A close-up photograph of a broccoli plant. The large, dark green leaves are heavily damaged by insects, with numerous holes and ragged edges. The central head of the broccoli is visible on the left side. A semi-transparent orange rectangular box is overlaid on the bottom right of the image, containing white text.

**Que deviennent  
les mycotoxines  
une fois  
absorbées ?**

## Que deviennent les mycotoxines une fois absorbées ?

Alerte: de l'aflatoxine dans le lait de vache! La question est d'importance. Elle interpelle les différents laboratoires de surveillance sanitaire en cette fin des années soixante. Les méfaits pour la santé et surtout l'action cancérogène de l'aflatoxine B1 sont désormais bien établis. On recherche dès lors activement la présence de cette redoutable mycotoxine dans de nombreux aliments destinés à l'homme et aux animaux d'élevage. Comment en est-on arrivé là ? D'autres aliments d'origine animale peuvent-ils être contaminés ? Y a-t-il un risque pour les nourrissons ? Notre organisme peut-il se détoxifier tout seul ?



### ■ Page précédente

Le brocoli, comme beaucoup de crucifères, a été décrit pour exercer un effet bénéfique sur des animaux atteints d'aflatoxicose expérimentale. Des études épidémiologiques chez l'homme iraient dans le même sens.



## ■ Enquêtes au laboratoire

Aussitôt les aflatoxines identifiées, le monde scientifique s'affaire pour mettre au point des méthodes analytiques de plus en plus fiables, précises et sensibles. On passe en quelques années d'une caractérisation simple par chromatographie sur couche mince à une identification associée à une quantification beaucoup plus rigoureuse par chromatographie liquide haute performance. Mais on ne sait pas ce que deviennent ces toxines une fois ingérées. D'autant que la cible de leur action toxique est le foie. De nombreuses études sont engagées sur des modèles *in vitro* (tissus, cellules, fractions cellulaires) ou chez des animaux recevant des rations alimentaires contaminées par des aflatoxines. Bientôt, tant en Amérique qu'en Europe, des métabolites sont isolés à partir de produits d'incubation pour les études *in vitro* ou bien à partir des fluides biologiques (urine, sang, bile) prélevés sur les animaux.

Des laboratoires de recherches vétérinaires vont étudier le passage de ces toxines ou de leurs métabolites dans le lait des ruminants, notamment des vaches ou des chèvres. Les chercheurs allemands et français sont parmi les précurseurs en la matière. D'abord on croit que l'aflatoxine B1 elle-même se retrouve dans le lait. Il faudra attendre quelque temps pour que le métabolite aflatoxine M1 soit clairement identifié par des méthodes plus sophistiquées. Il portera le nom de M en raison de sa découverte dans le lait (*milk* en anglais). Dès lors, les laboratoires d'analyse savent qu'ils doivent rechercher ce métabolite et non la toxine parentale. L'avènement de la chromatographie liquide haute performance va faciliter ces recherches et les rendre très rigoureuses.

L'histoire n'est pas finie. Une question majeure se pose désormais. L'aflatoxine M1 est-elle, comme dans bien des cas, un métabolite d'excrétion dépourvu de toxicité ? Ou, au contraire, s'agit-il

En raison d'une alimentation riche en tourteaux d'arachide contaminés par l'aflatoxine B1, les vaches laitières ont produit un lait contenant des teneurs élevées d'un métabolite toxique, l'aflatoxine M1. Depuis, ces tourteaux ont été proscrits de l'alimentation des ruminants.





d'un dérivé doté d'un potentiel délétère, voire cancérigène, comme la mycotoxine ? La question est d'importance car le lait semble contenir des teneurs d'aflatoxine M1 significatives. De nombreuses recherches démontrent que la concentration en aflatoxine M1 dans le lait est environ cent fois inférieure à la teneur en aflatoxine B1 dans l'alimentation proposée au ruminant. Même peu élevées, de telles contaminations peuvent s'avérer inquiétantes. Le lait constitue l'aliment essentiel des nourrissons et des jeunes enfants dont les enzymes hépatiques de détoxification n'ont pas l'activité protectrice reconnue chez les adolescents et chez les adultes.

Pour caractériser la toxicité du métabolite, des recherches sont entreprises en génotoxicité puis en cancérigénicité sur des modèles *in vitro* et *in vivo*. Lors de ces études, le potentiel cancérigène de l'aflatoxine M1 est enregistré chez des espèces sensibles comme la truite et le rat. Il est reconnu dix fois moindre que celui de l'aflatoxine B1. En conséquence, le Centre international de recherche sur le cancer classe en 1993 l'aflatoxine M1 dans le groupe des substances dont le caractère cancérigène est possible. Le danger constitué par le métabolite aflatoxine M1 retrouvé dans le lait des bovins est donc établi. Ici encore, les tourteaux d'arachide ajoutés à l'alimentation classique sont à l'origine des contaminations alimentaires des bovins puis de l'apparition du dangereux métabolite dans le lait. Que devient-il dans les produits laitiers ? L'écémage en transfère 10 % de la teneur initiale dans la crème, et donc 90 % restent dans le lait écémé. Le barattage, quant à lui, en exporte la quasi-totalité dans l'eau de barattage et de lavage (babeurre). Il n'y a donc pas d'aflatoxines dans le beurre.

Très rapidement, des contrôles rigoureux sont mis en place sur l'importation des tourteaux d'arachide. Une législation internationale est établie. Des plans de surveillance de la contamination des laits de production sont réalisés chaque année, à raison d'au moins une centaine de prélèvements. Les résultats des analyses montrent une conformité à la teneur maximale réglementaire de 0,050 microgramme d'aflatoxine M1 par kilogramme pour le lait de consommation courante. Toutefois, la teneur limite est fixée à 0,025 microgramme d'AFM1 par kilogramme pour le lait destiné à l'alimentation infantile.

## ■ Comment s'organise le devenir des mycotoxines dans l'organisme ?

La longue histoire de l'aflatoxine B1 nous a appris que le devenir d'un nutriment ou d'un contaminant alimentaire se déroule en quatre étapes successives. Il y a absorption du produit *via* le bol alimentaire vers le sang puis distribution

via la circulation sanguine dans les tissus. Le métabolisme conduit à des métabolites plus hydrophiles éliminables dans la bile ou l'urine. Enfin, il y a excrétion par l'urine, par les matières fécales, mais aussi par le lait ou par les œufs dans le cas des animaux d'élevage.

Toutes les mycotoxines suivent donc le même chemin, comme toute substance contenue dans l'alimentation. Toutefois, la grande diversité de structures et de propriétés physico-chimiques conduit à de fortes différences dans l'importance relative de telle ou telle étape. Ainsi, certaines toxines sont très rapidement et intensément absorbées, d'autres le sont moins. Pour les unes, le métabolisme hépatique est majeur. Pour les autres, elles sont davantage métabolisées par les flores du tube digestif. De même, leur distribution dans l'organisme tout comme leur élimination dans les émonctoires naturels (urine, fèces) ou dans les productions (lait, œufs) sont très variables.

Savoir ce que deviennent les mycotoxines provient parfois de relevés d'accidents de contamination, comme pour l'aflatoxine M1 retrouvée dans le lait des ruminants ou l'ochratoxine A détectée dans les rognons de porc. Mais c'est surtout le résultat d'études expérimentales entreprises pour mesurer les niveaux résiduels dans les tissus et les productions des animaux d'élevage. On a longtemps utilisé pour cela des mycotoxines marquées par des radio-isotopes comme le tritium ( $^3\text{H}$ ) ou le carbone 14 ( $^{14}\text{C}$ ). Les résultats reflètent alors la radioactivité mesurée dans le tissu ou le fluide exploré. Si la mesure est très rigoureuse quantitativement, elle n'a alors rien de qualitatif. Elle ne permet pas de préciser la structure du dérivé radioactif détecté. Ces expérimentations sont désormais complétées par des mesures chromatographiques associées à la spectrométrie de masse capable de connaître la structure du ou des résidus rencontrés. Dans le futur, on associera certainement ce type de détection à l'usage de molécules marquées par des isotopes stables beaucoup moins contraignants en termes expérimental et environnemental.

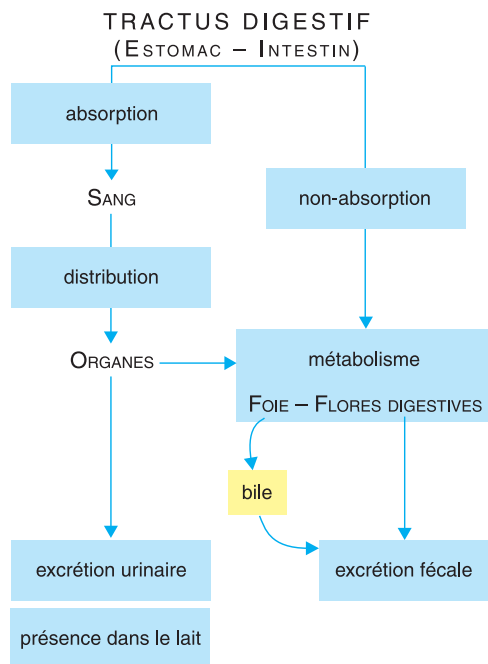
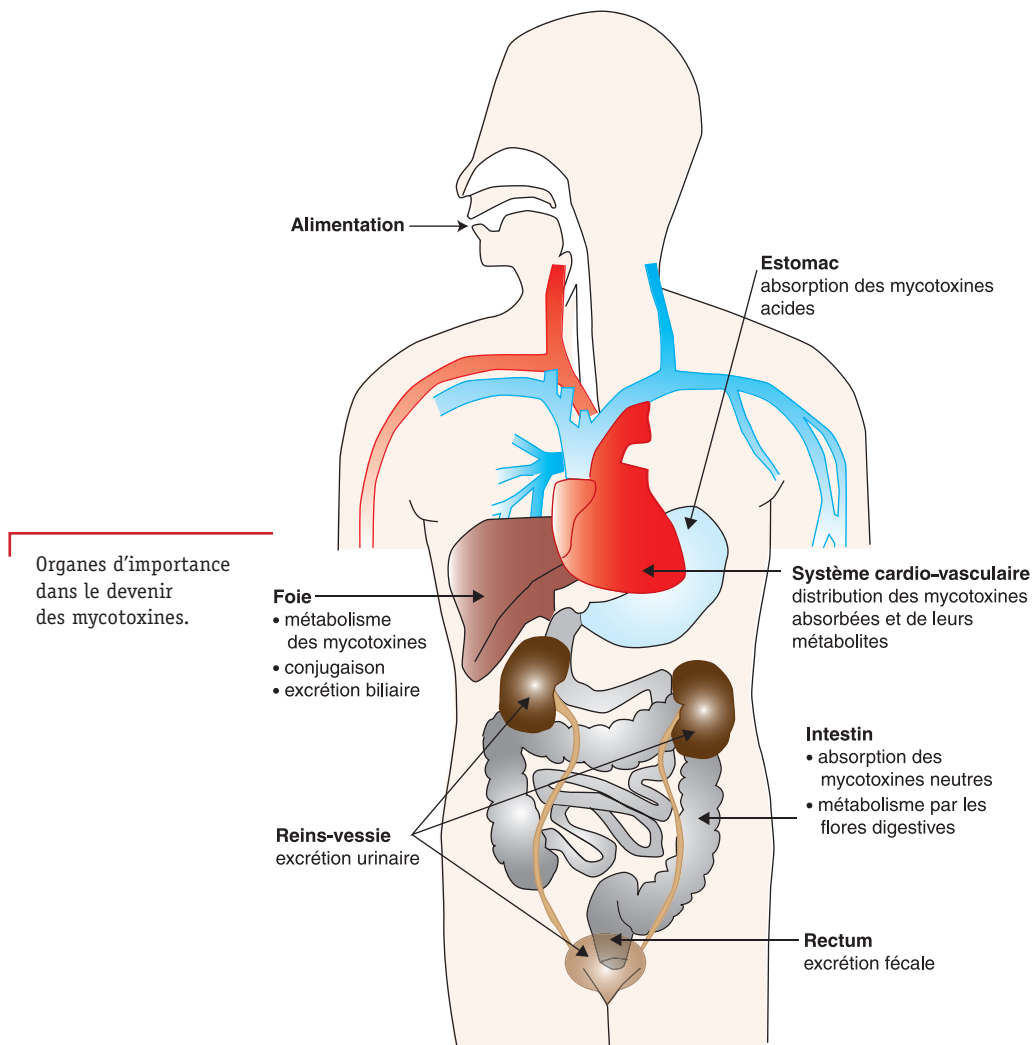


Schéma général du devenir d'une mycotoxine contenue dans l'alimentation.

## ■ Quelles sont les voies d'absorption ?

Nous savons que certaines mycotoxines peuvent être aéroportées par des spores de champignon. Bien que rare, ce mode d'exposition peut s'avérer dangereux car la toxine accède directement dans l'alvéole pulmonaire où elle est immédiatement absorbée puis distribuée dans le sang circulant. Par cette



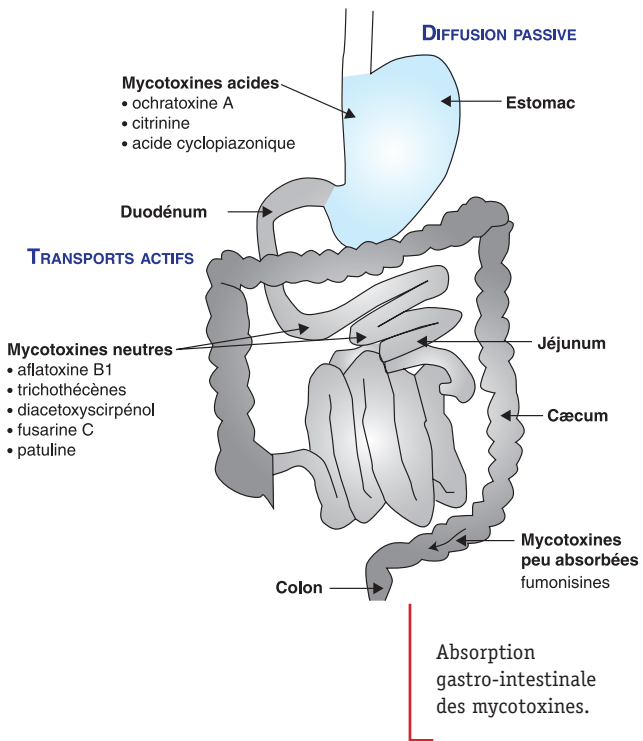


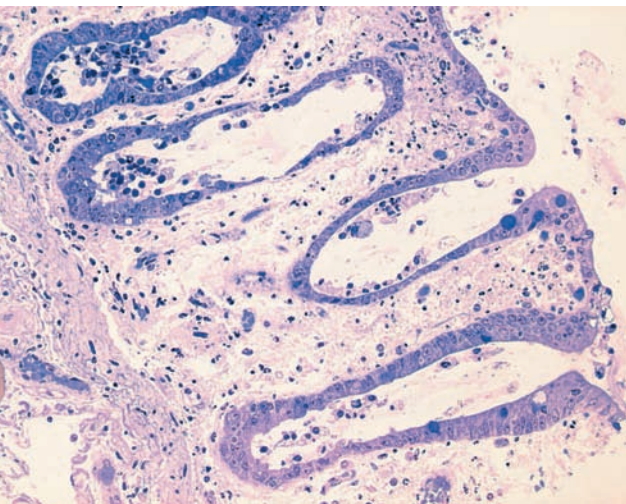
voie, il n'existe pas de filtre protégeant l'organisme comme dans le cas de la voie orale. Des cas exceptionnels d'aspergillose pulmonaire conduisant à des cancers pulmonaires sont décrits. La présence avérée d'aflatoxine B1 dans le tissu néoplasique laisse à penser que la mycotoxine inhalée a dû développer son activité cancérigène sur le tissu immédiatement rencontré, à savoir le tissu pulmonaire.

La voie majeure d'absorption des mycotoxines est la voie orale car ce sont des contaminants de l'alimentation. Dans ce cas, les intrants alimentaires sont plus ou moins absorbés en fonction de leurs propriétés physico-chimiques.

Deux processus majeurs régissent le passage des molécules du contenu digestif vers le sang : la diffusion passive et le transport actif. Dans la diffusion passive, les molécules franchissent les épithéliums gastro-intestinaux à la faveur d'un différentiel de pH entre l'estomac ou l'intestin et le sang. Par exemple, en raison du faible pH gastrique, les molécules à caractère acide vont se trouver non ionisées dans l'estomac. Elles vont franchir la muqueuse gastrique et être très rapidement absorbées. De fait, les formes non ionisées sont lipophiles et peuvent migrer plus facilement à travers les chaînes de phospholipides constitutifs des membranes cellulaires. D'ailleurs, c'est en raison de son caractère acide que l'aspirine est très efficace car très rapidement absorbée. Pour les mycotoxines, il en va ainsi pour l'ochratoxine A, la citrinine ou l'acide cyclopiazonique.

D'autres toxines moins ionisables seront absorbées dans les divers segments intestinaux, elles le seront par transport actif. Ici, la toxine est prise en charge à partir de la lumière intestinale par une macromolécule transmembranaire, appelée transporteur, qui lui permet de franchir l'épithélium de la muqueuse et d'être libérée dans le sang. Ainsi, l'aflatoxine B1 ou les trichothécènes sont absorbés préférentiellement au niveau du duodénum ou de l'iléon.





La muqueuse digestive, ici le colon de porc, est le site habituel de l'absorption des mycotoxines depuis le contenu gastro-intestinal vers le sang. Il s'ensuit une distribution vers les tissus de l'organisme avec de possibles effets toxiques.

## L'absorption est-elle identique pour toutes les mycotoxines ?

Il existe en fait de grandes différences d'absorption entre les mycotoxines. L'intensité comme la vitesse de ce processus dépendent de la structure de la toxine. L'ochratoxine A est intensément absorbée tant au niveau de l'estomac par diffusion passive que du duodénum par transport actif. À l'opposé, les expérimentations démontrent la très faible absorption intestinale de la fumonisine B1. Les concentrations mesurées dans le plasma sont donc très faibles. On parle alors d'une toxine dotée d'une faible biodisponibilité. Or la fumonisine B1 exerce bien

des effets centraux, redoutables chez des animaux comme le cheval ou le porc. Des études récentes montrent l'effet inducteur de cette toxine sur les passages transmembranaires. Il y aurait, en cas d'exposition prolongée, une absorption accrue de la toxine à partir du chyme intestinal.

Le déoxynivalénoï, quant à lui, est largement et rapidement absorbé chez le porc. On le retrouve dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien dans les trois minutes après son arrivée dans l'estomac. Le pic plasmatique de déoxynivalénoï est atteint après quinze à trente minutes, et son niveau reste élevé pendant environ neuf heures. En revanche, l'absorption orale du déoxynivalénoï, comme de la toxine T-2, est faible chez les volailles où la biodisponibilité moyenne est inférieure à 1% alors qu'elle est estimée à plus de 60% chez le porc.

## Comment la toxine se distribue-t-elle vers les divers organes ?

Absorber des mycotoxines par voie alimentaire conduit à en retrouver dans le sang. En fait, l'essentiel du tube digestif, à l'exception de la cavité buccale et du rectum, est drainé par la circulation porte. Celle-ci aboutit au foie par les veines centrolobulaires. Le foie va donc jouer ici son double rôle de transformation et d'épuration. Avec l'aflatoxine B1, nous savons que cette particularité anatomique est à l'origine de son activation métabolique immédiate dans le foie et de son caractère cancérigène envers cet organe.

Une fraction de la dose reçue par voie alimentaire va se trouver absorbée. Elle sera présente dans le sang, on parle de « dose interne ». Cette fraction





est distribuée par la circulation sanguine, voire la circulation lymphatique, vers les différents organes et tissus. Les toxines pourront être transportées dans le sang, soit à l'état libre soit sous forme liée à une protéine ou même à un élément figuré du sang.

En raison de la présence de deux fonctions acides dans sa molécule, l'ochratoxine A sous forme de dianion possède deux sites de liaison sur l'albumine sérique humaine, dont un de haute affinité. L'intensité de cette liaison spécifique pourrait expliquer sa très longue rémanence dans l'organisme. Sa demi-vie est d'un mois environ dans le plasma humain. Toutefois, les temps de demi-vie plasmatique de l'ochratoxine A varient fortement selon les espèces. Par voie orale, il est de vingt et un jours chez le singe, trois jours chez le porc ou le veau préruminant, deux à cinq jours chez le rat, un jour chez la souris et seulement de huit heures chez le lapin, sept heures chez la caille, quatre heures chez le poulet et 0,7 heure chez la carpe. Ces écarts sont sans doute liés à de grandes différences dans l'affinité de l'ochratoxine A pour les protéines sériques selon les espèces animales.

L'aflatoxine B1 se fixe aussi à l'albumine sérique. D'ailleurs, le produit de liaison à l'albumine est utilisé comme bio-indicateur d'exposition à cette toxine. Pour la patuline, des études *in vitro* ont permis d'identifier des produits d'addition à divers résidus aminés de protéines sériques impliquant des chaînes latérales de cystéine, de lysine, d'histidine ou des groupements alpha aminés.

Dans le sang, la zéaralénone se lie aux globulines spécifiques des hormones sexuelles humaines. Elle se fixe aussi aux globules rouges. Chez le porc, de la zéaralénone libre apparaît dans le sang dix minutes après avoir été administrée par voie orale. La concentration plasmatique culmine dix à vingt minutes plus tard, ce qui suggère qu'elle est rapidement absorbée. Elle décroît ensuite rapidement par métabolisation ou excrétion. Mais elle est encore retrouvée après vingt-quatre heures dans le sang des porcs ayant reçu une forte dose. La demi-vie d'élimination de la zéaralénone dans le plasma est établie à 2,6 heures.

La circulation sanguine favorise la distribution des mycotoxines vers les organes les plus richement vascularisés ou vers ceux étant des émonctoires naturels comme le foie ou les reins. L'ochratoxine A peut se retrouver dans les reins de porc, alors que les études expérimentales démontrent les plus forts niveaux de résidus d'aflatoxine B1, de zéaralénone, de toxine T-2 ou de fumo-

En raison de sa longue demi-vie biologique chez le porc, l'ochratoxine A peut être retrouvée dans divers produits charcutiers. Une réglementation internationale précise a été mise en place en vue de limiter le risque pour le consommateur.





nisines dans le foie. Cependant, le muscle comme la graisse ne paraissent pas constituer un risque de localisation préférentielle pour les toxines déjà étudiées.

Chez le porc, le déoxynivalénol contenu dans les produits céréaliers est rapidement distribué dans l'organisme. Toutefois, les risques de contamination du consommateur de viande porcine sont quasi nuls. Seules des traces de déoxynivalénol sont retrouvées dans des tissus et des organes dans les conditions normales d'abattage, c'est-à-dire douze à vingt-quatre heures après arrêt de l'accès à la nourriture.

Chez la volaille, la distribution des trichothécènes présents dans le maïs ou le blé est large et rapide. On retrouve les concentrations tissulaires maximales en déoxynivalénol, toxine T-2 et leurs métabolites trois heures après ingestion pour le foie et les reins et quatre à six heures pour le muscle et la graisse. Les concentrations les plus importantes se retrouvent dans le tractus digestif antérieur, le rein et le foie.

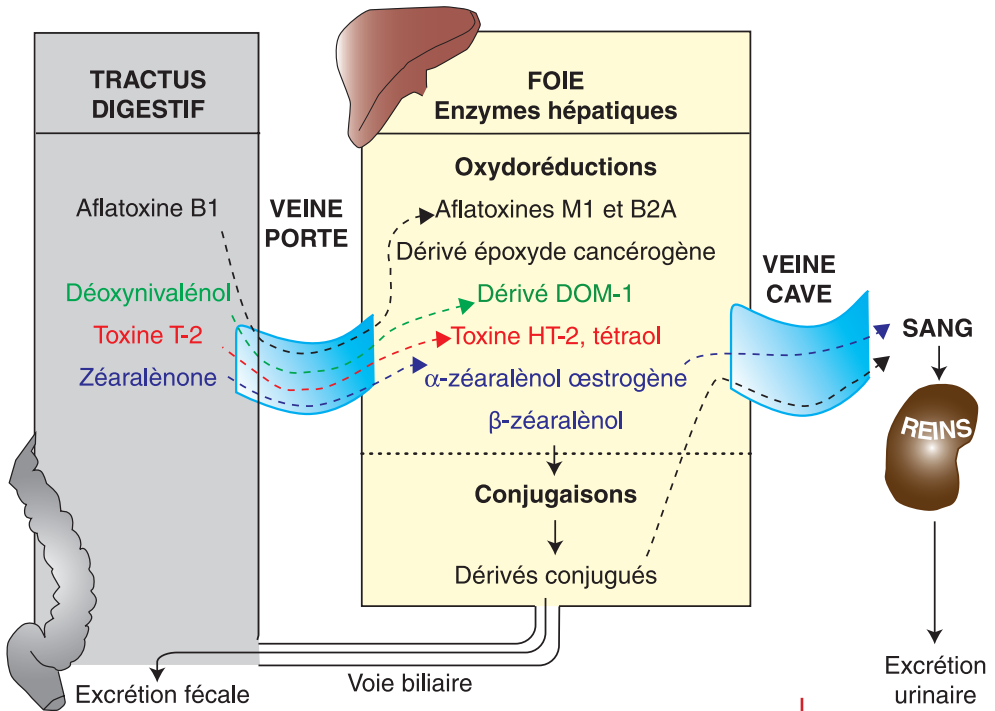
Chez le dindon, une alimentation d'origine céréalière contaminée en zéaralénone (800 mg/kg pendant deux semaines) conduit à retrouver dans le plasma des formes conjuguées de zéaralénone et de son métabolite principal, l' $\alpha$ -zéaralénol. Seules des traces de  $\beta$ -zéaralénol ont été décelées.

## ■ Quel métabolisme pour les mycotoxines ?

Le métabolisme des mycotoxines dans l'organisme n'a rien de particulier. Une fois encore, les tissus, et plus particulièrement le foie, organe immédiatement perfusé par la circulation porte, vont transformer les toxines en mettant en œuvre leurs systèmes enzymatiques selon la structure chimique des composés; qu'il s'agisse de composés endogènes ou de substances xénobiotiques comme les nutriments et autres intrants alimentaires. Le but ultime de ces activités enzymatiques est de permettre une élimination aisée par l'urine et par la bile en formant des métabolites plus hydrosolubles. Il existe ainsi des activités d'oxydoréductions, appelées enzymes de phase 1, et des enzymes de phase 2 correspondant à des activités d'association ou de conjugaison à des composés endogènes déjà hydrosolubles comme des acides aminés ou des acides (acide glucuronique, acide acétique ou acide sulfurique).

Dans le foie, les mycotoxines peuvent être transformées en d'autres dérivés qui peuvent être toxiques eux aussi et même parfois cancérogènes. La longue histoire de l'aflatoxine B1 l'a bien montré.

Dans le cas de l'ochratoxine A, les biotransformations demeurent limitées. On sait que la toxine incubée en présence de fractions hépatiques de rat, de



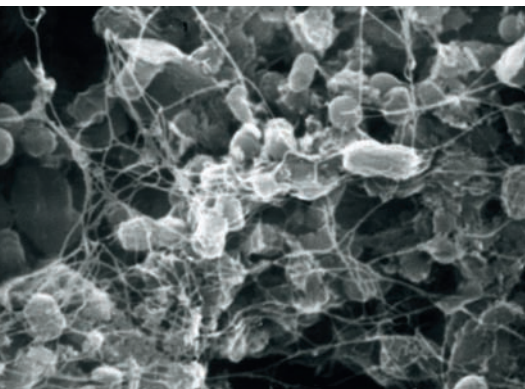
Devenir hépatique des mycotoxines.

porc, de lapin ou d'origine humaine produit des métabolites mineurs hydroxylés. Certains de ces dérivés seraient aussi toxiques que la molécule mère. Chez la souris, il existe également des formes conjuguées d'ochratoxine A, notamment avec le glutathion.

Chez les rongeurs, le foie est le principal site de métabolisation de la toxine T-2 avec une excrétion principalement biliaire.

Le déoxynivalénoï n'est pratiquement pas métabolisé par le porc. Plus de 95 % du déoxynivalénoï injecté par voie intraveineuse est excrété sans transformation. On enregistre seulement la présence dans l'urine et les fèces de quelques traces de DOM-1, dérivé d'hydrolyse de la fonction époxyde, dépourvu de toxicité. Chez le porc, le déoxynivalénoï n'est donc pas activé en un produit plus toxique, mais il peut être métabolisé en un composé moins toxique.

La zéaralénone, quant à elle, est absorbée rapidement et métabolisée par réduction dans le foie en α- et β-zéaralénoï sous l'action d'une enzyme spécifique. Cette même enzyme peut aussi conduire à la formation des dérivés ultimes d'oxydation, les α- et β-zéaralanoï, lesquels subissent enfin une glucuroconjugaison pour être éliminés par voie biliaire ou urinaire.



Les micro-organismes du rumen, ici des bactéries, sont à l'origine de la désactivation biologique de l'ochratoxine A dans ce milieu. En conséquence, les niveaux résiduels sont très limités dans les produits issus des filières bovines, ovines et caprines.

En revanche, les fumonisines semblent n'être que faiblement métabolisées. Lors d'études *in vitro*, les estérases comme les monoxygénases à cytochrome P-450 n'entraînent pas de biotransformations particulières de ces toxines. De plus, l'incubation de fumonisine B1 marquée au  $^{14}\text{C}$  en présence de cultures primaires d'hépatocytes a montré que la toxine est associée aux membranes cellulaires mais aucun métabolite n'est détecté à l'issue d'une incubation de quarante-quatre heures. Toutefois, une étude *in vivo* entreprise chez le singe démontre l'existence de métabolites dans les matières fécales. Il s'agit essentiellement de métabolites ayant perdu une ou deux fonctions esters, ce qui correspond aux dérivés alcools dont l'aminopentol constitue le métabolite ultime.

## Hormis le foie, où se réalise la biotransformation des mycotoxines ?

D'autres sites, et notamment les contenus digestifs, peuvent aussi transformer les toxines au même titre que les autres composants alimentaires. Le dernier cas décrit de métabolisme de la fumonisine B1 chez le singe nous incite à penser que ces biotransformations siègent aussi dans le contenu digestif. Effectivement, souvent oublié, le potentiel métabolique des sécrétions digestives comme des flores intestinales est très important. L'ochratoxine A constitue encore une fois un modèle de choix. Elle est hydrolysée en ochratoxine  $\alpha$  non toxique par la carboxypeptidase A et la chymotrypsine d'origine pancréatique ainsi que par les flores microbiennes contenues dans les segments terminaux de l'intestin. Il en est de même dans le rumen des animaux polygastriques où cette détoxification survient avant le processus d'absorption. Les protozoaires sont alors majoritairement impliqués dans cette voie de dégradation de l'ochratoxine A. Dans le cas des ruminants laitiers, elle réduit donc le risque de contamination par l'ochratoxine A des produits et notamment du lait. On trouve là aussi une explication à la moindre sensibilité des ruminants à l'ochratoxine A décrite par divers scientifiques.

Les micro-organismes du rumen transforment aussi les trichothécènes. Ils dégradent ainsi le déoxynivalénol en ouvrant le cycle époxyde pour former un métabolite appelé DOM-1. Cette bioconversion du groupement responsable de la toxicité est effectuée par une réductase microbienne. De ce fait, la mycotoxine serait moins toxique chez le ruminant. Dans le cas de la toxine T-2 et du diacétoxyscirpénol, 90 % de la dé-acétylation de ces toxines provient de l'activité des protozoaires. Ainsi, comme pour l'ochratoxine A, les protozoaires



semblent jouer un rôle plus important que les bactéries dans le métabolisme ruminal des trichothécènes.

Les flores intestinales seraient aussi impliquées dans la suppression des fonctions époxydes présentes chez les trichothécènes tels que la toxine T-2, le diacétoxyscirpénol, le déoxynivalénol et leurs métabolites. Ici encore ces hydrolyses conduisent à des dérivés dont la toxicité est atténuée en regard de la toxine parentale.

La flore digestive de poulet est aussi très active dans la métabolisation du déoxynivalénol en DOM-1. Ainsi, au terme d'une culture en anaérobiose de quatre-vingt-seize heures, 98 % du déoxynivalénol est transformé en métabolites non toxiques.

## Les métabolites bioformés sont-ils dangereux ?

Si, dans bien des cas, les métabolites sont moins toxiques que les toxines, il existe néanmoins des exemples démontrant l'activation métabolique de certaines d'entre elles. La réponse à cette question est déjà bien connue pour l'aflatoxine B1 dont le métabolite époxyde est responsable de l'effet cancérigène. À l'opposé, l'ochratoxine A non métabolisée est bien le dérivé toxique pour l'organisme alors que son produit d'hydrolyse, l'ochratoxine  $\alpha$ , est dépourvu de toute action délétère. De façon comparable, nous savons que les trichothécènes perdent leur toxicité lors de leur séjour au contact des flores microbiennes. On parle dans de tels cas de détoxification.

La situation est plus complexe pour les trichothécènes du groupe A, notamment la toxine T-2. En effet, diverses études *in vitro* démontrent que des métabolites formés dans le foie conservaient une activité toxique, pour le moins avant leur éventuelle conjugaison. Ainsi, il apparaît que la toxine HT-2, son dérivé hydroxylé, le néosolaniol et le T-2 tétraol présenteraient respectivement une cytotoxicité de 50, 20, 25 et 25 %, par rapport à celle de la toxine inchangée. Il demeurerait donc des risques de voir ces métabolites exercer un effet toxique. Il en va de même dans le cas de l'ochratoxine A dont les métabolites hydroxylés, quoique faiblement formés dans le foie, auraient une toxicité *in vitro* comparable à celle du composé parental.

Comme dans le cas de l'aflatoxine B1, la zéaralénone va subir une bioactivation tissulaire et notamment hépatique. Diverses études *in vitro* montrent que la zéaralénone ainsi que certains de ses métabolites se lient de façon compétitive aux récepteurs des œstrogènes (ER). Cette liaison à des récepteurs spécifiques est également démontrée *in vivo* dans l'utérus, les glandes mammaires, le foie et l'hypothalamus de différentes espèces. Les taux de liaison de la zéaralénone et de ses métabolites aux récepteurs cyto-

plasmiques d'utérus de rat se classent dans l'ordre suivant :  $\alpha$ -zéaralanol >  $\alpha$ -zéaralénol >  $\beta$ -zéaralanol > zéaralénone >  $\beta$ -zéaralénol. De fait, et comme le confirme une étude chez le porc, c'est le métabolite  $\alpha$ -zéaralénol qui est le plus actif dans l'action œstrogène développée par la zéaralénone. Ces quelques exemples suffisent à prouver que des métabolites bioformés, notamment dans le foie, sont aussi dangereux, sinon davantage, que la mycotoxine elle-même.

Le métabolisme des mycotoxines diverge grandement d'une espèce animale à une autre. La volaille est considérée comme moins sensible que le porc à la zéaralénone mais demeure une cible privilégiée de l'aflatoxicose.

## Le métabolisme est-il identique d'une espèce à l'autre ?

Le métabolisme connaît de grandes différences selon les espèces. Le potentiel enzymatique des tissus et des flores digestives n'est pas comparable d'une espèce à l'autre. Avec l'aflatoxine B1, la biotransformation hépatique vers le dérivé cancérigène époxyde varie en fonction de l'expression des cytochromes P450 responsables de sa formation. De même, l'activité des glutathiontrans-





férases capables d'éliminer ce dangereux métabolite varie selon l'espèce. Cela explique la moindre sensibilité à l'aflatoxicose de certains animaux comme la souris. Pour certaines mycotoxines, comme l'ochratoxine A ou le déoxynivalénol, le métabolisme hépatique n'est pas important. Il n'a donc guère d'incidence en termes de sensibilité interspécifique.

En revanche, des différences métaboliques ont été rapportées pour la zéaralénone en fonction de l'espèce : chez le rat, la majorité de la zéaralénone est retrouvée sous forme inchangée, libre ou conjuguée dans le plasma. Chez le porc, la zéaralénone et l' $\alpha$ -zéaralénol conjugués à l'acide glucuronique sont les principaux métabolites détectés dans le plasma. Les concentrations en  $\alpha$ -zéaralénol sont toujours plus élevées que celles en zéaralénone. Chez la volaille, les études *ex vivo* ou *in vitro* montrent que les hépatocytes de poule produisent principalement du  $\beta$ -zéaralénol, seules des traces d' $\alpha$ -zéaralénol étant retrouvées. Ces observations divergent de celles obtenues *in vivo*. Chez le poulet, le profil résiduel hépatique témoigne d'une concentration aussi élevée en  $\alpha$ -zéaralénol qu'en  $\beta$ -zéaralénol. De même, chez le dindon, l'administration d'une alimentation contaminée en zéaralénone pendant deux semaines conduit à des concentrations plasmatiques plus élevées en  $\alpha$ -zéaralénol qu'en zéaralénone alors que seules des traces de  $\beta$ -zéaralénol sont retrouvées.

En résumé, il apparaît que le métabolisme peut être très différent d'une espèce animale à une autre. Cela peut notamment expliquer la plus grande sensibilité de certains animaux envers des toxines comme l'aflatoxine B1, l'ochratoxine A ou la zéaralénone.

Dans le cas de la fumonisine B1, les biotransformations hépatiques n'ont été étudiées que chez les rongeurs et le singe. Une hypothèse pouvant expliquer la sensibilité particulière du cheval ou du porc à cette toxine pourrait être une bioactivation spécifique, mais les recherches entreprises jusqu'ici ne permettent pas de la confirmer.

## Que peut-on dire du métabolisme des mycotoxines chez l'homme ?

L'expérimentation animale a montré que le métabolisme des mycotoxines diffèrait selon l'espèce. Pour l'homme, on ne dispose que d'études *in vitro* pour savoir s'il y a des différences entre les individus. Toutefois, des analyses d'urine et de sang complètent les informations obtenues. Elles sont généralement entreprises dans des régions à forte prévalence supposée de mycotoxines dans l'alimentation.

D'après les études *in vitro* sur hépatocytes ou fractions cellulaires, la voie dominante de la bioactivation de l'aflatoxine B1 dans le foie humain se ferait

par le cytochrome P450IA2. Cette hémoprotéine hépatique interviendrait dans les réactions d'oxydation formant l'aflatoxine M1 et l'aflatoxine B1 8,9-époxyde. Bien entendu, les études métaboliques *in vivo* des mycotoxines chez l'homme sont rares. On ne peut seulement faire état que des bilans d'exposition dans les régions où l'aflatoxicose est endémique, en Afrique et en Asie notamment. Ces études révèlent la présence d'aflatoxines et de produits de liaison dans le plasma, l'urine ou le lait maternel. La notion de métabolisme n'est jamais intégrée à des protocoles qui se veulent surtout révélateurs de l'exposition des populations. Toutefois, les aflatoxines M1 et Q1 ont été retrouvées dans les urines humaines et l'aflatoxine M1 dans le lait maternel. Bien que la teneur de ces métabolites rapportée au niveau d'exposition en aflatoxine B1 ne soit pas connue, le dosage de l'aflatoxine M1 dans l'urine et dans le lait, au sein de populations humaines, peut être considéré comme un marqueur qualitatif d'exposition de ces populations.

Concernant l'ochratoxine A, des études comparables révèlent la présence de toxine sous forme inchangée dans le plasma ou le lait humain. Pour la

Le brocoli, comme beaucoup de crucifères, a été décrit pour exercer un effet bénéfique sur des animaux atteints d'aflatoxicose expérimentale. Des études épidémiologiques chez l'homme iraient dans le même sens.







zéaralène, il n'existe qu'une seule donnée chez l'homme, la toxine y serait métabolisée comme chez le porc. Elle est aussi excrétée dans l'urine sous forme de glucuronoconjugué et d' $\alpha$ -zéaralénol.

En fait, toutes ces études de métabolisme chez l'homme sont trop particulières pour pouvoir être comparées entre elles. Elles ne permettent pas d'apporter une réponse rationnelle à la question de l'existence d'éventuelles différences métaboliques selon les individus. Ici, seule la connaissance scientifique actuelle permet de proposer certaines hypothèses. Nous avons remarqué la spécificité des réactions enzymatiques à l'origine des processus de bioactivation, essentiellement des réactions d'oxydation ou, au contraire, de détoxification, surtout des conjugaisons à l'acide glucuronique ou au glutathion. Or nous savons à présent que certaines familles de ces enzymes sont plus ou moins exprimées selon les individus. Deux raisons à cela. D'une part, une raison génétique, car on sait qu'il existe un polymorphisme d'expression de ces oxydases et de ces transférases selon les individus. D'autre part, ces enzymes sont susceptibles de voir leur activité inhibée ou au contraire induite par la consommation d'aliments contenant des composés aux propriétés modulatrices. Ainsi, la consommation d'une alimentation riche en ail, en oignon, en chou de Bruxelles ou en brocoli permettrait de réduire les effets cancérigènes de l'aflatoxine B1. Ces aliments contiennent en effet des composés antioxydants dont l'efficacité a été démontrée par des études *in vivo* chez le rat, mais aussi depuis peu par des recherches épidémiologiques chez l'homme exposé en région endémique.

## ■ Quelles sont les voies d'élimination ?

Les mycotoxines ou leurs métabolites sont essentiellement éliminés par les fèces ou par l'urine. La balance entre ces deux voies dépendra de l'importance de l'absorption gastro-intestinale. Des toxines peu absorbées comme la fumonisine B1 seront surtout excrétées dans les matières fécales. En revanche, les toxines absorbées comme l'ochratoxine A vont passer dans la circulation sanguine et vont être éliminées par l'urine. Lorsque la toxine est métabolisée par le foie, celle-ci ou ses métabolites, notamment les dérivés conjugués, sont excrétés par voie biliaire puis par les fèces. Il existe alors une possibilité d'hydrolyse de ces conjugués dans l'intestin. Le principe libéré peut alors être à nouveau réabsorbé et traverser à nouveau le foie. Cette recirculation est appelée cycle entérohépatique. Elle a pour conséquence de prolonger le temps de séjour dans l'organisme de la toxine ou de ses métabolites.



Ainsi, dans le cas de la zéaralénone, on observe une excrétion biliaire avec circulation entérohépatique chez le rat et la souris. Chez le lapin, c'est l'excrétion urinaire de la toxine qui prédomine. Cette voie d'élimination est également majoritaire chez le porc en dépit d'une circulation entérohépatique démontrée de la zéaralénone.

L'élimination des trichothécènes est rapide et essentiellement fécale. Plus de 50 % de la dose est retrouvée dans les fèces du porc en vingt-quatre heures. Si la toxine T-2 inchangée n'est pas retrouvée dans les fèces de porcs, le principal métabolite dans les fèces est la forme HT-2. Chez le poulet et le canard, ayant reçu par voie orale de la toxine T-2 marquée au tritium, la radioactivité se concentre dans la bile puis dans les matières fécales.

L'élimination du déoxynivalénol se décompose en deux phases : une phase d'excrétion très rapide, durant environ trois heures, et une phase d'élimination plus lente de six heures. La bile semble la voie d'excrétion majeure de cette toxine qui s'y accumule très rapidement avec une concentration cent fois supérieure à la concentration plasmatique.

D'autres voies d'élimination des mycotoxines existent. Elles revêtent un intérêt tout particulier dans le cas des animaux d'élevage. Il s'agit, pour la toxine ou ses métabolites, du passage possible dans le lait des ruminants ou encore dans les œufs des espèces productrices. Ces deux cas seront analysés ultérieurement.

## ■ Quel risque de résidus de mycotoxines dans les productions animales ?

Après exposition de l'animal d'élevage à une alimentation contaminée, des résidus de mycotoxines pourront être retrouvés dans les tissus (abats, muscles, graisse) ou les produits d'excrétion (lait, œufs) consommables par l'homme. Ce danger dépend surtout de l'importance de l'absorption gastro-intestinale puis de la distribution assurée par la circulation sanguine. Dans le cas de l'aflatoxine B<sub>1</sub>, l'essentiel des résidus se situe dans le foie et à un degré moindre dans les reins. Chez les ruminants, ces organes peuvent receler des concentrations mesurables en aflatoxine M<sub>1</sub>. L'ochratoxine A non métabolisée se retrouve à l'état de résidus, par ordre décroissant, dans les reins, le foie, les muscles et la graisse des porcs et de la volaille. Chez les bovins, seule l'administration de doses massives et irréalistes a conduit à trouver des teneurs mesurables en ochratoxines A et  $\alpha$  dans les reins de bovins. Si les trichothécènes ne semblent pas poser de problème en termes de résidus tissulaires, la zéaralénone pourrait s'avérer préoccupante chez le porc ou la volaille



susceptible de présenter des concentrations hépatiques élevées en toxine parentale ou en  $\alpha$ -zéaralénol. Concernant la fumonisine B1, la plupart des études toxicocinétiques démontrent une absorption gastro-intestinale limitée de cette molécule et un faible transfert vers les compartiments internes. Une étude chez les bovins recevant une alimentation fortement contaminée par cette toxine fait état de résidus mesurables dans le tissu hépatique.

## Les mycotoxines peuvent-elles être présentes dans les viandes ou dans les graisses d'origine animale ?

Nous savons que, en raison de sa longue demi-vie plasmatique chez le porc, l'ochratoxine A peut se retrouver dans les produits carnés consommables par l'homme. En 1977, lors de la découverte de ce problème au Danemark, un tiers des reins de porcs présentant des signes de néphropathie contiennent plus de 10 microgrammes d'ochratoxine A par kilogramme. Cette teneur est également dépassée dans 33 % des foies, 20 % des muscles et 8 % des graisses des mêmes animaux. Mais la situation est meilleure lorsque l'on considère les porcs dont les reins sont apparemment normaux. Une étude analogue conduite en Allemagne sur 620 échantillons de viande et d'abats issus de porcs, de bœufs et de volailles démontre que le risque de contamination par l'ochratoxine A est beaucoup plus important avec le porc. Cette toxine est également retrouvée dans la charcuterie où l'addition de sang, de sérum ou de foie de porc à la viande en augmente la teneur.

Pour les autres mycotoxines, nous ne disposons que d'études expérimentales. Ainsi, aucune trace d'aflatoxine B1 ou d'aflatoxine M1 n'a été détectée dans les muscles ou le gras de bovins en croissance ayant consommé des aliments contenant 600  $\mu\text{g}/\text{kg}$  d'aflatoxine B1 pendant une période continue de cinq mois suivie d'une période de retrait de deux semaines. Un essai conduit sur des vaches exposées de façon comparable pendant quatorze jours a donné des résultats semblables, toutefois des traces d'aflatoxine B1 ont été détectées dans le muscle cardiaque et dans les reins de ces animaux. Une autre étude a confirmé l'absence d'aflatoxine B1 et d'aflatoxine M1 dans les muscles de vaches laitières ayant reçu une ration alimentaire naturellement contaminée par l'aflatoxine B1 en doses de 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  d'aliment complet pendant deux ou trois mois. Le foie ne recelait pas de résidu toxique alors que les reins contenaient de l'aflatoxine M1.

La présence de mycotoxines dans les œufs relève essentiellement de résultats d'études expérimentales. Ce produit et sa filière n'ont jusqu'ici pas fait l'objet d'alerte de contamination par ces toxines ou leurs métabolites.



Une expérimentation récente réalisée chez la poule par administration d'une ration contenant 1,58 mg/kg de zéaralénone pendant quatre mois démontre l'absence de la toxine ou de ses métabolites dans les muscles, la graisse et les œufs à cette dose.

Ces diverses études attestent donc de la présence possible de résidus mycotoxiques dans les viandes ou les graisses d'origine animale. La bioactivation métabolique ou la lente élimination de certaines toxines sont souvent à l'origine de ces phénomènes.

## Les mycotoxines peuvent-elles être présentes dans les œufs ?

En raison de la présence de céréales ou de tourteaux dans leur alimentation, les poules pondeuses peuvent être exposées aux principales mycotoxines. Ainsi, de nombreuses études expérimentales attestent du transfert possible de mycotoxines ou de leurs métabolites dans les œufs, à l'exception de l'ochratoxine A et de la fumonisine B1 non détectables. L'ordre de grandeur se situe à un rapport de 1 pour 1 000 entre les concentrations dans l'aliment contaminé et celles contenues dans le blanc ou le jaune, vingt-quatre heures après la fin de l'exposition. Bien sûr, un tel rapport décroît rapidement dans le temps. Les valeurs les plus critiques sont obtenues dans le cas de poules recevant l'aflatoxine B1 à raison de 15 milligrammes de toxine par kilogramme d'aliment. Toutefois, ces études demeurent critiquables. Elles utilisent de très importantes doses de toxines indispensables pour assurer l'application des méthodes de dosage des résidus dans l'œuf. De plus, l'usage de toxines marquées par des radio-isotopes ne permet pas d'identifier la structure du résidu, c'est le cas pour la zéaralénone, la toxine T-2 ou le déoxynivalénol.

Concernant les trichothécènes, après les études expérimentales, ces toxines ou leurs métabolites se retrouvent dans les œufs en très faibles quantités et peuvent être détectés dans le jaune, le blanc et les enveloppes. Chez la poule, après administration orale unique de 0,25 mg/kg de toxine T-2, le maximum d'excrétion dans l'œuf est atteint après vingt-quatre heures et ne représente que 0,175 % de la dose administrée. Après sept jours, l'œuf ne contient plus que 0,025 % de la dose administrée. Toutefois, une exposition prolongée n'induit pas d'accumulation de toxine T-2 dans les œufs. En moyenne, le niveau de contamination des parties comestibles de l'œuf représenterait seulement 0,56 % de la dose de toxine T-2 administrée quotidiennement.

Le déoxynivalénol suit un profil cinétique comparable à celui de la toxine T-2. Après administration orale unique de 1,3 mg/kg de toxine marquée au  $^{14}\text{C}$  chez la poule, la radioactivité maximale dans les parties comestibles de



l'œuf à vingt-quatre heures représente moins de 0,1 % de la dose administrée. Après quatre jours, la teneur est vingt fois plus faible. Seuls 10 % de la toxine se trouvent sous sa forme originelle. L'exposition d'un aliment contaminé par du déoxynivaléno pendant soixante-cinq jours entraîne une contamination maximale de l'œuf au huitième jour avec une présence plus marquée dans le jaune que dans le blanc. Toutefois, la présence du déoxynivaléno et de ses métabolites diminue sensiblement jusqu'au trentième jour pour se stabiliser ensuite. Cette baisse pourrait être due à une modification progressive de l'équipement enzymatique de la poule, et donc du devenir du DON.

En conclusion, la présence de mycotoxines dans les œufs demeure surtout le fruit d'expérimentations conduites chez des animaux recevant de très fortes doses de mycotoxines. Fort heureusement, cette possibilité n'a pas été réellement démontrée dans les produits issus de l'élevage.

## Qu'en est-il de l'élimination des mycotoxines par le lait ?

Les vaches et autres ruminants laitiers peuvent être exposés aux principales mycotoxines en raison de la présence de céréales, de tourteaux ou de foin dans leur alimentation. Rappelons ici combien la présence d'aflatoxine M1 dans le lait a représenté une source de risque alimentaire. D'autant plus que ce métabolite développe des propriétés cancérigènes analogues à celles de la toxine parentale. De nombreuses enquêtes ayant démontré la contamination naturelle de laits par l'aflatoxine M1, ces observations ont conduit à proscrire les tourteaux d'arachide de l'alimentation animale et notamment des bovins laitiers.

En raison de sa longue rémanence dans l'organisme, l'ochratoxine A a fait l'objet de diverses études visant à établir son statut résiduel dans les productions laitières. Concernant le lait des ruminants, des enquêtes réalisées en Grande-Bretagne et en Norvège ont montré la possible présence de cette toxine. Toutefois, une enquête conduite en France sur 264 échantillons n'a révélé la présence d'ochratoxine A que dans trois échantillons mais à des teneurs inférieures à 10 ng/l. Le transfert très limité de l'ochratoxine A dans le lait des ruminants ne semble pas entraîner une contamination significative de cette production animale.

Les données disponibles pour mesurer le transfert de la zéaralénone dans le lait sont issues d'expérimentations. Ainsi, l'exposition orale quotidienne



Depuis les accidents ayant conduit à identifier l'aflatoxine M1 dans le lait, une réglementation internationale fixe un seuil de concentration à ne pas dépasser. Les contrôles effectués en France sur le lait de consommation courante se révèlent négatifs.



de vaches à 165 milligrammes de zéaralénone n'a pas permis de détecter la présence de la toxine ou de ses métabolites dans le plasma ou le lait de ces animaux. Toutefois, l'ingestion quotidienne d'une dose plus importante (544 milligrammes de zéaralénone) par une vache laitière, pendant vingt et un jours, a conduit à la détection de la toxine mère et d' $\alpha$ -zéaralénol dans le lait. Par ailleurs, l'administration orale unique de 1,8 g de zéaralénone a également permis de mesurer une concentration maximale de 4 ng/ml de zéaralénone, 1,5 ng/ml d' $\alpha$ -zéaralénol et de 4,1 ng/ml de  $\beta$ -zéaralénol dans le lait pendant quarante-huit heures. Le taux de transfert est faible, seulement 0,016 % de la dose administrée. La zéaralénone ne semble donc pas constituer un risque avéré pour le consommateur de produits laitiers, néanmoins le taux de transfert dans le lait n'a été étudié qu'au travers de ces quelques expérimentations.

Concernant les trichothécènes, les principales études concernent le déoxynivalénole. Chez deux vaches ayant reçu une dose orale unique de 920 milligrammes de déoxynivalénole, les quantités extrêmement faibles détectées dans le lait ( $\leq 4$  ng/ml) ont conduit les auteurs à considérer que le déoxynivalénole ingéré n'est pas significativement transféré dans le lait. Des résultats similaires ont été obtenus après distribution pendant cinq jours de maïs d'ensilage naturellement contaminé par du déoxynivalénole (66 mg/kg d'aliment) à trois vaches laitières. Aucune trace de déoxynivalénole n'a été détectée dans le lait, seules des concentrations résiduelles de métabolite dé-époxydé DOM-1 (26 ng/ml) ont été décelées pendant les cinq jours du traitement. Ainsi, le transfert du DON ingéré dans le lait des ruminants n'est pas significatif. La présence du DOM-1 dans le lait ne présente pas de risque pour le consommateur compte tenu de l'excrétion réduite et de la faible toxicité de ce métabolite du DON. En fait, les données disponibles conduisent à considérer que le transfert des trichothécènes dans le lait de ruminants est négligeable et ne poserait pas de problème de santé publique.

En résumé, seules l'aflatoxine B1 et à un degré bien moindre l'ochratoxine A et la zéaralénone peuvent constituer un risque de contamination possible de laits issus de ruminants exposés à une alimentation contaminée.

## Existe-t-il un risque chez les nourrissons ?

Le fœtus puis le nourrisson ne sont guère protégés des agressions toxiques. Ils ne possèdent pas ou peu de défenses immunitaires ou d'équipement enzymatique de métabolisme. De ce fait, le premier risque peut intervenir dès la vie fœtale. Comme pour beaucoup de nutriments et de polluants, les mycotoxines ou leurs métabolites vont se distribuer dans l'organisme exposé. S'il s'agit d'une femme enceinte, il existe une possibilité de passage de la toxine



depuis le sang maternel vers le sang du fœtus à travers le placenta. Si ce tissu s'avère difficile à franchir pour les micro-organismes ou les molécules de fort poids moléculaire, il n'en va pas de même pour les petites molécules que sont généralement les mycotoxines. Comme dans le cas des épithéliums intestinaux, le transfert des toxines vers les capillaires fœtaux s'effectue essentiellement par diffusion passive. Ici encore, le débit de diffusion dépend de la liposolubilité du dérivé et la concentration diffusible est celle de la forme non ionisée et non liée aux protéines du médicament.

Des études expérimentales ont été engagées et démontrent que des mycotoxines comme l'aflatoxine B<sub>1</sub>, l'ochratoxine A ou la toxine T-2 traversent la barrière placentaire chez les modèles animaux. Heureusement, dans les deux premiers cas, la forte liaison de ces toxines aux protéines du plasma vient limiter la diffusion passive. Cela d'autant plus que le différentiel de pH est quasi inexistant et ne favorise pas ce processus, comme nous avons pu le décrire dans le cas de l'absorption gastro-intestinale de l'ochratoxine A.

En raison de leur toxicité et de la relative facilité à les détecter, l'aflatoxine B<sub>1</sub>, son métabolite aflatoxine M<sub>1</sub> et l'ochratoxine A ont fait l'objet de nombreuses recherches dans les prélèvements de lait maternel d'origine humaine. Loin d'être vaines, ces enquêtes démontrent clairement la présence d'aflatoxine M<sub>1</sub> dans le lait de femmes vivant dans les régions où l'alimentation est contaminée et l'aflatoxicose endémique. Nous en choisisons deux exemples significatifs.

Des recherches ont été conduites en 1987 au Soudan, au Ghana, au Kenya et au Nigeria afin de rendre compte de la présence d'aflatoxines dans le lait maternel humain et d'explorer la possibilité du passage transplacentaire. Pour cela, on a mesuré les concentrations en toxines dans le sang maternel et le sang du cordon ombilical lors de l'accouchement. Les aflatoxines ont été



Les populations africaines sont parmi les plus exposées à une alimentation contaminée par les aflatoxines. Les femmes peuvent ainsi transmettre de l'aflatoxine M<sub>1</sub> dans le lait destiné à leur nourrisson.



détectées dans le lait de 37 % des 99 Soudanaises, 28 % des 191 Kenyanes and 34 % des 510 Ghanéennes. Au Ghana, la contamination s'est avérée plus importante au cours de la saison humide (41 %) par rapport à la période sèche (28 %). Le sang ombilical recueilli sur 282, 101 et 78 nouveau-nés du Ghana, du Kenya et du Nigeria atteste de la présence d'aflatoxines dans 31 %, 37 % et 12 % de ces échantillons, respectivement. Le sang maternel obtenu sur 83 Kenyanes et 77 Nigériennes s'est avéré contaminé par les aflatoxines pour 14 et 7 échantillons, respectivement. Dans tous les cas, l'aflatoxine M1 apparaît comme le contaminant majeur en regard de l'aflatoxine B1. Ces études illustrent l'exposition possible des nourrissons à cette redoutable mycotoxine et démontrent le passage transplacentaire des aflatoxines chez des populations humaines.

Notre dernier exemple se situe en Italie. Voilà quelques années, 82 échantillons de lait maternel ont été collectés dans des hôpitaux et analysés pour la présence d'aflatoxine M1 et d'ochratoxine A. L'aflatoxine M1 a été détectée dans quatre échantillons à des teneurs de 7 à 140 ng/l. L'ochratoxine A s'est révélée plus contaminante car mesurée à des concentrations de 5 à 405 ng/l dans 61 (74 %) échantillons de lait. La présence de cette toxine était plus marquée dans le lait de femmes habituelles consommatrices de pain, de pâtisserie et de viande de porc. En revanche, la consommation de pâtes, de biscuits ou de jus de fruits ne serait pas liée à la contamination du lait par l'ochratoxine A. Cette étude démontre le passage de l'ochratoxine A dans le lait maternel mais confirme aussi l'importance des habitudes alimentaires dans la contamination mycotoxique.

## ■ Quel besoin de connaissance ?

Bien sûr, on est en droit de s'interroger sur le bien-fondé de toutes ces expérimentations animales. Mais, respectant l'éthique particulière en ce domaine, le chercheur se doit de répondre à des questions essentielles pour définir le danger mycotoxique comme pour gérer les risques encourus par le consommateur humain ou animal. Le besoin de connaître le devenir des mycotoxines dans l'organisme participe d'abord de la curiosité scientifique à compléter les connaissances de l'action toxique proprement dite. En effet, la toxicologie s'intéresse non seulement à l'étude du mode d'action, la toxicodynamie, mais aussi à l'étude du devenir du toxique dans l'organisme, la toxicocinétique. Les exemples précédents ont montré toute l'importance de ces approches expérimentales visant à identifier l'absorption, la distribution, le métabolisme puis les voies et formes d'élimination des différentes mycotoxines. À partir





des caractéristiques interspécifiques existantes, la prise en compte de l'espèce animale est un élément essentiel de ces études. Interrogeons-nous donc sur l'intérêt de ces recherches pour assurer le bien-être de l'animal d'élevage ou de l'homme susceptible d'être exposé à une alimentation contaminée.

## **Pourquoi vouloir connaître le devenir des mycotoxines chez l'animal ?**

Chez l'animal d'élevage, il est essentiel d'identifier les tissus ou les productions capables de contenir des résidus de mycotoxines. Les reins de porc devenus rognons sur l'étal de la boucherie ou encore les charcuteries sont susceptibles de receler des teneurs mesurables en ochratoxine A. Il en va de même pour l'aflatoxine M1 apparaissant comme un dangereux contaminant du lait des ruminants exposés à une alimentation contaminée par l'aflatoxine B. Cette connaissance entraîne la mise en place de plans de surveillance. Ceux-ci permettent de mesurer ou, dans le meilleur des cas, d'écarter l'exposition des populations humaines aux mycotoxines ou à leurs dangereux métabolites. Dans chaque cas, le gestionnaire du risque sanitaire et le législateur prennent le relais du scientifique pour imposer de nouvelles règles normatives permettant de gérer et donc d'éviter le risque d'exposition de l'homme. De plus, ces intervenants peuvent définir des populations à risque telles que les enfants en bas âge, les personnes âgées ou encore les fort consommateurs de denrées suspectées.

## **Pourquoi vouloir connaître le devenir des mycotoxines chez l'homme ?**

Pour des raisons pratiques et bien sûr éthiques, les études de devenir métabolique sont plus nombreuses chez les animaux. Si les espèces animales peuvent constituer d'excellents modèles, leur représentativité pour l'homme reste à démontrer pour chaque mycotoxine. Il importe donc de confirmer les données obtenues chez l'animal par des résultats issus de plans de surveillance des populations humaines, notamment par détermination de concentrations urinaires, voire plasmatiques, en toxines ou dérivés. Ces résultats sont précieux pour comprendre le devenir particulier de ces toxiques chez l'homme, leur transmission au nouveau-né. Ils nous permettent de déceler des rémanences particulières comme pour l'ochratoxine A, de suspecter des activations métaboliques en aflatoxine M1 par exemple. Enfin, ils contribuent à définir l'existence de marqueurs biologiques pouvant révéler l'exposition des individus à des nourritures contaminées et procéder ainsi à la gestion du risque alimentaire des populations humaines.