de la lumière intestinale (Abrehame *et al.*, 2023).

La légèreté moléculaire de l'AFB1 permet leur absorption passive qui se produit dans l'intestin grêle par les entérocytes plus précisément dans le duodénum (Masciarelli *et al.*, 2020) et le jéjunum (Li *et al.*, 2022). On a constaté que la salive humaine contient de l'aflatoxine type B, G et M et donc il capable de se réabsorber dans le système digestif et de diffuser dans le sang, le cycle entéro-hépatique pourrait être responsable de certains cas de recirculation d'AF dans l'organisme, ce qui pourrait expliquer cela (Masciarelli *et al.*, 2020).

2.3.2. Distribution

Après avoir été absorbé, l'AF entre dans la circulation sanguine (Abrehame *et al.*, 2023). Les composants de sang, les érythrocytes et les protéines plasmatiques sont responsables de transporter les AF dans l'organisme (Hernandez, 2021), certains d'entre eux se lient à l'albumine sérique, tandis que d'autres restent libres. Cependant seuls les AF non liées

CHAPITRE II : Toxicité des aflatoxines

possèdent la capacité de traverser les membranes des cellules (**Masciarelli et al., 2020**) et lorsque les AF sont inhalées, ils sont capables de se déplacer jusqu'aux alvéoles pulmonaires (**Masciarelli et al., 2020**).

Des études menées sur des animaux ont indiqué qu'après la pénétration des AF dans le flux sanguin, la circulation portale est considérée comme un moyen de transport des AF vers le foie, cela peut être attribué à leurs nature lipophile et à la haute perméabilité de la membrane hépatocytaire (**Abrehame et al., 2023**). Le foie démontre une efficacité remarquable pour extraire l'AFB1 de la circulation sanguine, tandis que les reins, bien que dans une moindre mesure, peuvent également collecter les AF du sang (**Abrehame et al., 2023**).

2.3.3. Métabolisme

Des recherches ont révélé plusieurs voies métaboliques chez les êtres vivants qui interviennent dans la biotransformation des AF (**Masciarelli et al., 2020**), chez les adultes et les enfants, il existe une grande variation dans cette métabolisation (**Ismail et al., 2021**), l'épithélium intestinale et respiratoire est le lieu de départ du métabolisme (**Abrehame et al., 2023**).

La majorité des réactions se déroulent dans le tractus gastro-intestinal, dans le foie, dans les poumons, les reins jouant un rôle moindre dans ce processus (**Masciarelli et al., 2020**). En général, au niveau hépatique où se déroule la biotransformation en deux phases, les réactions de phase 1 ont des effets oxydatifs, réducteurs ou hydrolytiques, et elles offrent ainsi une structure chimique indispensable pour les réactions de phase 2, la médiation de cette phase par le système enzymatique du cytochrome P450 peut déclencher l'activation ou la détoxification d'un composé (**Abdulra'uf, 2017**), la régulation de l'équilibre entre la bio-activation et la détoxification est intrinsèquement associée aux spécificités d'expression des diverses isoenzymes, en conjonction avec l'intensité de l'exposition toxique (**Guerre et al., 1996**), tandis que les réactions de deuxième phase comprend l'utilisation du sulfate, la conjugaison des glucuronides, du glutathion (GSH) et des acides aminés, et peut causer une détoxification ou une apparition des lésions biochimiques (**Abdulra'uf, 2017**).

2.3.3.1. Phase1

Lors de cette phase il peut y avoir différentes réactions comme l'époxydation, l'hydratation, la déméthylation et l'hydroxylation (**Okechukwu, 2023**). Le système enzymatique du cytochrome P450 est responsable de ces principales réactions d'activation d'AFB1, elles se manifestent principalement dans le foie, mais également dans le tissu extra-hépatique tels que l'épithélium respiratoire et intestinal (**Masciarelli et al., 2020**). Dans le poumon humain, la voie de la prostaglandine synthétase est considérée comme la principale voie d'activation d'AFB1

CHAPITRE II : Toxicité des aflatoxines

(**Masciarelli et al., 2020**), en présence d'acide arachidonique, la catalyse de cette réaction serait favorisée (**Guerre et al., 1996**), tandis que la voie de la lipoxigénase joue un rôle moindre dans le processus elle entraîne la formation de B1-8,9-oxo-époxyde (**Masciarelli et al., 2020**) bien que ces systèmes enzymatiques soient quantitativement moins efficaces que le P450 dans le métabolisme de l'AF, ils pourraient néanmoins jouer un rôle significatif dans certains cas, notamment lors de faibles expositions (**Guerre et al., 1996**).

Dans le foie, l'AFB1 a la capacité d'emprunter diverses voies de métabolisation (**Hernandez, 2021**). Une isoenzyme peut engendrer la production de multiples métabolites, tandis qu'un métabolite peut être généré par divers isoenzymes ou, dans certains cas, par différents systèmes enzymatiques (**Guerre et al., 1996**).

Le CYP3A4 et le CYP1A2 sont les deux principaux isoformes de CYP450 qui interviennent dans la conversion d'AFB1 en exo-8,9 époxyde qui est un métabolite instable (Figure 04) (**Bbosa et al., 2013**), cette réaction est perçue comme la principale voie de biotransformation (**Abdulra'uf, 2017**), cette voie métabolique est principalement caractérisée dans les cellules parenchymateuses hépatiques mais elle est également envisageable dans les cellules sinusoides et les cellules de Kupffer, de plus, elle se manifeste dans les voies aériennes supérieures et profondes, ainsi que dans les poumons, chez de nombreuses espèces animales (**Guerre et al., 1996**).

Le CYP3A4 est le principal enzyme de la famille CYP450 (**Bbosa et al., 2013**), il a été prouvé qu'il a un impact significatif sur l'activation d'AFB1 grâce à leur activité intrinsèque vers ce substrat (**Abdulra'uf, 2017**), et il a la capacité de l'activer ou le détoxifier (**Abdulra'uf, 2017**), ce enzyme il catalyse l'hydroxylation du cycle cyclopenténone et forme l'AFQ1 avec un pourcentage de 8 fois plus élevé que celle de l'époxyde (**Smith et Groopman, 2019**), et donne aussi l'époxyde AFB-2,3 génotoxique (**Abdulra'uf, 2017**).

Il est possible d'activer l'AFB1 par le CYP1A2, qui joue un rôle moindre que le CYP3A4 (**Abdulra'uf, 2017**), il a la capacité de stimuler l'époxydation d'AFB1 afin de générer une quantité importante d'endo-époxyde (**Abrehame et al., 2023**), comme il peut l'oxyder et donner la naissance d'un métabolite hydroxylé AFM1 (**Ismail et al., 2021**) ce dernier est produit par 9 α -hydroxylation (**Smith et Groopman, 2019**), qui est un substrat médiocre pour l'époxydation et moins active que l'AF mère (**Bbosa et al., 2013**), il est estimé que près de 0,3_6,2% d'AFB1 ingéré par les bovins laitiers est converti en AFM1 (**Abrehame et al., 2023**).

De plus, ces deux principaux enzymes métabolisent l'AFB1 en AFP1 et AFQ1 qui sont 2 métabolites moins nocifs car ils ne sont pas favorables à l'époxydation, l'AFP1 se forme par la O-déméthylation (**Abrehame et al., 2023**) cette voie métabolique responsable de la

CHAPITRE II : Toxicité des aflatoxines

détoxification de l'AFB1 se trouve principalement dans les hépatocytes et n'est généralement pas présente en grande quantité (**Guerre *et al.*, 1996**). Il est nécessaire de mentionner une autre isoforme de CYP450, la CYP3A5 qui n'est pas présent chez tout le monde, en particulier chez les africains, cette enzyme provoque principalement la conversion d'AFB1 en exo-époxyde et certains AFQ1 (**Bbosa *et al.*, 2013**). En outre, l'AFB1 est susceptible d'être soumis une cytoréduction au niveau du cycle cyclopenténone afin de produire l'aflatoxicol (**Smith et Groopman, 2019**), le processus de cette biotransformation aurait lieu grâce à l'activité de la NADPH-réductase cytosolique (**Guerre *et al.*, 1996**), une déshydrogénase microsomale peut le réoxyder en AFB1 ce qui accroît leur demi vie (**Abrehame *et al.*, 2023**).

Il a été observé que les aflatoxines B2 et G1 subissent une hydroxylation en position 9a et 10a respectivement, engendrant ainsi la naissance de l'AFM2 et de AFGM1. L'hydratation des AFB1 et AFG1 en position 8,9 et 9,10 respectivement, aboutit à la formation des AFB2a et AFG2a, ce processus peut se dérouler dans l'estomac, à un PH acide, ou sous l'influence catalytique du cytochrome P450 (**Guerre *et al.*, 1996**).

2.3.3.2. Phase 2

La détoxification est le résultat de cette phase qui implique plusieurs types de conjugaisons tels que la conjugaison à l'acide glucuronique, au sulfate et au GSH (**Abdulra'uf, 2017**). Le processus de la conjugaison de l'AFBO avec le glutathion S-transférase est une étape cruciale pour prévenir la toxicité génétique d'AFB1, en raison de son action qui bloque la formation d'adduits à l'ADN (**Hernandez, 2021**). Cette conjugaison prédomine au niveau hépatique, bien qu'elle puisse également se produire dans le système respiratoire et diverses régions du système digestif. Elle exige la traversée d'un état intermédiaire, qualifié de haute énergie, où les orbitales moléculaires se réorganisent pour former les orbitales du nouveau composé. Ce niveau élevé d'énergie requiert l'intervention spécifique d'une isoenzyme de glutathion S-transférase (GSH-t) (**Guerre *et al.*, 1996**).

Il est également possible de convertir spontanément l'exo et l'endo-époxyde en AFB1-8,9 dihydrodiol leur formation résulte de sa conversion par hydrolyse, un processus qui peut s'effectuer de manière spontanée ou catalysée par une époxyde-hydrolase, il semble qu'il soit incapable de se lier au glutathion (**Guerre *et al.*, 1996**), il peut ensuite se transformer en ion dialdéhyde phénalate lors de sa stimulation par une base (**Hernandez, 2021**).

En ouvrant spontanément le dihydrodiol, cet aldéhyde pourrait potentiellement subir une réduction en dialcool sous l'action de l'alpha-céto-réductase. Les aflatoxines M1, P1, Q1 et B2a peuvent subir une glucuronconjugaison sur leur fonction alcool en C1, ce mécanisme empêche leur retour à une forme oxydée, ce qui en fait une voie de détoxification significative.

CHAPITRE II : Toxicité des aflatoxines

Il est à noter qu'une proposition a été avancée concernant la glucurono- et/ou la sulfoconjugaison directe de l'AFB1. Cette réaction pourrait être initiée par l'ajout d'une molécule d'eau, d'un alcool, d'une amine ou d'un composé thiolé sur la cétone en position 1, entraînant une hydrolyse dans la structure de la molécule qui faciliterait sa conjugaison. Il semble donc que toutes les voies de biotransformation de phase 2 des AF puissent être considérées comme des mécanismes de détoxification (**Guerre *et al.*, 1996**). Après cela, les époxydes conjugués sont libérés à travers la bile, il est possible qu'ils subissent une déconjugaison bactérienne qui pourrait être envisagée comme réaction de phase3 (**Abrahmane *et al.*, 2023**).

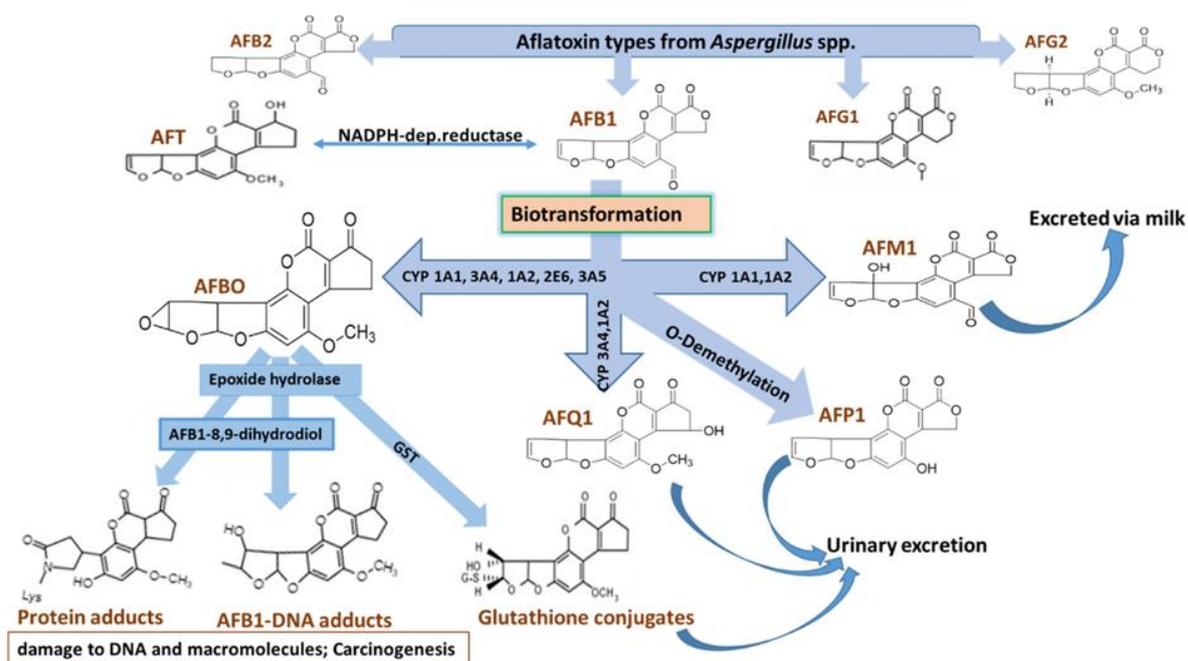


Figure 04. Principales voies métaboliques et biotransformation de l'AFB1 (**Abrahmane *et al.*, 2023**).

2.3.4. Elimination

L'excrétion des AF se fait principalement par la voie biliaire par les fèces (Figure 05) (**Abreham *et al.*, 2023**) avec un pourcentage de 80_90%, suivie par le système urinaire avec un pourcentage de 10_20%, dont les AF qui se trouve à l'état libre dans la circulation sanguine (**Masciarelli *et al.*, 2020**). Chez les mammifères en période de lactation, l'AFM1 et certains autres métabolites sont éliminés à travers le lait mais aussi par excrétion urinaire (**Abreham *et al.*, 2023**).

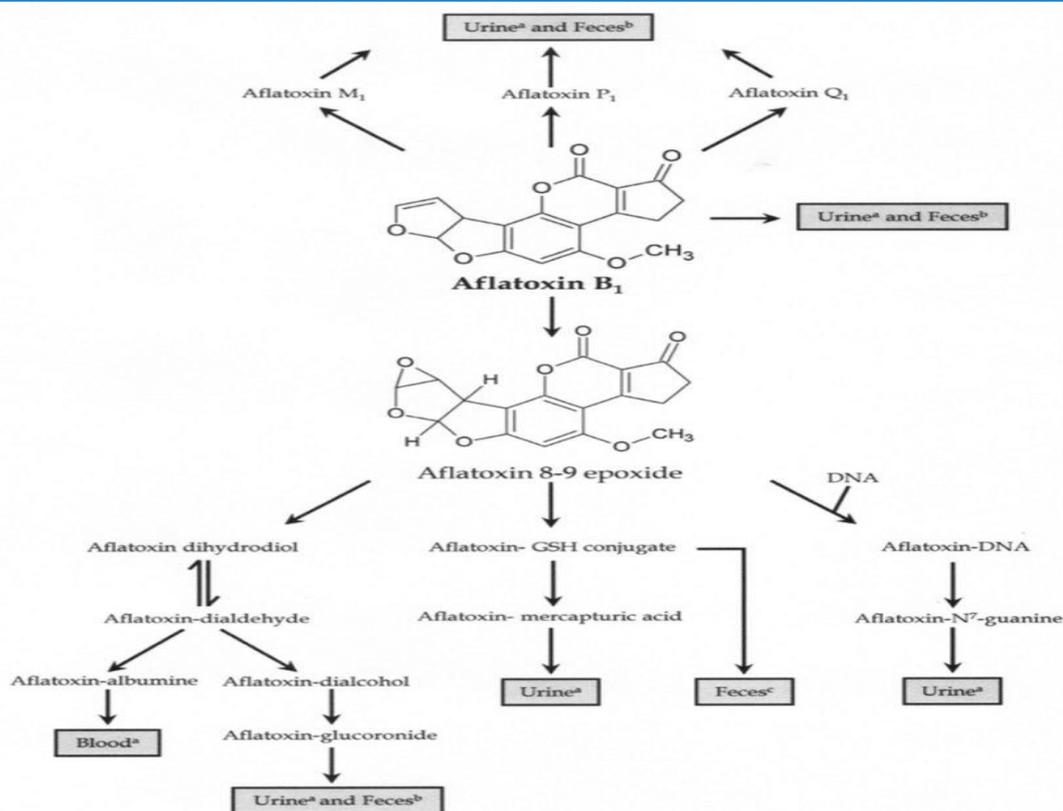


Figure 05. Voies de biotransformation et d'excrétion de l'AFB 1 chez l'homme. (a) Preuve expérimentale et humaine de l'excrétion de ce métabolite, (b) Des preuves rares ou inexistantes disponibles, (c) seules des preuves expérimentales disponibles (aucune donnée pour les humains) (Jager *et al.*, 2011).

2.3.5. Mécanisme d'action

Différentes études ont examiné les processus moléculaires et cellulaires qui jouent un rôle dans l'effet toxique des AF (Masciarelli *et al.*, 2020), plus précisément des recherches épidémiologiques ont révélé certains mécanismes moléculaires associés à la cancérogenèse du foie et des poumons, en lien avec l'exposition à l'AFB1 (Masciarelli *et al.*, 2020). On sait assez bien que l'activité cancéreuse des AF due au changement récurrent dans les voies cellulaires (Masciarelli *et al.*, 2020), ils agissent de la même manière chez les êtres humains et les animaux, en interagissant à l'ADN, l'ARN et aux protéines ce qui altère leurs synthèse (Hernandez, 2021).

Il est couramment admis que la cancérogénicité et la mutagénicité des AFB1, AFG1, AFM1 découlent d'un époxyde réactif se forme en position 8,9 du cycle furane terminal, s'engageant ensuite dans une liaison covalente avec le matériel génétique (Hokmabadi et Sedaghati, 2014), l'époxyde provenant de l'AFB1 démontre une affinité particulière pour les hétéroatomes

CHAPITRE II : Toxicité des aflatoxines

nucléophiles, notamment l'azote, l'oxygène et le soufre, présents dans les constituants cellulaires (Abdulra'uf, 2017).

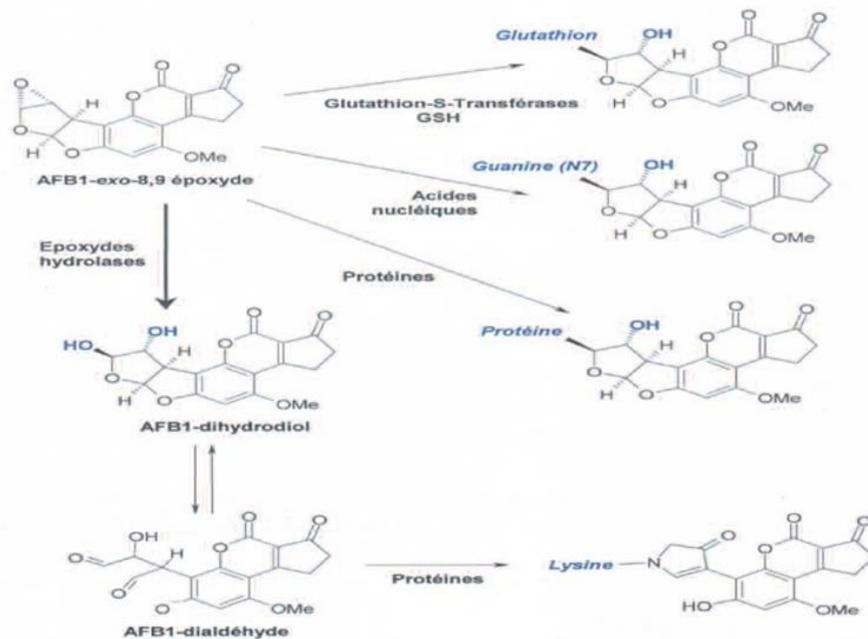


Figure 06. Interaction de l'AFB1-8,9 époxyde avec les constituants cellulaires (El mahgubi, 2013).

Dans le sérum sanguin, l'AF8,9 époxydes est lié à l'albumine (Bbosa *et al.*, 2023), plus précisément à la lysine présente dans l'albumine (Ismail *et al.*, 2021), et en cas de sa liaison aux protéines hépatique, cela entraîne une aflatoxicose aiguë, tandis que la liaison à l'ADN déclenche un carcinome hépatocellulaire (Abrehame *et al.*, 2023). Des rapports ont indiqué qu'il entraînait des changements fonctionnels dans la conformation de l'ADN (Bbosa *et al.*, 2013), la présence de double liaison dans leur structure facilite leur insertion dans la double hélice de l'ADN ce qui entraîne une augmentation significative de la formation d'adduits à l'ADN (Okechukwu *et al.*, 2013), ces adduits présentent une résistance notable aux mécanisme de réparation de l'ADN, favorisant ainsi l'apparition de mutation génique (Abdulra'uf, 2017) et de cassure de brins d'ADN (Abrehame *et al.*, 2023).

Il est supposé que ces mutations accroissent le risque de transformation maligne par le biais de stimulation d'expression de l'oncogène Ras et la suppression d'activité du gène suppresseur de tumeur p53 (Okechukwu *et al.*, 2013). L' adduit AF-N7 guanine est formé par l'interaction de l'AF 8,9 endo et exo-époxyde avec la base de guanine d'ADN (Figure 07) (Hernandez, 2021) puis il sera transformé en adduit AFB1-formamidopyrimidine (AFB1FABY) et donc des mutations de transversion de la guanine en thymine peuvent se produire (Abrehame *et al.*, 2023) ces mutations peuvent affecter certains site de pair de base plus fréquemment que

CHAPITRE II : Toxicité des aflatoxines

d'autres, notamment la troisième base de codon du gène suppresseur de tumeur p53 (**Bbosa et al., 2013**), ce qui résulte une substitution de l'arginine par la sérine ainsi une perte de fonction de gène p53 et donc une progression de processus cancéreux (**Abrehame et al., 2023**).



Figure 07. Différentes voies de métabolisation de l'AfB1 (**Hernandez, 2021**).

2.3.6. Modulation de l'expression

2.3.6.1. miARN

La cancérogenèse est influencée par les AF, qui modulent également l'expression des miARN, en tant que des petites séquences d'ARNm, non codantes, exercent une régulation de l'expression génique post-transcriptionnelle et certains d'entre eux sont impliqués dans la cancérogenèse induite par l'AF, faisant ainsi partie des processus biologiques essentiels. Il convient de noter que l'administration d'AfB1 peut induire une augmentation des niveaux de miR-34 et miR-138-1* dans les cellules HC, le miR-34 gère la wnt/voie de signalisation de la B-caténine, une voie critique impliquée dans la prolifération, la différenciation et la migration cellulaire, et le miR-138-1* cible la pyruvate déshydrogénase kinase 1 (PDK1) qui fait partie de la prolifération et métabolisme. Une perturbation de ces voies est donc pertinente, avec des implications significatives dans le processus de cancérogenèse. De plus l'exposition à l'AfB1 a été associée de manière significative à la régulation positive de miR-24 et miR-249, ces derniers ont le potentiel de moduler la progression du carcinome hépatique cellulaire (CHC), leur rôle dans la cancérogenèse il a été préalablement prouvé dans divers types de cancer, incluant le CHC. L'augmentation de l'expression de miR-24 et miR-249 a été associée à une accélération de la prolifération des cellules tumorales, à une diminution de l'apoptose cellulaire et à une augmentation de la formation d'adduits d'ADN (**Masciarelli et al., 2020**).

2.3.6.2. IGF2 et IGFI

L'AFB1, en vertu de ses propriétés carcinogènes bien établies, exerce une influence significative sur l'expression du facteur de croissance analogue à l'insuline-2 (IGF2) ainsi que sur le récepteur IGFI (IGF-IR) au sein des cellules hépatiques et pulmonaires, il est largement reconnu que l'insulin-like growth factor 2 (IGF2) occupe une place prépondérante en tant que régulateur majeur de la prolifération cellulaire, de la croissance, de la migration et de la différenciation cellulaires. Le corpus probatoire consolide l'hypothèse selon laquelle l'axe IGF/IGF-IR intervient de manière substantielle dans la progression du cancer chez l'homme, en raison de son rôle dans l'activation de la signalisation, conduisant ainsi à une augmentation de la synthèse de l'ADN et de la migration cellulaire (Masciarelli *et al.*, 2020).

2.3.6.3. Méthylation aberrante de la CpG îlots

Un mécanisme épigénétique sous-jacent à la toxicité des AF est la méthylation anormale des îlots CpG présents dans les régions promotrices des gènes suppresseur de tumeur. Des études menées sur des modèles murins ont révélé que l'AFB1 peut perturber le gène p53, non seulement directement mais aussi de manière indirecte, par le biais d'une hyperméthylation partielle des promoteurs des gènes suppresseurs de tumeur p16^{INKA} et 19Arf. Ces 2 gènes jouent un rôle crucial dans la régulation des voies impliquées dans l'induction de l'adénocarcinome pulmonaire, la protéine p16^{INKA} agit en tant qu'inhibiteur des kinases cycline-dépendantes, capable d'interrompre le cycle cellulaire, tandis que p19ARF régule l'activité de gène p53 il est impliqué dans le processus de sénescence cellulaire et d'apoptose (Masciarelli *et al.*, 2020).

2.3.6.4. Méthylation sur la thiorédoxine réductase1 et RAS

Une étude sur la méthylation induite par l'AFB1 sur la thiorédoxine (TXNRD1) et Ras (RASSF1A) révèle une régulation accrue de TXNRD1 causant une diminution de l'expression génique de l'AFAR et de la glutathion S-transférase (GST). Cette dernière entraîne une diminution de détoxification de l'AFB1-8,9exo-époxyde ce qui se traduit par une élévation des adduits hépatiques formés. La perte de régulation du gène RASSF1A peut déclencher un processus de cirrhose hépatique, tandis que l'évolution vers carcinome hépatocellulaire est étroitement liée à la présence d'adduits d'ADN provoqués par l'AFB1. Ces adduits, en association avec les protéines, sont réputés être à l'origine de la toxicité aiguë de l'AF. Ainsi, l'AFAR pourrait représenter une enzyme essentielle dans la détoxification, visant à minimiser les syndromes toxiques résultant de l'exposition à l'AFB1 (Masciarelli *et al.*, 2020).

2.4. Toxicodynamique

L'absorption des produits alimentaires contenant des AF peut entraîner divers problèmes de santé en raison de leur forte toxicité, qui peut toucher tous les organes et systèmes, y compris

CHAPITRE II : Toxicité des aflatoxines

le foie et les reins, avec des effets tératogènes, cancérigènes, immunosuppressives, génotoxiques et mutagènes (Abreham *et al.*, 2023). Une alimentation riche en AF peut entraîner une aflatoxicose aiguë, tandis qu'une exposition prolongée aux AF provoque une aflatoxicose chronique (Figure 08). L'AFB1 est la plus pathogène et la plus puissante parmi tous les types d'AF, avec une dose mortelle médiane de 1 à 50 mg/kg chez la majorité des espèces. L'AFB1-8,9-*exo*-époxyde, une substance réactive liée à l'ADN et à l'albumine dans le sang, est dérivée de l'AFB1 par la biotransformation hépatique, produisant ainsi des adduits qui endommagent l'ADN. L'AFB1-8,9-*exo*-époxyde peut se lier directement aux protéines hépatiques en raison d'une aflatoxicose aiguë, ou bien à l'ADN provoque un carcinome hépatocellulaire. L'attachement de ces métabolites aux acides nucléiques et aux nucléoprotéines, qui sont cruciaux pour la survie des cellules hépatiques, provoque une suraccumulation des lipides dans le foie, Cela provoque une hypertrophie du foie, la multiplication de l'épithélium des voies biliaires, l'apparition de nécroses et la formation d'un carcinome hépatocellulaire (Abreham *et al.*, 2023).

Après cela, ces adduits pourraient entraîner une transformation de l'arginine en sérine au niveau du codon 249 du gène suppresseur de tumeur p53, ce qui éliminerait la fonction du gène suppresseur de tumeur et favoriserait la carcinogénèse (Figure 08). Bien que l'AFM1 présente moins d'activité mutagène et cancérigène que l'AFB1, Il a une activité génotoxique élevée, ce qui peut entraîner un risque pour la santé en raison de sa capacité à s'accumuler et à se lier à l'ADN (Abreham *et al.*, 2023).

Des symptômes tels que des vomissements, des douleurs abdominales, un œdème pulmonaire, une accumulation de graisse et une nécrose du foie peuvent apparaître lors d'aflatoxicose. Divers organes et systèmes humains sont également touchés négativement par les AF, tels que les reins, le cœur, les poumons, le cerveau, l'épididyme, les testicules et les ovaires, de nombreux organes endocrines et exocrines et les muscles squelettiques (Abreham *et al.*, 2023). Le plus grand danger pour les humains est lié à une exposition alimentaire prolongée aux AF, qui sont liées aux CHC et peuvent être liées à l'infection par le virus de l'hépatite B. Par ailleurs, L'aflatoxicose est associée à une diminution du niveau d'immunoglobuline A sécrétoire (IgA), ce qui perturbe l'immunité cellulaire humaine contre les infections (Abreham *et al.*, 2023).

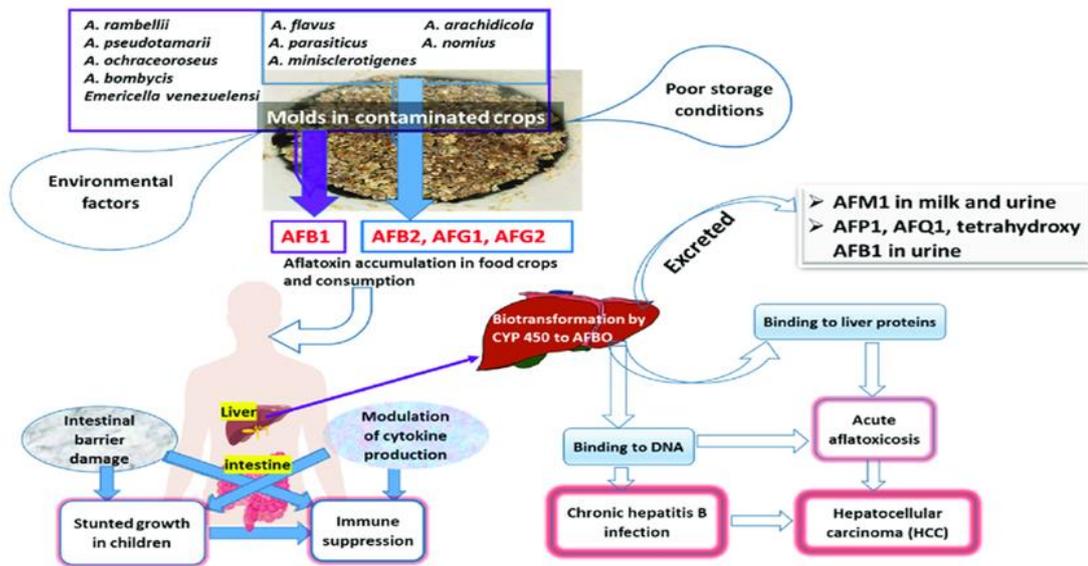


Figure 08. Sources, exposition et voie pathogénique des aflatoxines (*A. Aspergillus*) (Abrahmene *et al.*, 2022).

La toxicité des AF, et plus spécifiquement de l'AFB1, a un pouvoir cancérigène significatif sur l'homme et l'animal en raison de sa principale propriété toxique (El mahgubi, 2013).

Le CIRC classe l'AFB1 parmi les molécules cancérigènes pour l'homme et l'animal en tant que molécule toxique (Harnandez, 2021). La mutagénicité et la génotoxicité de cette substance la rendent extrêmement dangereuse (El mahgubi, 2013). Il est influencé par divers paramètres tels que la concentration de la toxine, la durée d'exposition, l'âge, le sexe, l'espèce animale concernée, sa tolérance et son état de santé, etc. (Harnandez, 2021).

La toxicité peut être classée en deux catégories : aiguë et chronique en fonction des paramètres de concentration et de durée d'exposition.

2.4.1 Toxicité aiguë

Pour évaluer la toxicité aiguë, on peut utiliser la dose létale DL50, c'est-à-dire la concentration qui permet d'entraîner la mort de la moitié de la population testée après une seule administration de toxique (EL mahgubi, 2013).

Une intoxication aiguë se produit lorsque vous consommez une grande quantité d'AF en une seule dose pendant une courte durée (Benkerroum, 2019). Les symptômes les plus fréquents sont les suivants : nausée, ictère, démangeaison, vomissement, saignement, douleur abdominale, léthargie, œdème, convulsions, coma et la mort (Dhakal *et al.*, 2023).

2.4.1.1. Chez l'homme

Les résultats de l'étude menée par Ramadan et Ahmed Al-Amir (2022), ont démontré que L'ingestion d'AF a entraîné une hépatite aiguë, généralement liée à des aliments hautement contaminés, en particulier le maïs, déclenchant une maladie aiguë. Certains tissus présentaient

CHAPITRE II : Toxicité des aflatoxines

une exposition acceptable aux AF, et les preuves histopathologiques étaient suffisamment convaincantes pour établir un diagnostic d'aflatoxicose.

Les patients atteints d'aflatoxicose aiguë présentent souvent des changements tels que l'ictère, la fièvre légère, la dépression, l'anorexie et la diarrhée, avec des altérations dégénératives des tissus graisseux dans le foie lors de l'examen histopathologique montrent des symptômes notamment la nécrose centro-lobulaire et l'infiltration graisseuse (**Ramadan et ahmed Al-Amir, 2022**).

2.4.2 Aflatoxicose

L'aflatoxicose se produit lorsque l'on consomme de manière excessive des espèces d'*Aspergillus*, en particulier *A. flavus*, sous forme de spores ou d'aliments contaminés, ce qui peut entraîner des maladies aiguë ou chronique chez l'homme et l'animal (**Shabeer et al., 2022**).

2.4.2.1. Aflatoxicose aiguë

On peut observer une fièvre élevée, des vomissements, de l'ascite, de l'insuffisance hépatique, des œdèmes aux pieds et une jaunisse, ce qui entraîne un taux de mortalité élevé par rapport à l'aflatoxicose chronique (**Shabeer et al, 2022**). L'aflatoxicose aiguë conduit à la mort dans 25 % des cas lorsqu'elle est causée par une exposition à de fortes doses (**Khoshpey et al., 2011**). Selon l'estimation, une concentration de 1000 µg/kg dans les aliments peut causer la toxicité de l'AF chez l'homme (**Shabeer et al, 2022**).

2.4.2.2. Aflatoxicose chronique

L'exposition à long terme à des niveaux d'AF de faible à modéré dans l'approvisionnement alimentaire est liée à la aflatoxicose chronique. Une consommation prolongée des faibles niveaux d'AF, surtout de l'AFB1 (**Yakubu et al., 2020**), peut augmenter le risque de développer un carcinome hépatocellulaire, un cancer du foie, la cirrhose et un retard de croissance chez les enfants ainsi que des problèmes immunitaires (**Yakubu et al., 2020**).

2.4.3. Toxicité chronique

La toxicité chronique est causée par la consommation de petites quantités d'AF pendant une durée prolongée (**Dhakal et al., 2023**). Une exposition chronique à l'AF peut causer diverses autres problèmes graves, notamment l'immunosuppression, la tératogénicité, la mutagénicité et la cytotoxicité (**Benkerroum, 2020**) et Carcinome hépatocellulaire (perte de poids, masse abdominale, anorexie, vomissements, nausées, saignements, etc.) (**Dhakal et al., 2023**). Par ailleurs, il est estimé que les AF ont un impact sur des problèmes nutritionnels tels que le kwashiorkor et le retard de croissance, Étant donné qu'elles pourraient perturber la capacité d'absorption des micronutriments (tels que le zinc, le fer et les vitamines), ainsi que la production des protéines et les fonctions enzymatiques métaboliques (**Benkerroum, 2020**).

CHAPITRE II : Toxicité des aflatoxines

Le foie est l'organe cible principal de l'AFB1, elle peut aussi avoir un impact sur d'autres fonctions physiologiques montrés dans (**la Figure 09**). Toutefois, la principale conséquence toxique de l'AFB1 est liée à son effet hépatotoxique et à l'interaction entre le dérivé époxyde et l'ADN des hépatocytes. En réalité, cette interaction est responsable de la formation de cancers du foie lorsqu'elle est exposée de manière prolongée à de faibles concentrations. L'induction de recombinaisons mitotiques et des réarrangements de microsattellites, ainsi que la mutation du codon 249 du gène p53, sont des facteurs qui favorisent l'instabilité génomique, Ces facteurs sont tous impliqués dans la formation de tumeurs dans le foie, ce qui conduit à l'apparition de CHC (**El khoury, 2016**).

Il y a une association entre l'AFB1 et le virus de l'hépatite B. Les personnes infectées par l'hépatite B et exposées à des doses élevées de l'AFB1 ont 10 fois plus de risques de développer le CHC que celles résidant dans des zones à faible exposition aux AF (**El khoury,2016**).

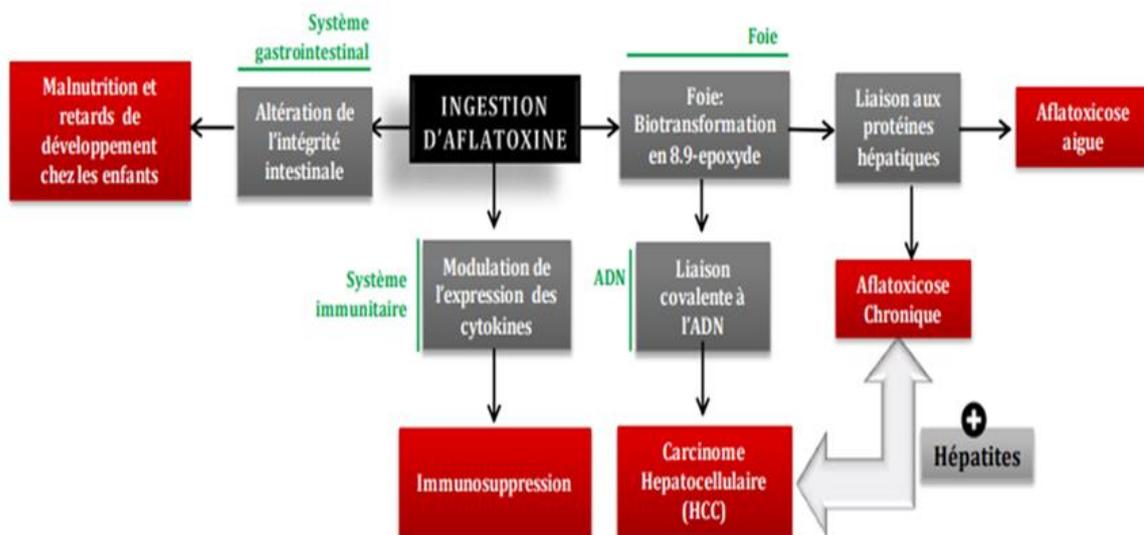


Figure 09. Différents niveaux physiologiques de la toxicité de l'AFB1 (**El khoury, 2016**).

2.4.3.1. Effet mutagène et cancérogénicité

L'AFB1 est considéré comme le cancérigène naturel le plus puissant au monde. Selon le CIRC, elle est classée dans le groupe 1 des substances cancérigènes pour l'homme et l'animal (**Hernandez, 2021**). Lorsque le cytochrome P450 convertit l'AFB1 en AFB1-8,9-exo-époxyde, il génère des adduits à l'ADN qui sont responsables de la cancérogenèse. On a constaté la présence d'adduits AFB1-ADN dans les tissus normaux et tumoraux des individus atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) en raison de biomarqueurs spécifiques. Il a été démontré que l'adduit AFB1-N7-guanine (un biomarqueur d'expositions à l'AFB1 et de l'apport alimentaire en AFB1) est lié de manière significative au CHC. Il est supposé que l'AFB1

CHAPITRE II : Toxicité des aflatoxines

déclenche la croissance tumorale en produisant des adduits à l'ADN, ce qui provoque une lecture anormale de l'ADN et l'apparition des mutations dans les cellules hépatiques. Il est possible que ces dernières affectent spécifiquement le gène p53 appelé « suppresseur de tumeur » (Hernandez, 2021).

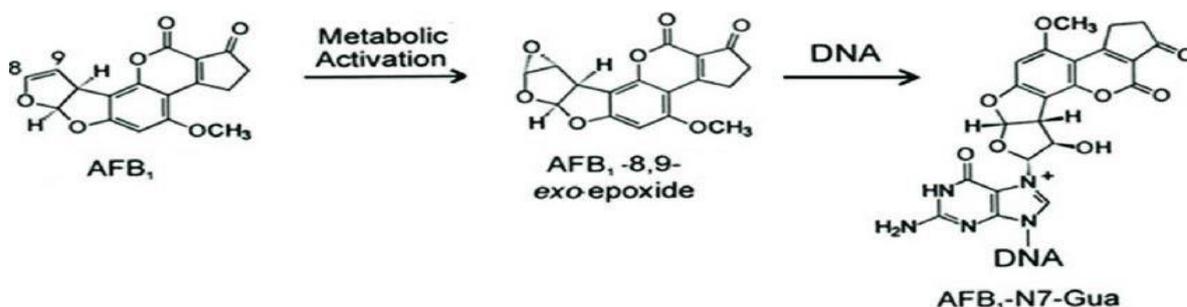


Figure 10. Activation métabolique de l'AFB₁ (Yilmaz *et al.*, 2017).

2.4.3.2. Effet tératogène

Chez les femmes ou les animaux en phase de grossesse, l'exposition à l'AF peut entraver la croissance et le développement des embryons dans l'utérus, ce qui peut entraîner divers problèmes de santé et des résultats pathologiques. Par conséquent, les facteurs de risque maternels ont une influence considérable sur la croissance du bébé, ce qui peut entraîner une diminution du poids et un accouchement prématuré (Khan *et al.*, 2021).

L'AFB₁ peut également passer à travers la barrière placentaire, cela conduit à la contamination des fœtus *in utero*. Chez l'homme, il a été découvert que des adduits d'aflatoxine-albumine (AF-ALB) étaient présents dans le sang maternel et le sang du cordon ombilical des nouveau-nés (Hernandez, 2021). Dans le foie fœtal humain, son dérivé 8,9-époxyde, cela peut entraîner des effets tératogènes et des malformations congénitales (El khoury, 2016).

En outre, les AF perturbent la disponibilité du fer, du sélénium et des vitamines et provoquent une anémie et un développement prématuré du fœtus. En plus des conséquences néfastes sur la santé évoquée précédemment, les repas contaminés par l'AF pendant la grossesse affectent le bien-être des femmes enceintes et exposent leurs fœtus à des risques indirects d'anomalies congénitales, tels qu'un retard dans la croissance placentaire, une mort prématurée, une fausse couche et une naissance prématurée (Khan *et al.*, 2021).

Il est nécessaire de mener des études supplémentaires afin d'améliorer la sécurité de la grossesse et de l'accouchement en étudiant la dose, les procédures et la sensibilité à l'exposition aux AF chez les femmes enceintes (Khan *et al.*, 2021).

CHAPITRE II : Toxicité des aflatoxines

2.4.3.3. Immunosuppression

Certains contaminants, comme les AF, peuvent perturber le système immunitaire, ce qui peut avoir des conséquences néfastes sur la santé. Il a également été prouvé que le système immunitaire a un effet immunosuppresseur direct sur l'homme et l'animal lorsqu'il est exposé de manière chronique aux AF (**Hernandez, 2021**).

Selon certaines recherches récentes, il a été démontré que l'AFBO interagit avec les cellules innées et immunocompétentes du corps, ce qui a un impact sur leur reproduction et la production de médiateurs de la réponse immunitaire, ce qui empêche la formation d'un système immunitaire adaptatif et inné. Il est bien connu que les AF ont un effet sur les cellules immunitaires, telles que les macrophages, les monocytes, les cellules tueurs naturels (NK) et les cellules dendritiques (**Khan et al., 2021**).

De plus, il a été démontré que les individus qui consomment des quantités élevées d'AF par le biais de l'alimentation développent une sensibilité accrue à diverses maladies infectées par des bactéries, des protozoaires et des virus, telles que le VIH/sida et la tuberculose symptomatique (**Hernandez, 2021**). Deux façons possibles peuvent entraîner une augmentation de l'exposition à l'AF en raison de l'infection par le VIH : (1) La détoxification de l'AF est favorisée par le fait que les niveaux de nutriments antioxydants diminuent en raison de l'infection par le VIH, ou (2) L'exposition biologique à l'AF augmente également lorsque les personnes infectées par le VIH et l'hépatite B ont une co-infection élevée (**Bbosa et al., 2013**).

En plus, L'activité des cellules NK a été altérée par l'AFB1, ce qui a eu pour conséquence d'affaiblir la fonction des macrophages et d'élimine l'activité phagocytaire (**Hernandez, 2021**). En outre, on a observé que l'AFB 1 et l'AFM 1 réduisent la possibilité, la multiplication et la nécrose de la production de macrophages et de cytokines, dont le TNF-a et l'IL (**Khan et al., 2021**). Par ailleurs, Chez l'être humain, un taux élevé d'AFB 1 est lié à une diminution des taux de lymphocytes et joue un rôle crucial dans l'immunisation et les réponses inflammatoires aux infections (**Khan et al., 2021**).

2.4.3.4. Effet chez l'enfant

L'exposition aux AF peut également entraîner une altération du système gastro-intestinal (**Hernandez, 2021**). Les intestins des nourrissons et des jeunes enfants peuvent être touchés en premier par l'aflatoxicose, en raison de leur dépendance aux produits laitiers et aux produits céréaliers multigrains, et de leur susceptibilité à toute maladie. La prise d'AF pourrait causer une détérioration de l'intégrité intestinale et une modification de l'activité des cytokines, Ces deux facteurs pourraient entraîner un retard de croissance chez les jeunes enfants et les nourrissons, qu'une diminution de leur système immunitaire (**Abrehame et al., 2023**). Il y a

CHAPITRE II : Toxicité des aflatoxines

eu des études épidémiologiques qui ont démontré une corrélation entre l'exposition à l'AFB1 et le retard du développement chez les enfants (**Hernandez, 2021**).

Les effets des AF peuvent être aggravés par les cas de malnutrition fréquents dans les pays en développement. La malnutrition protéique provoque des perturbations au niveau des oxydases hépatiques, ce qui favorise l'accumulation des AF dans le corps (**Hernandez, 2021**).

D'autres maladies, telles que le kwashiorkor et syndrome de Reye chez les jeunes enfants, sont également provoquées par l'aflatoxicose (Figure 11). Le kwashiorkor est un symptôme de la malnutrition protéino-énergétique et le syndrome de Reye, qui se manifeste par une encéphalopathie et une détérioration viscérale, conduit à une hypertrophie du foie et des reins, ainsi qu'à un œdème cérébral. Il y a des caractéristiques pathologiques des deux maladies qui sont associées à l'intoxication par l'AF (**Abrehame et al., 2023**).

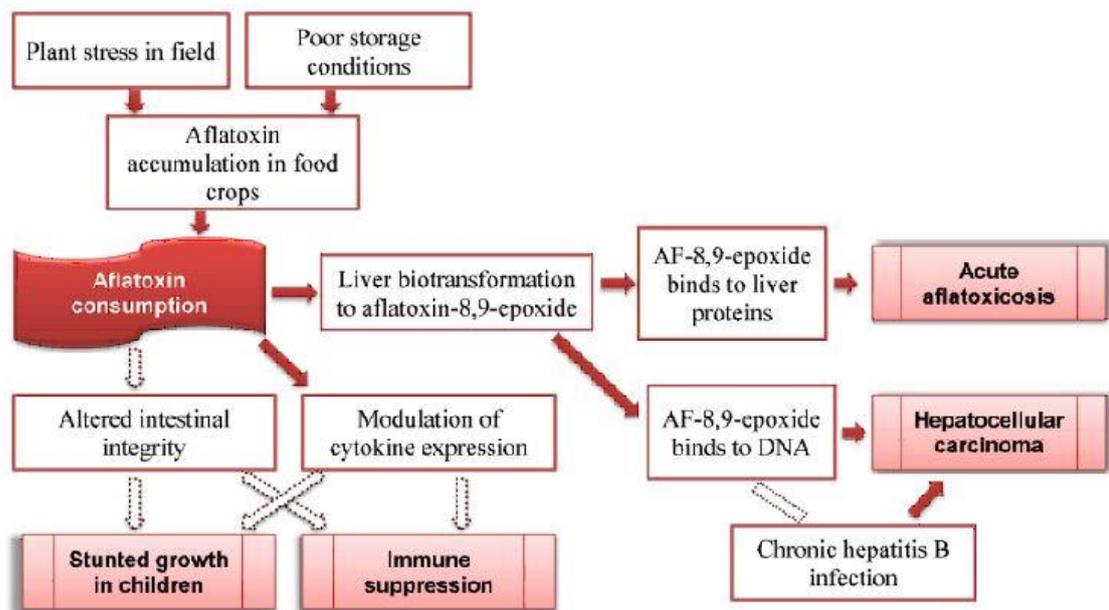


Figure 11. Voies de la maladie de l'aflatoxine chez l'homme (**Bbosa et al., 2013**).

2.4.3.5. Autre effet biologique des aflatoxines sur les organes et les systèmes corporels

Les AF ont été signalées comme ayant un impact sur les différents organes du corps, y compris le foie, les reins, les poumons, le cerveau, les testicules et de nombreux organes endocrines et exocrines, le cœur, les muscles squelettiques et les différents systèmes du corps.

2.4.3.5.1. Effet des AF sur le tractus gastro-intestinal (TGI)

Après avoir consommé des aliments contaminés par l'AF, en particulier AFB1, les AF sont principalement transmises par le tractus gastro-intestinal (TGI). Les métabolites de l'AF de la bile sont également évacués par cette voie. Il a été rapporté que les AF, les métabolites et les époxydes AF-8,9 entraînent des tumeurs dans l'intestin, y compris les cancers du côlon humain, tels que les carcinomes du côlon (**Bbosa et al., 2013**).

CHAPITRE II : Toxicité des aflatoxines

Les AF ont aussi été signalées comme ayant des effets graves et aiguës sur le système digestif. Ils ont été mentionnés comme pouvant affecter le système digestif, provoquant des problèmes tels que la diarrhée, les vomissements, les hémorragies intestinales, la nécrose et la fibrose hépatiques (**Bbosa et al., 2013**). On a aussi fait remarquer que les AF altèrent l'intégrité du pancréas.

2.4.3.5.2. Effet des AF sur le système respiratoire

Le système respiratoire est gravement affecté par les AF, ce qui a été signalé comme ayant des effets aiguës graves. Les voies respiratoires sont les seuls systèmes d'organes qui possède des éléments fonctionnels vitaux en permanence et directement en contact avec l'environnement. Dans la muqueuse nasale, les AF peuvent aussi être transformées en métabolites actifs, ce qui se produit dans les voies respiratoires. Toutefois, le faible taux de détoxification causé par la GST de l'AFB1 bioactive dans les poumons peut être jouer un rôle crucial dans la prédisposition des poumons à la toxicité de l'AFB1 (**Bbosa et al., 2013**).

2.4.3.5.3. Effet des AF sur le système cardiovasculaire

Le système cardiovasculaire est gravement impacté par les AF, en particulier en ce qui concerne la fragilité vasculaire et les hémorragies dans les tissus, ainsi que des lésions cardiaques. La consommation d'AF dans des aliments contaminés entraîne une diminution de la teneur en protéines des muscles et des organes, ainsi qu'une inhibition de leurs processus métaboliques (**Bbosa et al., 2013**).

2.4.3.5.4. Effet des AF sur le système nerveux

Les données épidémiologiques ont montré que l'AFB1 perturbe le fonctionnement normal du cerveau en tant qu'agent neurotoxique, Cela engendre des perturbations légères à graves du système nerveux, comme la maladie démyélinisante, l'encéphalopathie, les déficits neurocognitifs et les neuropathies. L'AF agit sur le système nerveux périphérique et central chez l'homme et l'animal en modifiant les paramètres biochimiques, provoquant une neurotoxicité. Les effets de l'AFB1 sur les êtres humains incluent un coma, un œdème cérébral et des convulsions, voire la mort dans certaines situations (**Akhtar et al., 2021**).

Les AF ont également été associées au syndrome de Reye, qui se manifeste par des signes d'encéphalopathie et de transformation des graisses viscérales. C'est un trouble pédiatrique qui se manifeste par un œdème cérébral et une dégénérescence neuronale. Le syndrome d'encéphalopathie toxique causé par les AF présente de nombreux symptômes tels que la détérioration récente de la mémoire, les maux de tête, les étourdissements, l'insomnie et la perte de coordination (**Bbosa et al., 2013**).

CHAPITRE II : Toxicité des aflatoxines

2.4.3.5.5. Effet des AF sur le système endocrinien

La perturbation des enzymes et de leurs substrats responsables de la synthèse des différentes hormones est due à l'interférence de l'AF, spécifiquement de l'AFB1, avec le fonctionnement des glandes endocrines (**Bbosa et al., 2013**). Des recherches ont révélé que les AF et leurs métabolites, ainsi que les ROS générés, entraînent diverses formes de cancer dans diverses glandes endocrines, notamment l'hypophyse et les tumeurs des cellules de la granulosa de l'ovaire, et les adénomes et adénocarcinomes de la glande surrénale, de la glande thyroïde, des glandes parathyroïdes, des ovaires, des testicules et des pancréas endocriniens (**Bbosa et al., 2013**).

2.4.3.5.6. Effet des AF sur le système reproducteur

L'infertilité est un problème médical majeur, se manifeste par un défaut de reproduction, à l'échelle mondiale. L'infertilité chez les hommes et les femmes pourrait être causée par divers agents chimiques, y compris les AF. En plus de l'infertilité, les AF ont également des effets sur les mâles, tels que la diminution de la fertilité, l'altération de la fonction épидидymaire et la suppression de la spermatogenèse (**Akhtar et al., 2021**). En ingérant de l'AF, on perturbe le chemin normal de l'enzyme et on stimule le foie pour produire de l'AFB1-8,9-époxyde à l'aide de l'enzyme CYP450. L'infertilité est liée à la formation d'adduits par l'AFB1-8,9-époxyde sur l'ADN, perturbant ainsi le fonctionnement normal des enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse (**Akhtar et al., 2021**). Les femmes subissent des effets néfastes liés à l'ingestion d'AF, y compris l'infertilité, l'altération de la maturation sexuelle, la croissance anormale des follicules, la diminution de la concentration hormonale et les défauts de croissance du fœtus. Les données démontrent que les AF perturbent l'équilibre hormonal normal et contribuent à la production de niveaux plus élevés de LH, ce qui entraîne l'infertilité chez les femmes (**Akhtar et al., 2021**).

Il a été prouvé par l'étude que la présence d'AF a un impact sur la taille de l'utérus et de l'ovaire, la perte d'implantation et accroît le risque de mort intra-utérin chez les femmes. Les structures d'AFB1 et les hormones stéroïdes se ressemblent en raison de leur similitude. AFB1 perturbe les récepteurs des hormones stéroïdes, ce qui les rend plus susceptibles de produire des œstrogènes et des progestérones, et de causer l'infertilité chez les femmes (**Akhtar et al., 2021**).

2.4.3.5.7. Effet des AF sur le système urinaire

Les reins reçoivent une grande quantité de sang, d'environ 20 à 25 % du sang qui s'écoule au repos, et aussi de grandes quantités des substances toxiques qui se propagent, ce qui les rend vulnérable à de nombreux agents toxiques. Diverses parties de néphron sont touchées par les AF, en particulier par l'AFB1 et ses métabolites, ce qui provoque une néphrotoxicité avant d'être

CHAPITRE II : Toxicité des aflatoxines

éliminée dans l'urine (Bbosa *et al.*, 2013). On a fait savoir que la baisse de la quantité de protéines causée par l'AF était attribuable à une nécrose plus prononcée du rein (Bbosa *et al.*, 2013).

2.4.4. Aflatoxines et stress oxydatif

L'instauration du stress oxydatif survient suite à une perturbation de l'homéostasie entre le système antioxydant et le processus de génération de radicaux libres (Abdulra'uf, 2017). Une étude empirique récente a mis en évidence une association significative entre cette perturbation et une exposition au AF (Ofori-Attah *et al.*, 2024).

Chez les animaux, l'exposition à un régime alimentaire contaminé par l'AF induit un stress oxydatif significatif, comme en attestent l'augmentation marquée des biomarqueurs de peroxydation lipidique et la diminution des enzymes antioxydantes clés telles que la SOD et le GSH-Px (Abdulra'uf, 2017). La métabolisation hépatique des AF qui engendre des métabolites extrêmement réactifs, peut déclencher la production de radicaux libres (Ofori-Attah *et al.*, 2024). Cette dernière peut être provoquée soit par l'action directe des AF, soit par celle de leurs dérivés métaboliques (Abdulra'uf, 2017). Lors de la métabolisation de l'AFB1 par les enzymes du cytochrome P450 (CYP450) au niveau hépatique, une augmentation significative des espèces réactives de l'oxygène (ROS) est observée (Li *et al.*, 2022) (telles que les anions superoxydes (O_2^-), les radicaux hydroxyles ($\cdot OH$) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (Abdulra'uf, 2017), soulignant ainsi l'importance des processus de biotransformation dans la génération de stress oxydatif (Abdulra'uf, 2017).

Une diminution significative des systèmes de défense antioxydante a également été enregistrée dans le foie et les lymphocytes, tant chez les modèles murins que chez les cellules humaines exposées à l'AFB1 (Abdulra'uf, 2017).

Une perturbation induite par ce stress altère les niveaux de Bax, une protéine favorisant l'apoptose, et de Bcl-2, une protéine anti-apoptotique, déclenchant ainsi un processus d'apoptose régulé par les mitochondries (Ofori-Attah *et al.*, 2024) Bax, en entrant en compétition avec Bcl-2, stimule la libération du cytochrome-C dans le cytoplasme, activant ainsi la cascade des caspases-9 et 3, un marqueur de l'apoptose mitochondriale (Ofori-Attah *et al.*, 2024).

2.4.5. Histopathologie

L'AF a un impact majeur sur le foie, qui est le principal organe touché. La toxicité des AF entraîne des changements histopathologiques de l'hépatotoxicité aiguë, des changements dans les hépatocytes, une nécrose hémorragique aiguë et la multiplication des voies biliaires (Figure 12). Par ailleurs, une exposition répétée aux AF peut causer des manifestations

CHAPITRE II : Toxicité des aflatoxines

histopathologiques de cirrhose, comme une dégénérescence nodulaire et une fibrose provoquant une altération de l'architecture hépatique et un CHC, ce sont des tumeurs bien vascularisées avec de nombreuses cellules trabéculaires, de petites altérations cellulaires, une invasion vasculaire, un motif acineux prédominant, des anomalies, une activité mitotique et l'absence de cellules de Kupffer (**Dhakal *et al.*, 2023**).

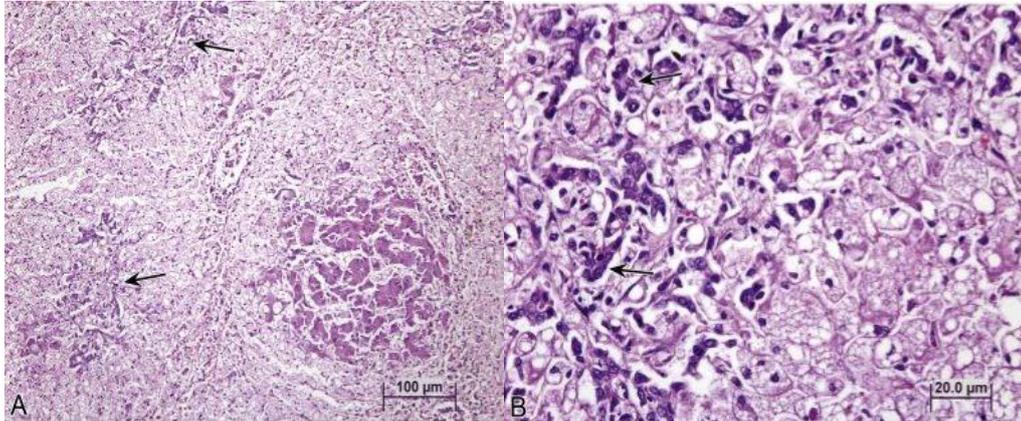


Figure 12. Aflatoxicose chronique, foie d'un chien nourri avec de la nourriture pour animaux contaminée par l'aflatoxine (**Haschek et Voss, 2013**).

A decorative border in a light blue color, shaped like a scroll. It has a vertical bar on the left side and a small circular flourish at the top right corner.

CHAPITRE III

Détection et Gestion

3. Détection et Gestion

3.1. Détection des AF

La diversité des sources d'AF dans la chaîne alimentaire pose un défi majeur pour évaluer précisément le degré d'intoxication chez les humains et les animaux, entravant ainsi la détermination exacte de leur niveau de contamination (**Abrehame et al., 2023**). Le caractère toxique des AF à des concentrations très faibles souligne le besoin de méthode de détection sensible et fiable pour les identifier (**Borgomano, 2015**). Une gamme de méthodes d'analyse a été élaborée pour détecter et analyser les AF provenant de diverses sources, chacune étant adaptée à des types spécifiques d'échantillons (**Abrehame et al., 2023**).

3.1.1. Préparation des échantillons

La préparation des échantillons est une étape cruciale dans la détection des AF, occupant une part prépondérante, soit près des deux tiers, du processus analytique. La plupart des méthodes de préparation impliquent l'extraction de la toxine des matrices alimentaires et l'utilisation de méthodes de nettoyage appropriées. Parmi les techniques de nettoyage les plus couramment employées, on trouve les extractions liquide-liquide (LLE), les extractions liquide-solide (LSE) et les méthodes d'extraction en phase solide (SPE). Les solutions à base d'acétonitrile/eau et de méthanol/eau sont généralement efficaces pour extraire les AF de diverses matrices. Toutefois, il convient de noter que ces méthodes nécessitent un temps considérable pour l'élution des analytes et font appel à des solvants organiques toxiques potentiellement (**Abrehame et al., 2023**).

3.1.2. Méthode analytique

Les AF sont habituellement détectées en exploitant leurs propriétés photophysiques, notamment leurs spectres d'absorption et d'émission, en raison de leur absorption distinctive à 360 nm, qui correspond au pic d'absorption de l'anneau d'AF. En se basant sur leur caractérisation, une variété de méthodes chromatographiques et spectrophotométriques ont été développées pour détecter les AF (**Abrehame et al., 2023**).

3.1.2.1. Technique chromatographique

La séparation différentielle des analytes est facilitée grâce aux techniques de séparation chromatographique, ce qui permet une purification approfondie ensuite, on évalue ces analytes purifiés en utilisant différentes méthodes et techniques de détection, les différentes techniques chromatographiques employées pour analyser les AF incluent différentes techniques de séparation, telles que la chromatographie sur couche mince (CCM), la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) et la chromatographie liquide-spectrométrie de masse (LC-MS) (**Okechukwu et al., 2023**).

3.1.2.1.1. Chromatographie sur couche mince (CCM)

Dans les laboratoires du monde entier, la chromatographie sur couche mince (CCM) est largement employée depuis 1990 pour l'analyse des AF. Selon les variations de solubilité des analytes entre les deux phases, la séparation des AF dans le CCM varie. Des affinités différentes sont présentes chez différents types d'AF lors de la phase stationnaire, ce qui permet une séparation efficace. On a largement employé le CCM pour évaluer l'AF dans différents échantillons d'aliments provenant d'animaux et d'hommes (**Okechukwu *et al.*, 2023**). Cette méthode propose une opportunité significative de trier efficacement un vaste éventail d'échantillons à un coût économique. L'usage de CCM dans l'analyse des AF demeure prédominant pour des évaluations à la fois quantitatives et semi-quantitatives, en raison de sa capacité à traiter un grand volume d'échantillons, de ses frais de fonctionnement minimes, et de sa simplicité dans l'identification des composés cibles, au moyen de l'analyse spectrale UV-vis (**Iqbal *et al.*, 2013**).

Le processus implique l'enduction d'une plaque de verre de gel de silice suivi de l'application d'un échantillon concentré d'AF sur cette surface. La mesure quantitative des AF peut être réalisée à travers plusieurs méthodes, dont l'évaluation visuelle et la détection par fluorodensitométrie. Cette approche offre une localisation minutieuse des taches fluorescentes ainsi qu'une évaluation précise de l'intensité de la fluorescence (**Borgomano, 2015**).

3.1.2.1.2. Chromatographie HPLC

Dans les études actuelles sur les AF, la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) est couramment employée pour séparer et purifier les toxines en fonction de leur polarité (**Iqbal *et al.*, 2013**). Cette méthode a été consacrée comme la technique d'analyse officielle des AF en raison de sa sensibilité, de sa sélectivité et de sa réputation. Toutefois, son utilisation nécessite des techniciens qualifiés en raison du coût élevé des équipements et de la complexité des procédures (**Abrahmane *et al.*, 2023**).

Le processus vise à séparer les AF de la phase mobile vers la phase stationnaire essentiellement en raison de l'affinité des AF pour les matériaux solides, notamment leur adsorption sur ces derniers. Elle exige une purification minutieuse à travers l'utilisation de colonnes d'immuno-affinité (**Okechukwu *et al.*, 2023**). Elle se base généralement sur l'utilisation d'une colonne ODS et d'une phase mobile polaire en phase polymère, souvent en mode phase inverse, dans la phase polymère mobile, la fluorescence de l'AFB1 et de l'AFG1 est inhibée, ce qui entrave la détection précise de l'AF dans certaines épices (**Smith et Groopman, 2019**).

CHAPITRE III : Détection et Gestion

Elle est jumelée à divers détecteurs tels que UV, fluorescence, ampérométrie et d'iode. Le détecteur UV à 365 nm permet la détection des principales isoformes de l'AF, alors que la fluorescence permet une détection plus précise d'AFB2 et d'AFG2 (**Borgomano, 2015**).

Le HPLC tire avantage de sa capacité remarquable à séparer efficacement les composants d'un échantillon, associée à des seuils de détection extrêmement bas, ouvrant ainsi la voie à des analyses multiples à partir d'une seule épreuve (**Iqbal et al., 2013**).

3.1.2.1.3. Chromatographie liquide/spectrométrie de masse (LC-MS)

La combinaison de la chromatographie liquide (LC) et de la spectrométrie de masse (MS) représente une avancée significative dans l'analyse des résidus alimentaires, grâce à sa capacité à offrir une sélectivité et une sensibilité exceptionnelle. Cette approche permet non seulement une analyse qualitative et quantitative précise, mais également la détection de trace infime d'une large gamme de molécule (**Borgomano, 2015**). Bien qu'il ne rivalise pas en sensibilité avec la détection par fluorescence couplée à la HPLC, cet outil est couramment employé pour la détermination simultanée de plusieurs mycotoxines (**Iqbal et al., 2013**) tel que les AF, qui sont couramment analysées dans diverses matrices. Bien que les détecteurs UV et à fluorescence aient été traditionnellement utilisés pour cette analyse, ils sont désormais progressivement remplacés par les analyseurs de masse en raison de leur fiabilité et de leur capacité à éliminer les interférences des dérivés chimiques. Les récents progrès dans les techniques de séparation et de détection ont considérablement amélioré les applications de ces méthodes dans des domaines tels que la pharmaceutique, la surveillance environnementale et la sécurité alimentaire (**Okechukwu et al., 2023**).

3.1.2.2. Technique immunologique

Depuis plus de dix ans, les techniques immunochimiques ont émergé en tant qu'alternative aux techniques chromatographiques pour quantifier l'AF dans les échantillons. Ils reposent sur la liaison sélective d'anticorps spécifiques à la structure tridimensionnelle d'une mycotoxine particulière, notamment l'AF. Ces méthodes immunochimiques présentent une multitude d'avantages et de possibilités d'application pour évaluer les concentrations d'AF dans les produits alimentaires (**Okechukwu et al., 2023**).

3.1.2.2.1. Test ELISA

L'ELISA demeure une méthode prisée en raison de sa rentabilité, de sa large accessibilité, de sa sensibilité accrue et de sa simplicité d'utilisation (**Borgomano, 2015**). Elle est employée pour la détection et la quantification d'une variété d'analogues d'AF (**Abrahmane et al., 2023**) qui sont présents dans les aliments destinés à la consommation humaine et animale

(Okechukwu *et al.*, 2023), dans les préparations de céréales et de produits laitiers destinés aux bébés (Borgomano, 2015).

L'application de cette méthode nécessite des précautions, car les caractéristiques spécifiques des échantillons peuvent entraîner des résultats faussement positifs ou négatifs (Smith et Groopman, 2019). Cette méthode présente une portabilité accrue, une rapidité d'exécution, une exigence minimale en volume d'échantillon et nécessite moins d'étapes de purification que l'HPLC. De plus, elle repose sur l'utilisation d'anticorps spécialisés pour identifier de manière spécifique les différentes structures des AF (Okechukwu *et al.*, 2023), ou un complexe enzyme-cible conjugué (Borgomano, 2015).

On évalue le signal en utilisant des instruments de spectrophotométrie ou des lecteurs de plaques, et on évalue la concentration en comparant le signal à un étalon (Okechukwu *et al.*, 2023).

3.1.2.2.2. Dosage radio-immunologique

Les essais radio-immunologiques (RIA), bien que moins familiers dans le domaine de la détection des AF se distinguent comme une technique immunologique alternative. Leur utilisation, malgré les préoccupations concernant l'exposition potentielle aux radiations pour les analytes, a révélé un rendement remarquable, notamment dans le contexte des cultures (Abrahmene *et al.*, 2023) elle est exploitée pour évaluer de façon quantitative les concentrations de l'AF dans les échantillons alimentaires notamment, un test radio-immunologique spécifique a été élaboré pour discerner les niveaux distincts d'AFB1 et de AFM1, permettant ainsi une analyse ciblée et précise.

L'usage courant de la RIA pour la surveillance régulière de l'AF dans diverses matrices se trouve principalement restreint par la complexité inhérente des protocoles d'analyse, les préoccupations concernant la sécurité liées à la manipulation de substances radioactives, ainsi que les périodes d'incubation étendues nécessaires pour des résultats précis (Okechukwu *et al.*, 2023).

3.1.2.3. Méthode de détection plus récente

Les avancées récentes dans la détection des AF incluent des kits de détection à la fois simples et sophistiqués, des applications pratiques sur site, ainsi que des méthodes d'analyse à haute sensibilité. Cependant, la plupart de ces techniques présentent des limitations en termes de sensibilité et de capacité de détection. Des efforts considérables sont déployés pour élaborer des méthodes d'analyse à la sensibilité accrue, notamment en explorant l'utilisation de nanoparticules pour une détection ultraprécise, les approches basées sur les aptamères, les immuno-capteurs et d'autres biocapteurs. Il est envisagé que la combinaison de ces différentes

CHAPITRE III : Détection et Gestion

techniques renforcera l'efficacité et la fiabilité de ces méthodes. La nanotechnologie s'est révélée être une approche prometteuse pour la détection et l'analyse des AF, notamment par l'utilisation de nanomatériaux. Une méthode notable a été développée par le groupe de recherche d'Adányi (**Abrahmene et al., 2023**).

3.2. Traitement / Gestion

Il n'existe pas d'antidote disponible pour l'aflatoxicose aiguë, et le fait de se débarrasser de l'aliment contaminé et de le remplacer par une source alimentaire non contaminée peut aider à prévenir une nouvelle intoxication. Le principal objectif de la prise en charge est de traiter les symptômes et de fournir un soutien. Il est possible de répondre aux besoins alimentaires optimaux en utilisant des suppléments pour faciliter la récupération (**Dhakal et al., 2023**).

En grande partie, la prise en charge doit se focaliser sur le contrôle des symptômes. Il est impératif de traiter de manière appropriée les symptômes aigus tels que la fièvre, les nausées, les vomissements et les convulsions. En présence de signes et de symptômes indiquant une insuffisance hépatique aiguë, il est impératif de la repérer rapidement et de la traiter dans un environnement de soins intensifs (**Dhakal et al., 2023**).

On peut également utiliser l'argile NovaSil comme complément alimentaire afin de faciliter l'absorption des AF dans le système digestif, ce qui limite sa solubilité. L'utilisation quotidienne de l'argile NovaSil avant chaque repas pendant trois mois a permis de diminuer significativement la concentration d'adduits AFB1-albumine dans le sang. Après trois mois d'utilisation, les niveaux d'AFM1 ont diminué jusqu'à 60 % dans l'urine (**Khan et al., 2021**). Selon ces résultats, NovaSil pourrait être employé afin d'inhiber les effets néfastes de l'AF lors d'une exposition alimentaire prolongée à l'argile, mais pas pendant une période courte (un mois) (**Khan et al., 2021**).

Ces dernières décennies, les chercheurs ont été très actifs dans la recherche de composés phytochimiques qui puissent inhiber l'hépatotoxicité causée par l'AFB1 pour prévenir le développement d'une maladie du foie (**Fan et al., 2021**). Selon les études scientifiques, il a été constaté que les produits phytochimiques peuvent favoriser la détoxification de l'AFB1 en réduisant sa biotransformation, ce qui permet de diminuer les dommages causés par l'AFB1 au corps humain (**Fan et al., 2021**). Plusieurs composés phytochimiques, tels que les flavonoïdes, les anthraquinones et les coumarines, peuvent jouer un rôle puissant en inhibant la biotransformation de l'AFB1 en AFB1-8,9-époxyde (**Borgomano, 2015**). Pour modifier la biotransformation de l'AF, il est possible d'utiliser des produits naturels et des médicaments. Par exemple, le thé vert peut réduire ou bloquer l'initiation de l'hépatocarcinogénèse induite

CHAPITRE III : Détection et Gestion

par AFB1, probablement grâce aux polyphénols qui diminuent l'activité du CYP1A1 (**Coppock et al., 2018**).

De nombreux travaux ont démontré que certains principes actifs efficaces issus de plantes peuvent réduire les effets néfastes de l'AFB 1 sur le foie, les reins, le système immunitaire et le système reproducteur en régulant la voie métabolique de l'AFB1, en inhibant le stress oxydatif et la toxicité génétique (**Fan et al., 2021**).

Après l'apparition du carcinome hépatocellulaire, il y a diverses options de traitement à considérer (**Dhakal et al., 2023**).

Cela concerne spécifiquement :

- ✓ Résection chirurgicale
- ✓ Résection + ablation
- ✓ Transplantation hépatique orthotopique
- ✓ Ablation thermique
- ✓ Injection percutanée d'alcool (éthanol)
- ✓ Embolisation transartérielle
- ✓ Chimio-embolisation
- ✓ Radiothérapie
- ✓ Chimiothérapie systémique + radio-embolisation.

3.3. Stratégies d'atténuation des aflatoxines

L'atténuation des AF joue un rôle crucial dans les sécurités alimentaires et les nutriments, et représente toute méthode employée pour diminuer les niveaux d'AF présents dans les aliments. L'atténuation des AF permet de diminuer les dangers pour la santé associés à la présence d'AF dans les aliments (**Picková et al., 2021**).

Diverses méthodes innovantes ont été mises au point afin de réduire l'exposition humaine aux AF dans les populations à risque accru d'aflatoxicose. Certaines de ces approches ont été expérimentées dans des situations concrètes dans les pays développés (**Khan et al., 2021**).

Les principales méthodes impliquent l'utilisation des maïs Bt génétiquement modifié afin de prévenir l'infection par l'AF (**Khan et al., 2021**). Le maïs Bt est une variété de maïs génétiquement modifié qui renferme des gènes de *Bacillus thuringiensis* (bactéries présentes dans le sol).

Ensuite, on utilise des souches de *A. Flavus* (AF -) non aflatoxigènes pour éliminer de manière compétitive les souches aflatoxigènes (AF +) nocives sur le terrain (**Khan et al., 2021**). L'utilisation de souches non aflatoxigènes pour réduire la contamination du maïs par les AF est basée sur le principe de biocontrôle visant à exclure compétitivement les souches toxigènes

CHAPITRE III : Détection et Gestion

d'*A. flavus*. L'utilisation de produits biologiques de lutte contre les AF comme *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus spp*, *Pseudomonas spp*, *Ralstonia spp*, et *Burkholderia spp* est performant pour gérer et contrôler les AF. Aux États-Unis, le contrôle biologique de la production d'AF dans les cultures a été approuvé par l'agence de protection de l'environnement et deux produits commerciaux basés sur des souches atoxigènes d'*A. flavus* sont utilisés (Afla-guard et AF36) pour la prévention de l'AF dans les arachides et le maïs et les graines de coton (**Kumar et al., 2016**).

Finalement, la dernière approche étudie l'emploi de composés volatils végétaux afin d'éviter la corruption des AF dans les graines lors du stockage (**Khan et al., 2021**). Ils ont démontré que les composés volatils végétaux tels que le CO₂, l'éthylène, l'alcool crotylique, les composés volatils des feuilles de coton et les composés volatils à base de maïs peuvent perturber la production d'AF. Les composés volatils d'origine végétale qui permettent de maîtriser la présence de l'AF dans les cultures présentent de nombreux avantages en termes de sécurité alimentaire (**Khan et al., 2021**).

L'application des bonnes pratiques agricoles (BPA) permet également de maîtriser les toxines de manière plus générale, telles que la plantation en temps opportun, la fourniture d'une nutrition adéquate aux plantes, le contrôle des mauvaises herbes et la rotation des cultures, ce qui permet de maîtriser efficacement l'infection par *A. flavus* sur le terrain (**Kumar et al., 2016**).

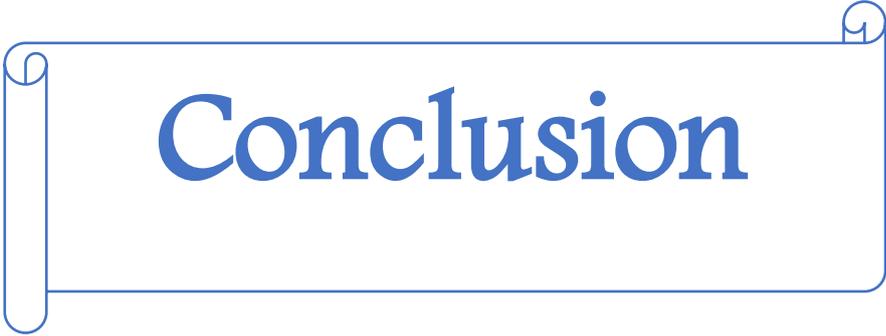
Ainsi, il y a différentes méthodes peuvent être utilisées par une autorité compétente pour contribuer au contrôle de la contamination par les AF telles que (**Abreham et al., 2023**) :

- ✓ Élimination des origines de contamination.
- ✓ Vérifier la disponibilité des ressources nécessaires pour le dépistage et le diagnostic précoce.
- ✓ Prendre en avant des méthodes agricoles et de stockage plus efficace.
- ✓ Mettre en œuvre des normes rigoureuses en matière de sécurité des aliments.
- ✓ Promouvoir l'information et l'éducation envers les consommateurs et les petits agriculteurs/agriculteurs autonomes.
- ✓ Il est important de favoriser une alimentation plus saine et une gestion plus efficace du bétail.
- ✓ Éveiller la conscience du public sur la prévention de la contamination par les AF.

Les AF constituent un risque pour la sécurité alimentaire à travers le monde, car elles sont perçues comme l'une des toxines les plus dangereuses qui peuvent affecter n'importe quelle étape de la chaîne alimentaire, depuis la pré-récolte jusqu'à la transformation des aliments. Il

CHAPITRE III : Détection et Gestion

est primordial de prendre des mesures pour prévenir et réduire la contamination par les AF afin de préserver la santé des consommateurs (**Picková *et al.*, 2021**).



Conclusion

Conclusion

Conclusion

L'intoxication par les AF représente un défi alimentaire mondial majeur, largement attribuable à la présence répandue de champignons contaminant les cultures. Ce problème est exacerbé par les tendances croissantes du réchauffement climatique et des changements environnementaux, qui favorisent une augmentation générale de l'humidité et des températures, favorisant ainsi la prolifération de ces agents toxiques (**Abrehame et al., 2023**).

Les populations humaines et animales sont sujettes à une exposition aux AF via leur consommation de denrées alimentaires, les produits dérivés des animaux, notamment le lait, et les aliments destinés à l'alimentation animale, représentant des sources significatives de cette exposition respectivement (**Coppock et al., 2018**). La présence de ces toxines dans les aliments est largement répandue, et il est plausible qu'avec les méthodes agricoles actuelles, leur contamination soit difficile à prévenir dans certaines régions du monde, en particulier dans les pays en développement (**Iqbal et al., 2013**). La consommation de ces aliments constitue un défi particulièrement complexe pour la sécurité sanitaire des aliments (**Abrar et al., 2012**) constituant un problème récurrent chez les humains et les animaux à l'échelle mondiale (**Bbosa et al., 2013**).

Les données analysées mettent en lumière une carence notoire en informations concernant les AF secondaires, dont la présence et les implications toxicologiques ont été largement sous-estimées jusqu'à présent (**Benkerroum, 2019**).

Identifier et repérer les AF s'avèrent être une tâche ardue, Il est donc essentiel de mettre au point une méthode de détection et d'analyse robuste, rapide et précise pour atténuer les graves conséquences de l'intoxication (**Abrehame et al., 2023**). Cela accélérerait considérablement la compréhension des mécanismes de toxicité des AF et faciliterait la conception de nouvelles stratégies préventives ou thérapeutiques (**Benkerroum, 2019**).

Étant donné leur potentiel cancérigène élevé, les AF suscitent une vigilance accrue de la part des gouvernements mondiaux, entraînant la mise en place de réglementations rigoureuses pour leur prévention et leur gestion (**Abrehame et al., 2023**). Dans l'ensemble, la recherche intégrée et multidisciplinaire sur les AF a établi une base scientifique solide pour orienter les décisions relatives aux niveaux d'exposition acceptables et définir les priorités d'intervention visant à réduire les risques pour la santé publique (**Wild et Turner, 2002**).

A decorative border in a light blue color, resembling a scroll or a ribbon, frames the text. It has rounded corners and a slight 3D effect, with the top and bottom edges curving upwards and downwards respectively.

Références bibliographiques

Références Bibliographiques

A

- **Abdulra'uf L. B. (2017).** *Aflatoxin control, Analysis, Detection and Health risks.*
- **Abrar M., Anjum F. M., Butt M. S., Pasha I., Randhawa M. A., Saeed F. & Waqas K. (2013).** Aflatoxins: Biosynthesis, Occurrence, Toxicity, and Remedies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 53 (8).
- **Abrehome S., Manoj V. R., Hailu M., Chen Y., Lin Y. & Chen Y. (2023).** Aflatoxins: Source, Detection, Clinical Features and Prevention. *Processes* 11(1), 204.
- **Akash M. S. H., Haq M. E., Qader A. & Rehman K. (2021).** Biochemical investigation of human exposure to aflatoxin M1 and its association with risk factors of diabetes mellitus. *Environmental Science and Pollution Research* 28.
- **Akhtar S., Riaz M., Latif M., Hameed A., Zawar B., Kashif M. & Ismail A. (2021).** Aflatoxin's Health Impacts on Adults and Elderly. K. R. Hakeem et al. (eds.), *Aflatoxins in Food.*
- **Amir M., Shahzad A., Faraz A., Sajid M., Afzal K., Naem I., Ismail A. & Mumtaz Z. (2021).** Health Effects of Aflatoxins in Fetus, Infants, and Children. K. R. Hakeem et al. (eds.), *Aflatoxins in Food.*
- **Alpsoy L. & Yalvac M. E. (2011).** Key Roles of Vitamins A, C, and E in Aflatoxin B1-Induced Oxidative Stress. *Vitamins & Hormones* 86.

B

- **Beitollahi H., Tajik S., Dourandish Z., Zhang K., Le Q. V., Jang H. W., Kim S. Y. & Shokouhimehr M. (2020).** Recent Advances in the Aptamer-Based Electrochemical Biosensors for Detecting Aflatoxin B1 and Its Pertinent Metabolite Aflatoxin M1. *Sensors (Basel, Switzerland)* 20(11).
- **Bbosa G. S., Kitya D., Lubega A., Ogwal-Okeng J., Anokbonggo W. W. & Kyegombe D. B. (2013).** Review of the Biological and Health Effects of Aflatoxins on Body Organs and Body Systems. *Aflatoxins - Recent Advances and Future Prospects.*
- **Benkerroum N. (2019).** Aflatoxins: A Comprehensive Overview. preprints version1. doi: 10.20944/preprints 201911.0350.v1.
- **Benkerroum N. (2020).** Chronic and Acute Toxicities of Aflatoxins: Mechanisms of Action. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17(2).
- **Borgomano S. (2015).** *Degradation of selected microbial aflatoxins from aspergillus parasiticus by partial purified laccase from coriolus hirsutus.* Doctorate thesis, INRS-Institut Armand-Frappier.

C

- **Cole R. J., Jarvis B. B. & Schweikert M. A. (2003).** Aflatoxins. *Handbook of Secondary Fungal Metabolites.*
- **Coppock R. W., Christian R. R. & Jacobsen B. J. (2012).** Aflatoxins. *Veterinary Toxicology (Second Edition).*
- **Coppock R. W., Christian R. G. & Jacobsen B. J. (2018).** Aflatoxins. *Veterinary Toxicology (Third Edition).*

Références bibliographiques

D

- **Dhakal A., Hashmi M. F. & Sbar E. (2023).** Aflatoxin Toxicity. *StatPearls (Internet)*.

E

- **Eaton D., Beima K., Bammler T., Riley R. & Voss K. (2017).** Hepatotoxic Mycotoxins. *Comprehensive Toxicology (Third Edition)*.
- **El Khoury R. (2016).** *Maitrise du risque aflatoxique: utilisation d'extraits naturels et mise en évidence de leurs mécanismes d'action*. Thèse de doctorat, Université de Toulouse.
- **El mahgubi A. (2013).** *Modulation de la toxigenèse fongique par des extraits naturels*. Thèse de doctorat, Institut National Polytechnique de Toulouse.

F

- **Fan T., Xie Y. & Ma W. (2021).** Research progress on the protection and detoxification of phytochemicals against aflatoxin B1-Induced liver toxicity. *Toxicon* 195. 58-68.

G

- **Ge G., Wang T., Liu Z., Liu X., Li T., Chen Y., Fan J., Bukye E., Huang X. & Song L. (2023).** A self-assembled DNA double-crossover-based fluorescent aptasensor for highly sensitivity and selectivity in the simultaneous detection of aflatoxin M1 and aflatoxin B1. *Talanta* 265, 124908.
- **Gómez-Salazar J. A., Ruiz-Hernández K., Martínez-Miranda M. M. & Castro-Ríos K. (2021).** Postharvest strategies for decontamination of aflatoxins in cereals, *Food Reviews International*.
- **Guerre P., Galtier P. & Burgat V. (1996).** Metabolism and susceptibility to aflatoxins toxicity. *Revue Méd Vét.*117.12.
- **Guo Y., Zhao L., Ma Q. & Ji C. (2021).** Novel strategies for degradation of aflatoxins in food and feed: A review. *Food Research International* 140.

H

- **Haschek W. M. & Voss K. A. (2012).** Mycotoxins. *Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology (Third Edition)*.
- **Hashimoto M., Oki M. & Kadowaki D. (2024).** Therapeutic Effect of Natural Products and Dietary Supplements on Aflatoxin-Induced Nephropathy. *International Journal of Molecular Sciences* 25(5).
- **Hernandez H. M. Ch. (2021).** *Extraction-Purification-Formulation de composés naturels capables de bloquer la synthèse de l'Aflatoxine B1*. Thèse de doctorat, Université de Toulouse.
- **Hokmabadi H. & Sedaghati E. (2014).** Safety of Food and Beverages: Nuts. *Encyclopedia of Food Safety* 3.

Références bibliographiques

I

- **Iqbal S. Z., Asi M. R. & Ariño A. (2013).** Aflatoxins. S. Maloy and K. Hughes, editors. *Brenner's Encyclopedia of Genetics* 2nd edition.
- **Ismail A., Naeem I., Gong Y. Y., Routledge M. N., Akhtar S., Riaz M., Ramalho L. N. Z., De Oliveira C. A. F. & Ismail Z. (2021).** Early life exposure to dietary aflatoxins, health impact and control perspectives: A review. *Trends in Food Science & Technology* 112.
- **Ismail A., Routledge M. N., Fernandes de Oliveira C. A., Hakeem K. R. & Shirima C. P. (2021).** Aflatoxins: An Introduction. K. R. Hakeem et al. (eds.), *Aflatoxins in Food*.

J

- **Jager A. V., Ramalho F. S., Zambelli L. N. & Oliveira C. A. F. (2011).** Biomarkers of Aflatoxin Exposure and Its Relationship with the Hepatocellular Carcinoma. *Aflatoxins - Biochemistry and Molecular Biology*.

K

- **Khan R., Ghazali F. M., Mahyudin N. A. & Putra Samsudin N. I. (2021).** Aflatoxin Biosynthesis, Genetic Regulation, Toxicity, and Control Strategies: A Review. *Journal of Fungi* 7(8).
- **Khoshpey B., Farhud D. D. & Zaini F. (2011).** Aflatoxins in Iran: Nature, Hazards and Carcinogenicity. *Iranian Journal of Public Health* 40(4).
- **Kumar P., Mahato D. K., Kamle M., Mohanta T. K. & Kang S. G. (2016).** Aflatoxins: A Global Concern for Food Safety, Human Health and Their Management. *Frontiers in Microbiology* 7.

L

- **Li C., Liu X., Wu J., Ji X. & Xu Q. (2022).** Research progress in toxicological effects and mechanism of aflatoxin B1 toxin. *PeerJ* 10.
- **Lillehoj E. B. & Ciegler A. (1969).** Biological Activity of Aflatoxin B2a. *Applied Microbiology* 17(4).

M

- **Marchese S., Polo A., Ariano A., Velotto S., Costantini S. & Severino L. (2018).** Aflatoxin B1 and M1: Biological Properties and Their Involvement in Cancer Development. *Toxins* 10(6), 214.
- **Marin D. E. & Taranu I. (2012).** Overview on aflatoxins and oxidative stress. *Toxin Reviews* 31.
- **Masciarelli E., Casorri L., Di Luigi M., Ficociello B., Cichelli A. & Pacioni G. (2020).** Aflatoxins exposition in the agrifood industry workers. *Italian Journal of Mycology* 49(1).
- **Moss M. (2003).** Aflatoxins. *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition* (Second Edition) Biosynthesis.
- **Muaz K., Manzoor S., Akhtar S., Riaz M., Amir M., Akram K. & Ismail A. (2021).** Aflatoxin Biosynthesis. K. R. Hakeem et al. (eds.), *Aflatoxins in Food*.

Références bibliographiques

N

- **Ndayisaba D. (2010).** *Effets de la supplementation de l'antimycose sur la toxicité de l'aflatoxine B1 chez le poulet de chair.* Mémoire de master, Médecine vétérinaire, université Cheikh Anta Diop Dakar.

O

- **Ofori-Attah E., Hashimoto M., Oki M. & Kadowaki D. (2024).** Therapeutic Effect of Natural Products and Dietary Supplements on Aflatoxin-Induced Nephropathy. *International Journal of Molecular Sciences* 25(5).
- **Okechukwu V. O., Adelusi O. A., Kappo A. P., Njobeh P. B. & Mamo M. A. (2023).** Aflatoxins: Occurrence, biosynthesis, mechanism of action and effects, conventional/emerging detection techniques. *Food Chemistry* 436, 137775.
- **Omara T., Nassazi W., Omute T., Awath A., Laker F., Kalukusu R., Musau B., Nakabuye B. V., Kagoya S., Otim G. & Adupa E. (2020).** Aflatoxins in Uganda: An Encyclopedic Review of the Etiology, Epidemiology, Detection, Quantification, Exposure Assessment, Reduction, and Control. *International Journal of Microbiology* 2020.
- **Onur M., Yalçın E., Çavuşoğlu K. & Acar A. (2023).** Elucidating the toxicity mechanism of AFM2 and the protective role of quercetin in albino mice. *Scientific Reports* 13.
- **Oyebamiji Y. O., Ajijolakewu K. A. & Adebayo I. A. (2021).** Worldwide Prevalence of Aflatoxins in Food and Feed. K. R. Hakeem et al. (eds.), *Aflatoxins in Food*.

P

- **Patterson D. & Roberts B. (1970).** The formation of aflatoxins B2a and G2a and their degradation products during the in vitro detoxification of aflatoxin by livers of certain avian and mammalian species. *Food and Cosmetics Toxicology* 8(5).
- **Picková D., Ostry V., Toman J. & Malir F. (2021).** Aflatoxins: History, Significant Milestones, Recent Data on Their Toxicity and Ways to Mitigation. *Toxins* 13(6).
- **Picó Y. (2016).** Mycotoxins: Occurrence and Determination. *Encyclopedia of Food and Health* 35-42.
- **Popescu R. G., Rădulescu A. L., Georgescu S. E. & Dinischiotu A. (2022).** Aflatoxins in Feed: Types, Metabolism, Health Consequences in Swine and Mitigation Strategies. *Toxins* 14(12).
- **PubChem. (2021).** <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Aflatoxin-B2A>.

R

- **Ramadan N. A. & Al-Ameri H. A. (2022).** Aflatoxins - Occurrence, Detoxification, Determination and Health Risks. Ramadan N. A. & Al-Ameri H. A (eds), *Aflatoxins*.

Références bibliographiques

S

- **Samuel M. S., Kirankumar V. & Selvarajan E. (2021).** Fabrication of a metal-organic framework composite for removal of Aflatoxin B1 from water. *Journal of Environmental Chemical Engineering* 9(1).
- **Shabeer S., Asad S., Jamal A. & Ali A. (2022).** Aflatoxin Contamination, Its Impact and Management Strategies: An Updated Review. *Toxins* 14, 307.
- **Singh J. & Mehta A. (2022).** The main Aflatoxin B1 degrading enzyme in *Pseudomonas putida* is thermostable lipase. *Heliyon* 8 (10).
- **Smith J. W. & Groopman J. D. (2019).** Aflatoxins. *Encyclopedia of Cancer* (Third Edition), 30-43.

T

- **Tirmenstein M. & Mangipudy R. (2014).** Aflatoxin. *Encyclopedia of Toxicology* (Third Edition), 104-106.
- **Tahir S. & Ali S. W. (2021).** Regulations for Aflatoxins in Developing and Industrialized Economies. K. R. Hakeem et al. (eds.), *Aflatoxins in Food*.

W

- **Wang L., Huang Q., Wu J., Wu W., Jiang J., Yan H., Huang J., Sun Y. & Deng Y. (2022).** The metabolism and biotransformation of AFB1: Key enzymes and pathways. *Biochemical Pharmacology* 199.
- **Wild C. P. & Turner P. C. (2002).** The toxicology of aflatoxins as a basis for public health decisions. *Mutagenesis* 17(6).
- **Williams C. & Jaeschke H. (2011).** Liver Toxicology. *Encyclopedia of Environmental Health* (eds), 509-514.
- **Williams J. H., Phillips T. D., Jolly P. E., Stiles J. K., Jolly C. M. & Aggarwal D. (2004).** Human aflatoxicosis in developing countries: A review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions. *The American Journal of Clinical Nutrition* 80(5).

Y

- **Yakubu O. E., Arowora K., Shaibu C. & Imadojemu O. (2020).** Aflatoxins and their effects on the biological system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 6(6).
- **Yilmaz S., Kaya E. & Kisacam M. A. (2017).** The Effect on Oxidative Stress of Aflatoxin and Protective Effect of Lycopene on Aflatoxin Damage. *Aflatoxin control, Analysis, Detection and Health risks*.



Annexe

Réglementation

Différents pays à travers le monde ont fixé des limites maximales pour les aflatoxines dans divers produits alimentaires. Les limites maximales admissibles d'aflatoxines peuvent varier en fonction de l'économie d'un pays, du type de produit alimentaire, des avancées technologiques de ce pays et du taux de consommation d'aliments sensibles aux aflatoxines, l'état de santé général de la population et des niveaux de contamination par les aflatoxines dans différentes denrées alimentaires.

La réglementation peut être liée à l'AFB1 ou à la somme des AF (**Hernandez, 2021**). En raison de la toxicité de l'AFB1 chez l'homme, il est évident qu'il est essentiel de restreindre l'exposition aux AF, et pour cela, des réglementations ont été mises en place.

Il y a des seuils qui ont été établis par plus de 100 pays pour les niveaux admissibles d'AF dans les aliments. Ces limites sont différentes selon les pays. La FDA des États-Unis a établi une fourchette acceptable de tolérance zéro à un maximum de 20 ppb pour la plupart des aliments, afin de prévenir le danger potentiel des AF et de garantir la sécurité de la santé humaine (**Borgomano, 2015**). Néanmoins, le comité européen a établi une limite inférieure à 4 ppb pour l'apport total tolérable (**Borgomano, 2015**).

D'après la **FAO /OMS** (organisation mondiale de la santé) en 1990, le seuil de tolérance pour l'homme de l'AFB1 est de 5 µg/kg dans les produits alimentaires et aux aflatoxines totales. Dans les aliments, on retrouve 15 µg/kg d'AFB1, AFG1, AFG2, avec une limite stricte de 0,05 µg/kg pour l'AFM1 (**Borgomano, 2015**).

Actuellement, la plupart des pays ont des limites maximales admissibles pour les aflatoxines totales. Par exemple, Les limites maximales autorisées par l'UE pour l'aflatoxine totale et l'AFB1 dans les céréales et les produits à base de céréales sont de 2 µg/kg et de 4µg/kg respectivement, alors que la quantité maximale autorisée pour l'AFM1 dans le lait est de 0,05 µg/kg (**Ismail et al., 2021**).

Au Pakistan, il y a une limite maximale admissible de 20 µg/kg, mais il n'y a pas de limite maximale admissible spécifique pour l'AFB1, alors que pour l'AFM1 dans le lait, elle est de 0,5 µg/kg (**Ismail et al., 2021**).

Selon les normes chinoises, une quantité maximale de 10 ppb d'aflatoxine totale devrait être autorisée dans le riz paddy, le riz brun, le riz blanc et tous les autres produits fabriqués. Au Japon, la quantité maximale d'aflatoxine totale dans chaque produit alimentaire est de 10 ppb. Pour ce qui est de la Corée, le seuil de 10 ppb est requis pour l'aflatoxine B1, tandis que les aflatoxines totales doivent être limitées à 15 ppb dans les grains, les céréales et leurs produits. En Malaisie, il est recommandé que les aflatoxines totales ne dépassent pas 5 ppb pour la majorité des produits alimentaires (**Tahir et Ali, 2021**).

Annexe

Tableau 05. Teneurs maximales tolérées en aflatoxines dans les denrées alimentaires, les produits laitiers et les aliments pour animaux (**Hernandez, 2021**).

| Pays | Aliment | Aflatoxine | Limite (µg/kg) |
|----------------------------------|--|------------------------|-----------------------|
| ALGÉRIE | Arachides, noix, céréales | AFB1 | 10 |
| | | AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 | 20 |
| ARMÉNIE | Tous les aliments | AFB1 | 5 |
| | Lait | AFM1 | 0,5 |
| AUSTRALIE | Arachides, noix | AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 | 15 |
| BARBADE | Tous les aliments | AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 | 20 |
| BÉLIZE | Maïs, arachides | AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 | 20 |
| BÉLARUS | Céréales, légumineuses | AFB1 | 5 |
| | Beurre, concentré de protéines de lait | AFM1 | 0,5 |
| BOSNIE HERZÉGOVINE | Blé, maïs, riz, céréales | AFB1, AFG1 | 1 |
| CUBA | Céréales, arachides, pâte de cacao | AFB1 | 5 |
| | Tous les aliments | AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 | 5 |
| EGYPTE | Arachides et céréales | AFB1 | 5 |
| | Maïs | AFB1 | 10 |
| | Maïs | AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 | 20 |
| ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE | Tous les aliments sauf le lait | AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 | 20 |

Annexe

| | | | |
|-------------------------|--|---------------------------|-----|
| | | | |
| | Céréales et produits | AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 | 12 |
| | Lait | AFM1 | 0.5 |
| MERCOSUR | Arachides, maïs et produits dérivés. | AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 | 20 |
| | Lait liquide | AFM1 | 0,5 |
| | Lait en poudre | AFM1 | 5 |
| PÉROU | Arachides crues et transformées | AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 | 15 |
| | Lait | AFM1 | 0.5 |
| RÉPUBLIQUE | Maïs (produits), arachides, soja, tomates(produits). | AFB1, AFG1 | 0 |
| | Maïs importé | AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 | 20 |
| UNION EUROPÉENNE | Arachides, noisettes et les fruits secs et leurs produits transformés, destinés à la consommation humaine directe ou comme ingrédient de denrées alimentaires. | AFB1 | 2 |
| | | AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 | 4 |
| | | AFB1 | 8 |
| | Arachides devant être soumises à un tri ou à un autre traitement physique avant la consommation humaine ou | AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 | 15 |

Annexe

| | | | |
|--|--|------------------------|----|
| | l'utilisation comme ingrédient dans les denrées alimentaires. | | |
| | Fruits à coque et fruits secs devant être soumis à un tri ou à un autre traitement physique avant la consommation humaine ou l'utilisation comme ingrédient dans des denrées alimentaires. | AFB1 | 5 |
| | | AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 | 10 |
| | Céréales (y compris le sarrasin) et leurs produits transformés destinés à la consommation humaine directe ou à être utilisés comme ingrédient dans des denrées alimentaires. | AFB1 | 2 |
| | | AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 | 4 |
| | Maïs doit être soumis à un tri ou à un autre traitement physique avant la consommation humaine ou l'utilisation comme ingrédient dans les denrées alimentaires. | AFB1 | 5 |
| | | AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 | 10 |
| | Épices : Capsicum spp. (Fruits secs de ces produits, entiers ou moulus, y | AFB1 | 5 |

Annexe

| | | | |
|------------------|---|------------------------|------|
| | compris piments, poudre de piment, poivre de Cayenne et paprika), Piper spp. (fruits de ceux-ci, y compris le poivre blanc et noir), Myristica fragrans (muscade) , Zingiber officinale (gingembre), Curcuma longa. | | |
| | | AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 | 10 |
| | Lait (lait cru, lait pour la fabrication de produits à base de lait et lait traité thermiquement) | AFM1 | 0,05 |
| VENEZUELA | Maïs, farine de maïs, arachides, beurre d'arachide | AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 | 20 |
| | Lait liquide AFM1 0,5 Lait en poudre AFM1 5 | AFM1 | 0,5 |
| | Lait en poudre | AFM1 5 | 5 |

Résumé

Les aflatoxines sont des toxines fongiques produites principalement par les champignons *Aspergillus flavus* et *Aspergillus parasiticus*, et rarement par *Aspergillus nomius*. Elles se développent dans des conditions de chaleur, d'humidité et de stress environnemental, affectant principalement les cultures de base tels que le maïs, les arachides, les épices et les produits laitiers. Les AF sont classées comme cancérigènes de catégorie 1 par CIRC en raison de leur haute toxicité. Elles ont un impact significatif sur les êtres vivants en raison de leur potentiel cancérigène, de leurs effets toxiques aiguë et chroniques, ainsi que de leurs altérations sur divers organes. Les populations les plus touchées se trouvent généralement dans les régions tropicales et subtropicales des pays en développement. D'après les études menées sur les AF, il n'existe pas un antidote spécifique pour les AF une fois qu'elles ont été ingérées. L'antidote se concentre généralement sur la prise en charge des symptômes et des complications associées à l'exposition aux AF. Par conséquent, la contamination alimentaire par les AF représente un défi de santé mondiale nécessitant des efforts pour détecter, prévenir et réduire l'exposition à ces toxines afin de garantir la sécurité alimentaire et la santé publique.

Mots clé : Aflatoxine, Toxicité, cancérogénicité, Toxine fongique.

Abstract

Aflatoxins are fungal toxins produced mainly by the fungi *Aspergillus flavus* and *Aspergillus parasiticus*, and rarely by *Aspergillus nomius*. They develop under conditions of heat, humidity and environmental stress, mainly affecting staple crops such as corn, peanuts, spices and dairy products. AF are classified as Category 1 carcinogens by IARC because of their high toxicity. They have a significant impact on living things because of their carcinogenic potential, their acute and chronic toxic effects, as well as their alterations on various organs. The most affected populations are generally found in the tropical and subtropical regions of developing countries. Based on studies of AF, there is no specific antidote for AF once ingested. The antidote generally focuses on managing the symptoms and complications associated with exposure to AF. Therefore, AF food contamination is a mundane health challenge requiring efforts to detect, prevent and reduce exposure to these toxins to ensure food security and public health.

Keywords: Aflatoxins, Toxicity, Carcinogenicity, Fungal toxin.

الأفلاتوكسينات هي سموم فطرية تنتج بشكل أساسي عن طريق نكهة الرشاشيات والرشاشيات الطفيلية ونادرا ما تنتجها الرشاشيات. تنمو هذه السموم في ظروف الحرارة والرطوبة والضغط البيئي، وتؤثر بشكل رئيسي على المحاصيل الأساسية مثل الذرة والفاول السوداني والتوابل ومنتجات الألبان. تصنف الأفلاتوكسينات على أنها مواد مسرطنة من الفئة 1 من قبل المركز الدولي لأبحاث السرطان (CIRC) بسبب سميتها العالية. ولها تأثير كبير على الكائنات الحية بسبب قدرتها المسببة للسرطان، وتأثيراتها السامة الحادة والمزمنة، وكذلك تأثيراتها الضارة على مختلف الأعضاء. بحيث يتواجد السكان الأكثر ضرراً عادةً في المناطق الاستوائية وشبه الاستوائية في البلدان النامية. وفقاً للدراسات التي أجريت على الأفلاتوكسينات، لا يوجد علاج محدد لها بمجرد تناولها. يركز العلاج بشكل عام على إدارة الأعراض والمضاعفات المرتبطة بالتعرض للأفلاتوكسين. وبالتالي، فإن تلوث الغذاء بالأفلاتوكسين يمثل تحدياً صحياً عالمياً يتطلب جهوداً للكشف عنها ومنعها وتقليل التعرض لها لضمان سلامة الغذاء والصحة العامة.

الكلمات المفتاحية: افلاتوكسين، السمية، السرطنة، السموم الفطرية.