

LES MYCOTOXINES

Connaissances actuelles
et futurs enjeux

Isabelle Oswald, Florence Forget, Olivier Puel, coord.



Les mycotoxines

Connaissances actuelles et futurs enjeux

Isabelle Oswald, Florence Forget et Olivier Puel, coordinateurs

Éditions Quæ
RD 10, 78026 Versailles Cedex

Collection Synthèses

L'antibiorésistance : un fait social total

Harpet C., coord.

2022, 168 p.

Durabilité des systèmes pour la sécurité alimentaire

Combiner les approches locales et globales

Thomas A., Alpha A., Barczak A., Zakhia-Rozis N., coord.

2024, 246 p.

Infrastructures de transport créatives

Mieux les intégrer aux écosystèmes, paysages et territoires

Bonin S., coord.

2024, 252 p.

De l'arbre en ville à la forêt urbaine

Castagneyrol B., Muller S., Paquette A., coord.

2024, 188 p.

Épigénétique

Mécanismes moléculaires, biologie du développement et réponses à l'environnement

Jammes H., Boudry P., Maury S., coord.

2024, 194 p.

Pour citer cet ouvrage :

Oswald I., Forget F., Puel O., coord., 2024. *Les Mycotoxines. Connaissances actuelles et futurs enjeux*, Versailles, éditions Quæ, 272 p.

DOI : 10.35690/978-2-7592-3976-4

© Éditions Quæ, 2024

ISBN (papier) : 978-2-7592-3975-7

ISBN (Num) : 978-2-7592-3976-4

ISBN (ePub) : 978-2-7592-3977-1

ISSN : 1777-4624

Les versions numériques de cet ouvrage sont diffusées sous licence CC-by-NC-ND 4.0.

Il a bénéficié du soutien financier d'INRAE

(départements Santé animale, Alimentation humaine et DipSo).



Éditions Quæ

RD 10

78026 Versailles Cedex

www.quae.com / www.quae-open.com

Table des matières

Introduction	9
---------------------------	---

PARTIE I LES MYCOTOXINES DANS TOUTE LEUR DIVERSITÉ

Chapitre 1. Les aflatoxines	15
Introduction	15
Structure des aflatoxines.....	15
Biosynthèse des aflatoxines	16
Espèces productrices d'aflatoxines	17
Contamination des aliments par les aflatoxines	19
Toxicité des aflatoxines.....	19
Conclusion.....	24
Références.....	25
Chapitre 2. Les ochratoxines	26
Introduction	26
Structure chimique des ochratoxines.....	26
Biosynthèse de l'OTA.....	27
Espèces productrices d'OTA.....	29
Types d'aliments contaminés et occurrence	30
Métabolisme et genèse de formes modifiées de l'OTA	31
Toxicité de l'OTA.....	33
Conclusion.....	36
Références.....	36
Chapitre 3. La patuline	38
Introduction	38
Caractéristiques physicochimiques	39
Espèces productrices.....	39
Biosynthèse	39
Rôles	41
Occurrence et contamination des denrées alimentaires.....	42
Biotransformation	42
Toxicité.....	43
Conclusion.....	46
Références.....	47

Chapitre 4. La zéaralénone	49
Introduction	49
Structure chimique, espèces productrices, voies de biosynthèse	50
Types d'aliments contaminés et occurrence	51
Toxicocinétique de la zéaralénone : absorption, métabolisme, excrétion	53
Toxicité de la zéaralénone.....	54
Conclusion.....	56
Références.....	57
Chapitre 5. Les trichothécènes A et B	58
Introduction	58
Structure chimique, espèces productrices, voies de biosynthèse	58
Régulation de la biosynthèse des TCT	62
Types d'aliments contaminés et occurrence	63
Métabolisation des TCT	65
Toxicité des TCT	66
Conclusion.....	69
Références.....	69
Chapitre 6. Les fumonisines	71
Introduction	71
Structure chimique, espèces productrices, voies de biosynthèse	72
Types d'aliments contaminés et occurrence	76
Toxicocinétique : absorption, métabolisme, excrétion	76
Toxicité.....	77
Mécanismes d'action : notion de biomarqueur	79
Conclusion.....	81
Références.....	81
Chapitre 7. Principales toxines émergentes de <i>Fusarium</i> spp.	83
Introduction	83
Enniatines et beauvéricines.....	83
La moniliformine.....	91
La fusaproliférine	92
L'acide fusarique	92
La culmorine.....	93
Le buténolide.....	93
L'apicidine.....	93
Conclusion.....	93
Références.....	94
Chapitre 8. Les alcaloïdes de l'ergot	96
Introduction	96
Structures chimiques	97

Espèces productrices.....	98
Biosynthèse	99
Principaux aliments contaminés et occurrence.....	99
Devenir des alcaloïdes et métabolisme	102
Toxicité.....	102
Conclusion.....	107
Références.....	107
Chapitre 9. Les toxines d'<i>Alternaria</i> spp.	109
Introduction	109
Structure chimique des toxines d' <i>Alternaria</i> spp.	109
Les espèces du genre <i>Alternaria</i> productrices de mycotoxines	111
Biosynthèse de toxines d' <i>Alternaria</i> spp.	112
Occurrence des toxines d' <i>Alternaria</i> spp. et principaux aliments contaminés.	113
Toxicité des principales toxines d' <i>Alternaria</i> spp.	114
Conclusion.....	117
Références.....	117
Chapitre 10. Autres toxines d'<i>Aspergillus</i> spp. et <i>Penicillium</i> spp.	119
Introduction	119
La citrinine	126
L'acide 3-nitropropionique.....	127
La terréine.....	127
La gliotoxine	128
L'acide cyclopiazonique.....	128
Les mycotoxines trémorgènes	129
L'acide mycophénolique.....	130
La toxine PR	131
La stérigmatocystine	132
Conclusion.....	132
Références.....	133
Chapitre 11. Principales mycotoxines produites par les champignons endophytes de graminées	135
Introduction	135
Les champignons endophytes de graminées.....	136
Les mycotoxines produites par le genre <i>Neotyphodium</i>	137
Variations des concentrations en mycotoxines dans la plante.....	139
Principales mycotoxicoses.....	140
Toxicocinétique et mécanismes d'action.....	141
Conclusion.....	143
Références.....	143

Chapitre 12. Toxines de <i>Stachybotrys</i> spp.	145
Introduction	145
Structures des métabolites élaborés par <i>Stachybotrys</i>	145
Biosynthèses	146
Espèces productrices	149
Milieux contaminés	149
Métabolisme et genèse de forme modifiée	150
Toxicité	151
Autres activités	152
Conclusion	152
Références	152

PARTIE II

LA PROBLÉMATIQUE MYCOTOXINES ET LES ENJEUX À VENIR

Chapitre 13. Effet des conditions environnementales sur la croissance fongique et la production de mycotoxines	157
Introduction	157
Écophysiologie des principales espèces fongiques toxigènes	158
Écophysiologie et interaction des champignons mycotoxinogènes : impact sur la production de toxines	163
Conclusion	164
Références	165
Chapitre 14. Facteurs et mécanismes de régulation de la biosynthèse des mycotoxines	167
Introduction	167
Voie de biosynthèse et <i>clusters</i> de gènes	167
Stimuli environnementaux et régulateurs globaux associés	169
Régulation épigénétique	172
Conclusion	176
Références	176
Chapitre 15. Quelles pratiques agronomiques pour limiter la contamination par des mycotoxines en pré récolte ?	178
Introduction	178
Une gestion multifactorielle qui s'adapte pour chaque couple toxine/culture ...	178
Maîtriser le potentiel infectieux dans l'environnement de la parcelle : un enjeu majeur	179
Prévention à l'implantation de la culture	181
Actions curatives en cours de culture	183
Outils d'accompagnement à disposition des agriculteurs et collecteurs	186
La prévention en périrécolte	188

Conclusion.....	188
Références.....	189
Chapitre 16. Conditions d'apparition et gestion préventive des contaminations par des mycotoxines en post-récolte.....	191
Introduction	191
Écophysiologie des moisissures des grains stockés	192
Interaction entre la dynamique des espèces fongiques et les conditions de conservation	193
Gestion préventive des risques de contamination des grains stockés par les mycotoxines.....	195
Conclusion.....	199
Références.....	200
Chapitre 17. Devenir des toxines au cours des procédés de transformation des produits alimentaires.....	202
Introduction	202
Devenir des mycotoxines dans les produits végétaux.....	202
Devenir des mycotoxines dans les produits d'origine animale.....	206
Effets des traitements thermiques	208
Conclusion.....	210
Références.....	210
Chapitre 18. Limiter les contaminations par les mycotoxines à l'aide de solutions de biocontrôle	212
Introduction	212
Le biocontrôle.....	213
La détoxification par voie microbiologique.....	219
Conclusion.....	220
Références.....	220
Chapitre 19. Méthodes de quantification des mycotoxines	223
Introduction	223
Importance de l'échantillonnage.....	224
L'étape de broyage : importance de la granulométrie	224
Extraction des mycotoxines	225
Méthodes rapides de dosage des mycotoxines.....	226
Méthodes conventionnelles de dosage des mycotoxines	229
Conclusion.....	233
Références.....	233
Chapitre 20. Évaluation des risques sanitaires liés aux mycotoxines et réglementation	235
Introduction	235
La caractérisation du danger.....	235

L'estimation de l'exposition alimentaire	238
La caractérisation du risque	239
La réglementation	243
La surveillance	245
Conclusion.....	246
Références.....	247
Chapitre 21. Problématiques des mélanges	249
Introduction	249
Multi-expositions impliquant des mycotoxines.....	250
Interactions toxicodynamiques des mycotoxines : comment les évaluer ?.....	250
Effets des mycotoxines sur l'amplitude de la réponse toxicologique.....	251
Effets des mycotoxines sur le devenir des xénobiotiques dans l'organisme.....	253
Conclusion.....	255
Références.....	256
Chapitre 22. L'exposition aux mycotoxines dans un contexte de changements climatiques et de pratiques.....	258
Introduction	258
Conséquences probables des changements climatiques sur le risque « mycotoxine » en céréaliculture.....	258
Conséquences probables des évolutions des pratiques de production céréalières sur le risque « mycotoxine »	261
Changements d'habitudes alimentaires et de consommation, et risque « mycotoxine ».....	264
Conclusion.....	266
Références.....	266
Liste des auteurs	268

Introduction

La qualité sanitaire des produits alimentaires peut être menacée par toute sorte de contaminants et notamment des toxines d'origine naturelle. Parmi celles-ci figurent les mycotoxines. Leur nom trouve son origine dans les racines grecque *mycos* (champignon) et latine *toxicum* (poison). Il désigne les métabolites spécialisés produits par des champignons filamenteux (ou moisissures) et présentant un risque pour la santé de l'humain et des animaux. Remarquable lorsqu'il donne des molécules médicamenteuses comme la pénicilline ou les statines, le potentiel des champignons filamenteux à produire des métabolites spécialisés devient alors un danger.

Produites majoritairement par des moisissures des genres *Aspergillus*, *Fusarium* et *Penicillium*, les mycotoxines représentent les contaminants naturels les plus fréquemment retrouvés dans nos assiettes. Les intoxications alimentaires qui leur sont liées sont désignées sous le terme de mycotoxicose. Les différentes enquêtes et études, dont celle de Mari Eskola *et al.*, parue en 2020 dans *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, montrent que 70 % de la production alimentaire mondiale sont contaminés par les mycotoxines. Ces toxines peuvent contaminer diverses matières premières et résulter de contaminations au champ ou de développement de moisissures en post-récolte, lorsque les conditions de conservation sont mauvaises. Les produits végétaux, en particulier les céréales et fruits secs, sont les substrats privilégiés des champignons toxigènes. Plusieurs milliers de métabolites fongiques ont déjà été décrits, et une trentaine sont actuellement considérés comme d'importance mondiale du fait de leurs effets sur la santé humaine et animale et des pertes économiques considérables que leur présence engendre sur la productivité animale, les rendements et la qualité des récoltes, ainsi que sur les échanges commerciaux. Pour ces raisons, ces derniers métabolites ont acquis sans conteste le statut de « mycotoxines ».

La présence de mycotoxines dans des aliments a été mise en évidence pour la première fois en 1960, lors de la « maladie X du dindon », où une mortalité très élevée a été observée dans un élevage de dindes en Grande-Bretagne. Il s'agissait d'aflatoxines produites par des souches d'*Aspergillus flavus* qui s'étaient développées sur les tourteaux d'arachide distribués aux volailles. Beaucoup plus récemment, en 2004, une intoxication aigüe par cette même mycotoxine présente dans le maïs a été responsable du décès de 125 personnes au Kenya. La découverte des mycotoxines a été, par ailleurs, l'occasion d'élucider certains événements historiques d'intoxication. La mycotoxicose la plus anciennement connue est l'ergotisme, aussi connu sous le nom de feu de Saint-Antoine ou mal des ardents, qui provoqua de véritables hécatombes en Europe, au Moyen Âge. En France, son dernier épisode s'est produit en 1951 à Pont-Saint-Esprit, dans le Gard. La consommation de farines de seigle

contaminées par des alcaloïdes d'ergot, produits par les champignons *Claviceps purpurea*, en était à l'origine. La consommation de céréales moisies, stockées durant l'hiver et très fortement contaminées en mycotoxines, est également à l'origine de l'aleucie toxique alimentaire. Sa première manifestation est survenue en 1891 dans le comté d'Oussouri, en Sibérie orientale ; mais c'est dans les années 1940 que les cas d'intoxication les plus graves ont été rapportés, avec le décès de 10 % de la population du comté d'Orenburg en Russie. Les derniers cas d'aleucie toxique alimentaire ont été décrits en 1982, au Cambodge. Aujourd'hui, grâce notamment aux mesures publiques de contrôle sanitaire, on ne constate plus, ni en France ni en Europe, de décès directement attribuables à la consommation d'aliments fortement contaminés par des mycotoxines. En revanche, on craint toujours les effets à long terme liés aux expositions à de faibles doses pour lesquelles la relation de causalité entre exposition et symptômes est difficile à établir.

La toxicité chronique des mycotoxines est très variable, certaines exerçant un pouvoir hépatotoxique, voire cancérogène, comme les aflatoxines, d'autres révélant un potentiel œstrogénique, immunotoxique, néphrotoxique ou neurotoxique. Si le danger commence à être assez bien caractérisé pour certaines mycotoxines dites « majeures », il n'en est pas de même pour celles dites « émergentes », pour lesquelles les données sont rares. La toxicité des mélanges de mycotoxines est un autre défi à relever, car elle ne peut être déduite des toxicités individuelles et peut conduire à des effets synergiques préoccupants pour le consommateur.

La principale voie d'exposition aux mycotoxines est alimentaire. Les données de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) et de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (Efsa) montrent qu'au niveau français et européen l'exposition de certaines populations, en particulier les enfants, peut dépasser les valeurs toxicologiques de référence. Ces études montrent aussi que les aliments et produits d'origine végétale, et en particulier les céréales, représentent la source d'exposition la plus préoccupante. En effet, les céréales constituant une des composantes majeures de l'alimentation de l'être humain sont des substrats privilégiés pour le développement des champignons producteurs de mycotoxines. Par ailleurs, les mycotoxines ne sont que partiellement détruites par les procédés technologiques et se retrouvent dans les produits transformés. Les autres produits d'origine végétale susceptibles d'être contaminés par des mycotoxines sont les fruits et légumes secs, les épices, le café, le cacao, les jus de fruits et leurs produits de fermentation. Il ne faut pas non plus négliger le risque de contamination de certains produits d'origine animale, et en particulier le lait, les viandes et les abats. Dans ces denrées, la présence de mycotoxines ou de leurs métabolites résulte principalement de la consommation d'aliments contaminés par les animaux d'élevage à l'origine de ces produits.

L'exposition par voie respiratoire découle de l'inhalation de particules contenant des mycotoxines (poussières de substrats contaminés, spores fongiques ou fragments de mycélium). Le maniement de produits contaminés devient alors une source d'exposition. Des spores fongiques de moisissures toxigènes peuvent aussi se retrouver dans l'environnement intérieur d'habitations humides, propice au développement de moisissures toxigènes.

Si la contamination d'une denrée alimentaire par une mycotoxine est évidemment étroitement liée à la contamination par une moisissure toxigène, la relation entre contamination fongique et contamination en mycotoxines est loin d'être simple. En effet, une même espèce fongique peut produire différentes familles de mycotoxines et une même mycotoxine peut être produite par différentes espèces. La complexité s'accroît également du fait qu'au sein d'une espèce donnée, toutes les souches possèdent des capacités différentes à produire des toxines, d'un point de vue quantitatif, mais aussi qualitatif. De plus, la production de mycotoxines par le champignon dépend fortement des stress environnementaux auquel il est soumis. Ainsi, il n'existe pas une association systématique moisissure-mycotoxine et la contamination fongique ne signifie pas obligatoirement présence de mycotoxines. *A contrario*, les mycotoxines sont très rémanentes et peuvent subsister à la disparition du champignon.

La stratégie de lutte contre les mycotoxines repose sur la prévention de la contamination fongique. Celle-ci passe par la mise en place de stratégies agronomiques et par l'amélioration des conditions de récolte et de stockage, ainsi que celle du suivi tout au long de la chaîne agri/agroalimentaire.

Cette courte introduction suffit à démontrer l'importance de la problématique des mycotoxines et la nécessité de les faire connaître à un large public. Le présent ouvrage a cette prétention. Il s'inscrit dans une longue tradition d'écriture d'ouvrages en langue française consacrés aux mycotoxines, depuis le livre fondateur de Claude Moreau *Moisissures toxiques dans l'alimentation*, paru quelques années après la découverte des aflatoxines, jusqu'à *Danger dans l'assiette* du collectif Sylviane Dragacci, Nadine Zakhia-Rozis et Pierre Galtier. Quand nous qualifions cette tradition de longue, il faut l'entendre comme longue dans le temps et non en nombre de livres parus, puisqu'ils se comptent sur les doigts d'une seule main. Depuis une douzaine d'années, plus aucun ouvrage traitant de cette problématique n'a été édité en France. Or, en une décennie, de nouvelles connaissances ont été acquises. De même, la nature du risque a fortement évolué avec l'émergence de nouvelles toxines, des changements de pratiques de production, conservation et transformation, des changements dans nos habitudes de consommation entre autres, sans oublier les changements climatiques.

La première partie du livre, constituée de douze chapitres, est consacrée à la description de chacune des principales mycotoxines ou familles de mycotoxines, tandis que la seconde partie regroupe dix chapitres consacrés à des thématiques plus transversales.

Partie I

Les mycotoxines dans toute leur diversité

Le nom même de mycotoxine est un terme générique pour qualifier un composé chimique d'origine fongique présentant des effets délétères sur l'humain et les animaux lors d'une exposition digestive, aérienne ou cutanée, et non l'appellation d'une famille particulière de composés chimiques. En effet, les mycotoxines sont issues de voies de biosynthèse très différentes et variées du métabolisme secondaire de certaines espèces fongiques. Qualifiées de métabolites secondaires, par opposition aux métabolites primaires indispensables à la vie cellulaire, elles ne sont pas requises pour une croissance normale du champignon dans des conditions maîtrisées de laboratoire où celui-ci se développe seul, sans interaction avec d'autres micro-organismes et/ou les plantes colonisées. Cependant, dans la nature, ces métabolites jouent des rôles importants en permettant au champignon de faire face à une large gamme de stress abiotiques ou biotiques. Leur rôle exact reste encore à déterminer pour la plupart d'entre eux, mais le nombre croissant de travaux ayant caractérisé le rôle physiologique ou écologique de certains a conduit la communauté scientifique à adopter l'adjectif « spécialisé » en lieu et place du terme « secondaire ». Aussi, dans cet ouvrage, nous qualifierons les mycotoxines comme des métabolites spécialisés.

Évaluer le nombre de métabolites fongiques spécialisés, même grossièrement, reste une gageure. Mais tentons quand même l'expérience ! L'analyse des nombreux génomes fongiques séquencés à ce jour nous indique qu'en moyenne chaque espèce fongique a la capacité de synthétiser environ 30 à 60 familles de métabolites selon les genres. Les dernières estimations du nombre d'espèces fongiques vivantes sur la planète oscillent entre 3 à 5 millions. Un rapide calcul nous amène à un nombre

titanesque et nous conduit au constat que le règne fongique constitue une source inépuisable de métabolites spécialisés. Les deux centaines de pages de cet ouvrage ne nous permettant pas de prétendre à une certaine exhaustivité, nous nous contenterons de présenter les principales mycotoxines. Dans cette première partie du livre seront ainsi traitées par chapitre les mycotoxines dont les teneurs dans les denrées alimentaires sont soumises à une réglementation, mais également certaines qui sont considérées comme émergentes et ne font aujourd'hui l'objet d'aucune réglementation. On a coutume de dire que les mycotoxines sont principalement produites par des espèces des genres *Aspergillus*, *Penicillium* et *Fusarium*. Ce n'est cependant que partiellement vrai et c'est pour cette raison que plusieurs chapitres seront consacrés aux toxines produites par les genres *Alternaria*, *Claviceps* et également *Stachybotrys*. Pour chaque mycotoxine ou groupe de toxines, des auteurs spécialistes ont eu à cœur de dresser l'état actuel des connaissances, en abordant différents aspects de la problématique : structure, chimie, biosynthèse, occurrence, toxicité, risques et réglementation...

Chapitre 1

Les aflatoxines

Jean-Denis Bailly et Sylviane Bailly

►► Introduction

Les aflatoxines (AFs) ont été découvertes au début des années 1960, suite à une intoxication aigüe chez des dindonneaux (Benkerroum, 2019). Elles ont été nommées en référence à l'espèce fongique historiquement identifiée comme productrice : *Aspergillus flavus*. Rapidement, il a été démontré qu'elles étaient toxiques pour de nombreuses espèces animales et cancérigènes chez les rongeurs de laboratoire (Barnes et Butler, 1964). Il a été prouvé par la suite que ce pouvoir cancérigène s'exerçait aussi chez l'humain, les aflatoxines étant, à l'heure actuelle, les seules mycotoxines classées comme cancérigènes avérés chez l'Homme par le Centre international de recherche sur le cancer (IARC, 2002). Cette toxicité a justifié une grande quantité de recherches et, depuis leur découverte, les aflatoxines restent les mycotoxines les plus étudiées dans le monde. De nombreux travaux visent notamment à lutter contre la contamination des aliments et/ou à en limiter la toxicité. L'impact des changements climatiques sur la distribution géographique de ces toxines est aussi un sujet de préoccupation majeur. Ces mycotoxines sont les plus réglementées à l'échelle mondiale puisque plus de 100 pays en ont fixé des teneurs maximales tolérables dans les aliments destinés à l'humain et, parfois, aux animaux (FAO, 2004). La toxicité de ces composés explique que ces seuils réglementaires sont extrêmement faibles (quelques microgrammes à quelques dizaines de microgrammes par kilogramme en fonction des aliments ; Union européenne, 2023).

►► Structure des aflatoxines

Il existe quatre molécules produites par les moisissures aflatoxinogènes : les aflatoxines B1 (AFB1), B2, G1 et G2. La lettre suivant le nom est liée à la fluorescence de ces molécules sous lumière ultraviolette : bleue pour les aflatoxines B (*Blue*) et

verte pour les aflatoxines G (*Green*). Cette fluorescence est mise à profit pour les détecter dans les aliments (voir chapitre 19).

Les aflatoxines appartiennent à la famille des difuranocoumarines (figure 1.1). Ce sont des molécules de faible poids moléculaire (312 à 330 g/mol), très peu solubles dans l'eau et très solubles dans les solvants organiques. Ces propriétés physicochimiques conditionnent en partie leur devenir au cours des transformations alimentaires (voir chapitre 17).

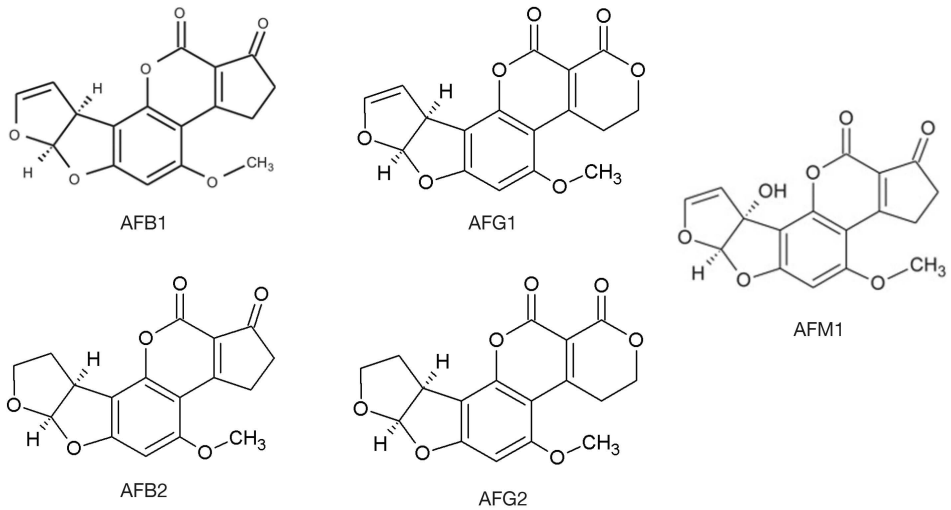


Figure 1.1. Structure des principales molécules d'aflatoxines.

Au-delà des quatre molécules synthétisées par les moisissures, il existe d'autres aflatoxines qui sont des métabolites produits dans l'organisme après ingestion des molécules d'origine fongique. Parmi ces métabolites, l'aflatoxine M1 (AFM1) présente un intérêt particulier, car ce dérivé hydroxylé de l'AFB1 est excrété dans le lait des mammifères. Cette molécule conserve une partie de la toxicité de l'AFB1 et peut constituer une source d'exposition pour les nouveau-nés (Benkerroum et Ismail, 2022). L'AFM1, comme les autres aflatoxines, est très stable et résiste aux traitements thermiques pouvant être appliqués aux denrées alimentaires (voir chapitre 17).

► Biosynthèse des aflatoxines

Comme toutes les mycotoxines, les aflatoxines sont des métabolites secondaires produits par une cascade de réactions enzymatiques permettant de passer d'un précurseur (ici l'acétyl-coenzyme A et le malonyl-coenzyme A) aux molécules finales (les aflatoxines B et G). Cela nécessite l'expression de 30 gènes différents, regroupés au sein d'un *cluster* situé sur le chromosome 3 chez les espèces productrices (figure 1.2). L'expression de ce *cluster* est régulée par deux gènes : *aflR* et *aflS*. Le produit du gène *aflR* stimule la transcription des autres gènes du *cluster*.

Le produit du gène *aflS* interagit avec *aflR*, mais pas directement avec les autres gènes du *cluster*. Il a été proposé que les deux protéines AflR et AflS forment un complexe permettant la fixation d'AflR sur les zones promotrices des gènes du *cluster*. Cela permet d'expliquer pourquoi un changement d'expression, même limité, d'*aflR* ou d'*aflS* entraîne souvent une diminution importante de la synthèse des aflatoxines (Caceres *et al.*, 2020).

Le *cluster* peut être légèrement différent en fonction de l'espèce fongique. Par exemple, chez *A. flavus*, qui ne produit que des aflatoxines B, les gènes *aflU*, *aflF* et *nadA* ne sont pas présents. Par contre, ces gènes sont retrouvés chez *A. parasiticus*, produisant à la fois des aflatoxines de type B et G.

La voie de biosynthèse des aflatoxines se caractérise par un grand nombre de réarrangements oxydatifs, les aflatoxines étant des molécules très oxygénées. Il existe d'ailleurs un lien direct entre biosynthèse des aflatoxines et stress oxydant. La toxino-génèse est stimulée par une augmentation de celui-ci. La production d'aflatoxines pourrait d'ailleurs être un moyen de protection des moisissures contre la toxicité des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS). Inversement, la présence d'antioxydants dans l'environnement du champignon peut limiter voire inhiber la production des toxines. Cette approche est désormais étudiée pour prévenir la contamination des aliments (Cadenillas *et al.*, 2023).

De nombreux autres paramètres environnementaux comme la température, l'activité de l'eau, la nature des nutriments présents, le pH, la lumière... peuvent aussi influencer positivement ou négativement la synthèse des aflatoxines.

» Espèces productrices d'aflatoxines

À l'heure actuelle, 22 espèces sont connues comme aflatoxinogènes. Elles appartiennent au genre *Aspergillus* et la grande majorité est groupée dans la section *Flavi* (19 sur 22) (Frisvad *et al.*, 2019). Elles se caractérisent par leur capacité à produire des aflatoxines de type B et/ou G. *Aspergillus flavus* et *A. parasiticus* sont les espèces les plus souvent identifiées dans les aliments contaminés. Il faut souligner que, au sein d'une espèce identifiée comme aflatoxinogène, toutes les souches n'ont pas forcément la capacité à produire les toxines. Ainsi, dans la plupart des études, la proportion des souches d'*A. flavus* productrices d'AFB1 varie entre 40 et 60 %.

Les espèces aflatoxinogènes sont des espèces thermo-préférantes. *Aspergillus flavus* se développe rapidement à partir de 27 °C et jusqu'à 37 °C. Cette caractéristique explique que ce sont des contaminants majeurs des régions chaudes, en particulier entre les latitudes 26 à 35° nord et sud. Elles sont beaucoup plus rares sous les latitudes supérieures à 45° (Klich, 2007). Cependant, les changements climatiques en cours étendent les zones d'implantation de ces espèces, qui sont désormais des contaminants possibles des productions agricoles européennes (Bailly *et al.*, 2018).

Ces espèces sont aussi relativement xérophiles. Par conséquent, la contamination des aliments, et en particulier des céréales, pourra avoir lieu au champ, avant la récolte, ou bien plus tard, pendant le stockage, si le séchage a été insuffisant ou trop lent ou en cas de réhumidification (infiltration ou migration d'eau dans les silos).

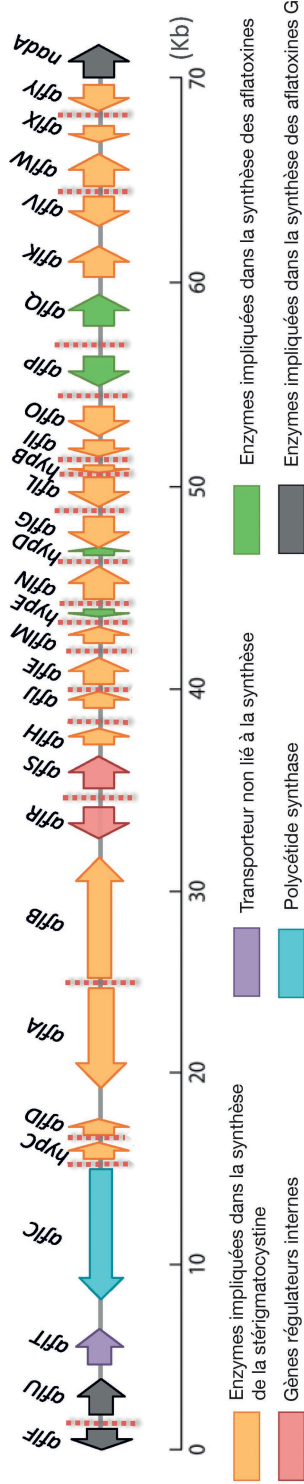


Figure 1.2. Cluster de gènes impliqués dans la biosynthèse des aflatoxines. D'après Caceres *et al.*, 2020.