



# ➤ Changement climatique et mycotoxines: les challenges en toxicologie

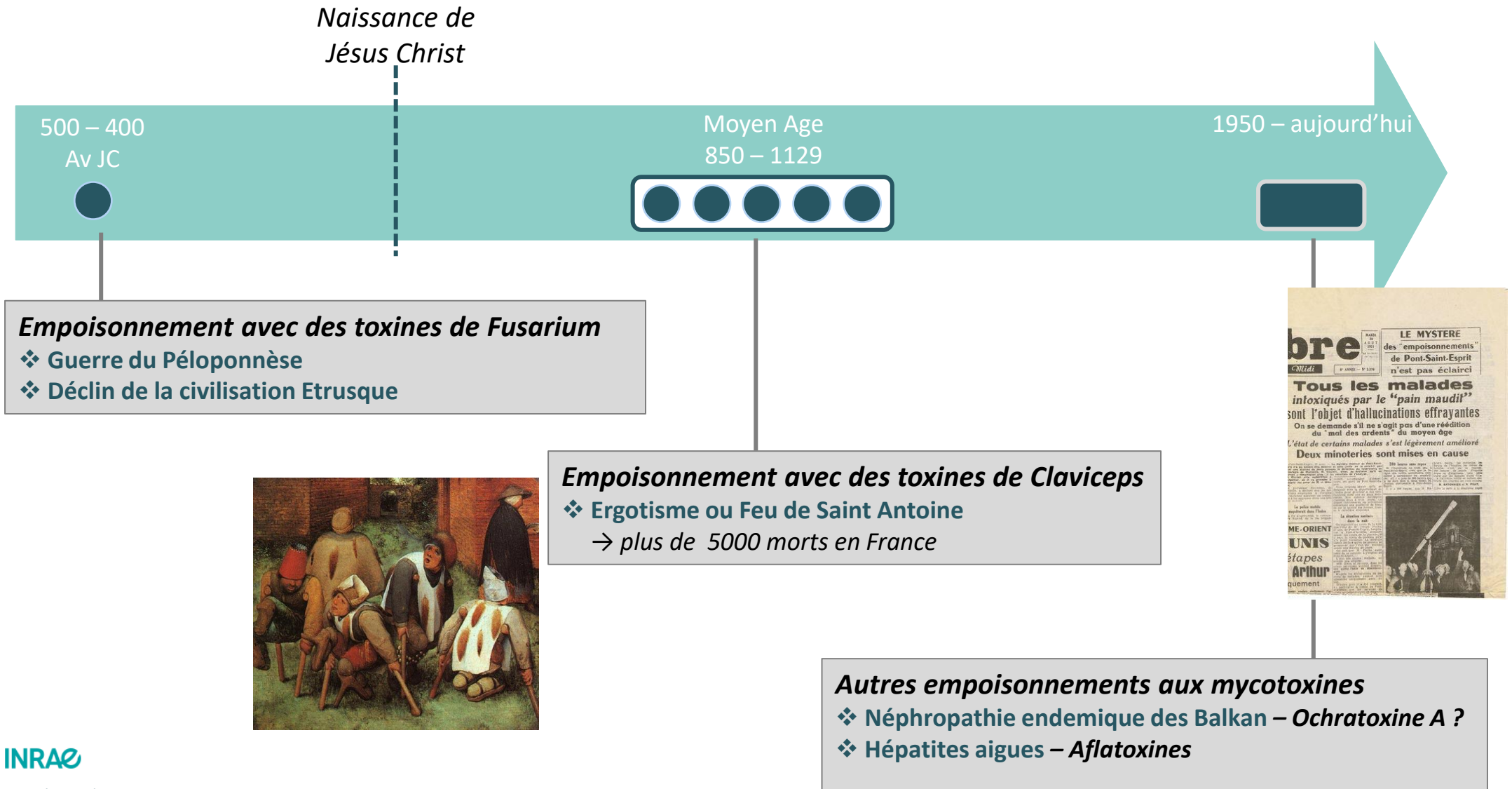
Isabelle OSWALD

TOXALIM- UMR de Toxicologie Alimentaire

Toulouse, France

Académie Agriculture de France, 27 Mars 2024

# ➤ Les mycotoxines vieilles comme le monde

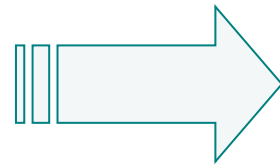


# ➤ Les mycotoxines, un problème d'actualité dans tous les pays

- Les enquêtes mondiales indiquent que **70% de la production mondiale est contaminée** par les mycotoxines (Schatzmayr et Streit, 2013; Eskola et al 2019)
- Dans les pays développés, **les niveaux de mycotoxines peuvent dépasser les valeurs toxicologiques de référence** (deuxième étude alimentation totale, Sirot *et al.*, 2013; Vin *et al.*, 2020)
- Le climat influence les niveaux de mycotoxines. Quels sont les **conséquences du changement climatique**

## ➤ Effets toxiques des mycotoxines

- Toxicité aiguë = effet à court terme  
(de fortes doses)
- Toxicité chronique = effet à long terme  
(faibles doses)



Aujourd'hui on est beaucoup plus sur des problèmes de **toxicité chronique des mycotoxines** que sur de la toxicité aiguë

# ➤ Toxicité des principales mycotoxines

Mycotoxine	Champignons producteurs	Principaux effets
Aflatoxine B1 (AFB1)	<i>Aspergillus de la section Flavi, Aspergillus parasiticus</i>	Cancérogène et Génotoxique
Deoxynivalenol (DON)	<i>Fusarium graminearum, F. culmorum, F. cerealis</i>	Vomissement et Diarrhées Anorexie et réduction de la croissance Altération des organes (foie, rate, ganglions mésentériques, tractus gastro-intestinal) Immunotoxicité
Ochratoxine A (OTA)	<i>Aspergillus section Circumdati ou Nigri, Penicillium verrucosum, P. nordicum</i>	Néphrotoxique (tumeurs rénales) Cancérogène chez les animaux et possiblement chez les humains
Zearalenone (ZEN)	<i>F. graminearum, F. culmorum, F. equiseti, F. cerealis, F. verticillioides,</i>	Perturbateurs endocriniens (interaction avec les récepteurs des œstrogènes)
Fumonisine B1 (FB1)	<i>Fusarium section Liseola, Fusarium verticillioides, F. proliferatum, Aspergillus niger</i>	Inhibition de la biosynthèse des sphigolipides Induction de l'apoptose dans le foie Possiblement carcinogénique chez l'Homme
Patuline (PAT)	<i>Byssochlamys spp., Penicillium spp., Aspergillus spp.,</i>	Ulcération gastrointestinale, Immunotoxicité et Neurotoxicité
Alcaloïdes de l'ergot (EAs)	<i>Claviceps purpurea, C. fusiformis, C. africana, Neotyphodium spp.</i>	Toxicité aiguë - convulsions, hémorragie utérine, avortement, neurotoxicité; Toxicité chronique – vasoconstriction, ischémie et nécrose des extrémités (ergotisme)

## ➤ Le risque mycotoxique

Risque = Danger x Exposition

Risque et Danger

Toxicité (danger) élevée ne signifie pas risque élevé

Le **changement climatique** va faire évoluer  
notre **exposition** aux différentes mycotoxines

## ➤ L'aflatoxine B1, le plus puissant cancérogène naturel

La mycotoxine de loin la plus étudiée: plus de **10 000** articles scientifiques  
L'Aflatoxine M1, est un métabolite de l'aflatoxine M1 secrété dans le lait

### Exposition à de fortes doses (toxicité aigüe)

Hépatotoxicité létale: épidémie au Kenya (125 morts en 2004)

### Exposition chronique à faible doses

- Retard de croissance
- Effets immunosuppresseurs (atteinte du système immunitaire)  
tératogènes (affecte les fonctions de reproduction)

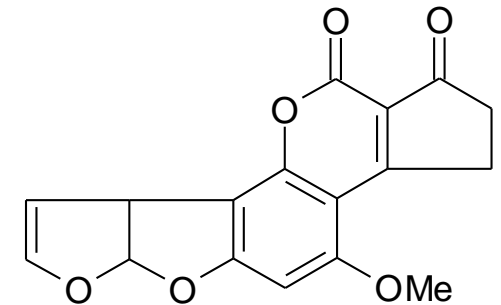
mais l'**organe cible** demeure le **foie**

- Hépatomégalie chez les enfants

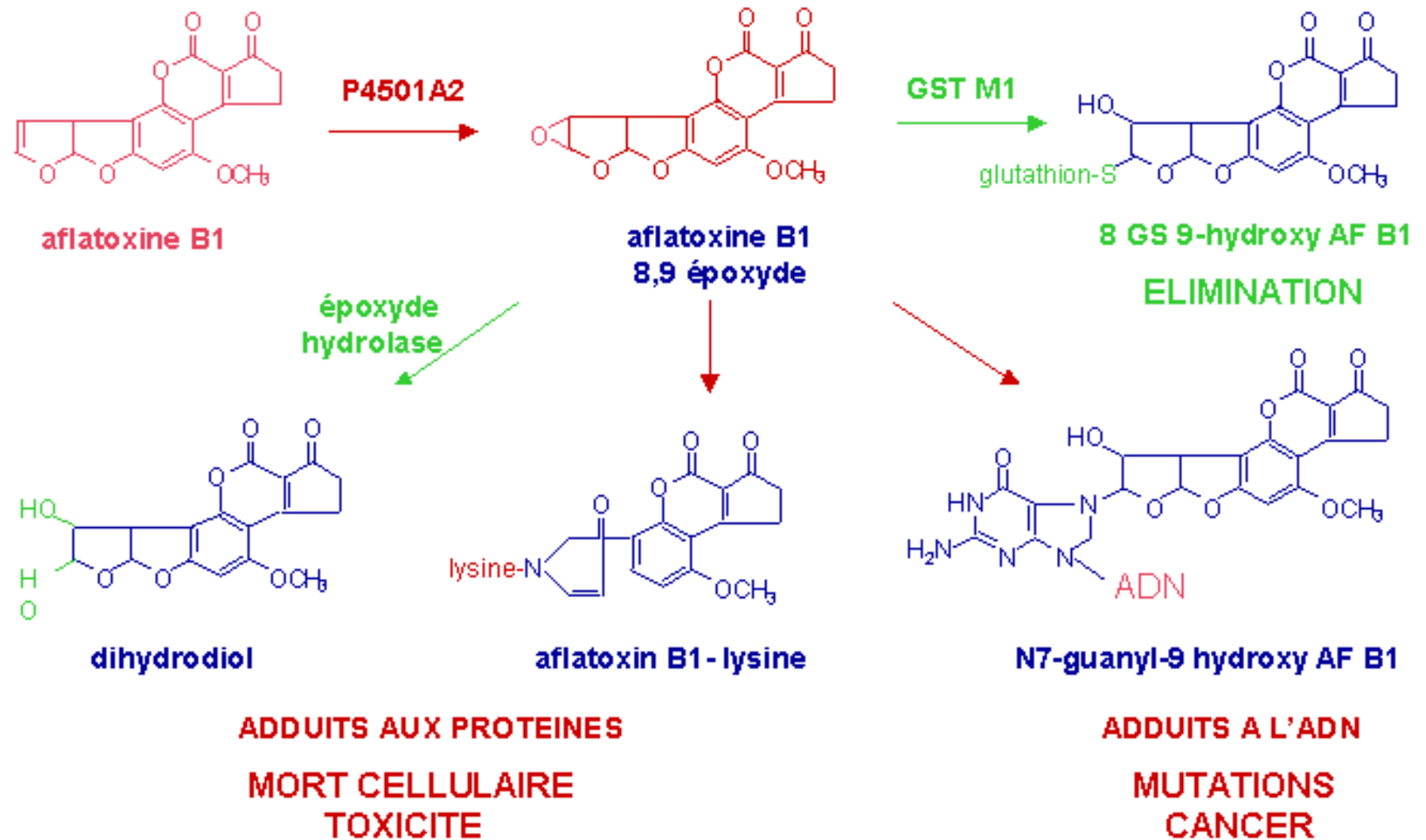
Carcinogène avéré (Classe 1, Centre International de Recherche sur le Cancer)

→ Développement d'un carcinome hépatocellulaire

Effet synergique de l'AFB1 avec le virus de l'hépatite B dans les zones endémiques (x30)



# ➤ Voies d'activation métaboliques de l'aflatoxine B1





# ➤ Preuves de la carcinogénicité de l'aflatoxine B1

## Preuves expérimentales :

- ❖ carcinomes hépato-cellulaires induits par l'administration orale chez le rat et la truite (la souris est moins sensible)
- ❖ formation *in vivo* d'adduits à l'ADN de l'époxyde d'AFB1
- ❖ corrélation entre le nombre d'adduits à l'ADN et le nombre de tumeurs hépatiques (animaux de laboratoire)

## Preuves moléculaires :

- ❖ activation de l'oncogène *ras* par mutation sur le codon 12
- ❖ inactivation du gène suppresseur de tumeur *p53* (mutation sur le codon 249)

## Preuves épidémiologiques :

- ❖ association de la consommation d'aliments contaminés par l'AFB1 et la survenue de cancers primitifs du foie (régions endémiques : Afrique, Asie)
- ❖ effet synergique de l'AFB1 avec le virus de l'hépatite B dans les zones endémiques.

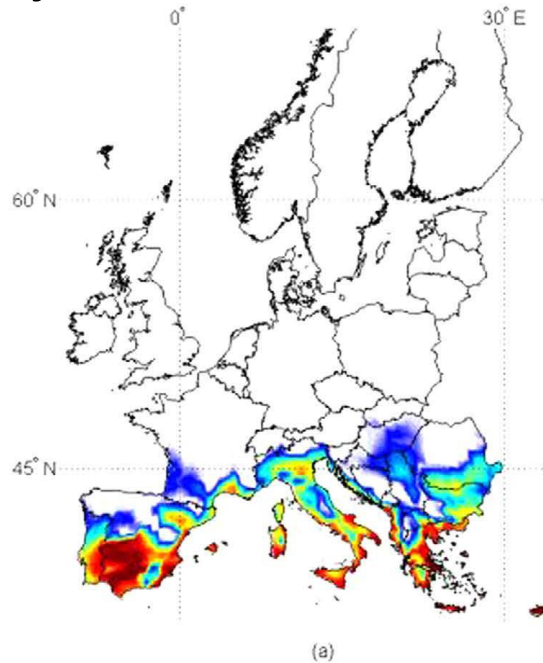
# ➤ Aflatoxines et réchauffement climatique

- L'Europe a longtemps été considérée indemne d'aflatoxine notamment en raison de son climat tempéré.
- La gestion du risque reposait sur l'application de contrôles stricts des produits importés en provenance de zones « à risque »
- Depuis quelques années, des alertes signalent la contamination de productions par les aflatoxines en Roumanie, Italie, Espagne, Portugal, Grèce...
- La Serbie est confrontée depuis 2012 à un problème récurrent de contamination du lait par l'aflatoxine M1 (métabolite de l'AFB1 excrété dans le lait), en raison d'une augmentation importante de la contamination par l'aflatoxine B1 du maïs distribué aux animaux. Ceci a même conduit les autorités sanitaires de ce pays à modifier les valeurs réglementaires afin d'éviter la destruction de quantités trop importantes de lait

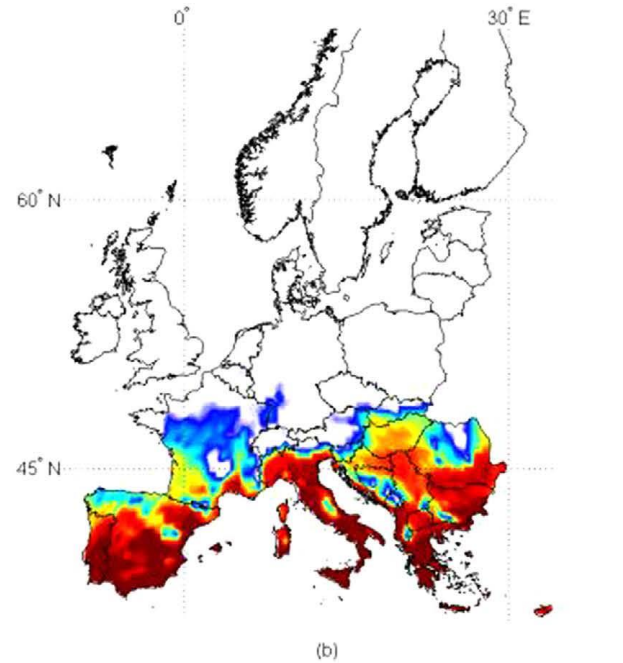


# ➤ Aflatoxines et réchauffement climatique

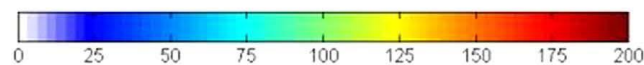
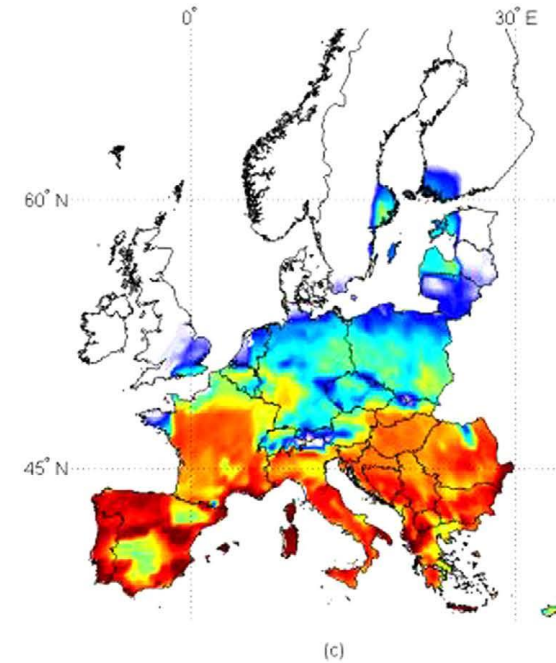
Aujourd'hui



+2°C

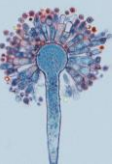


+5°C

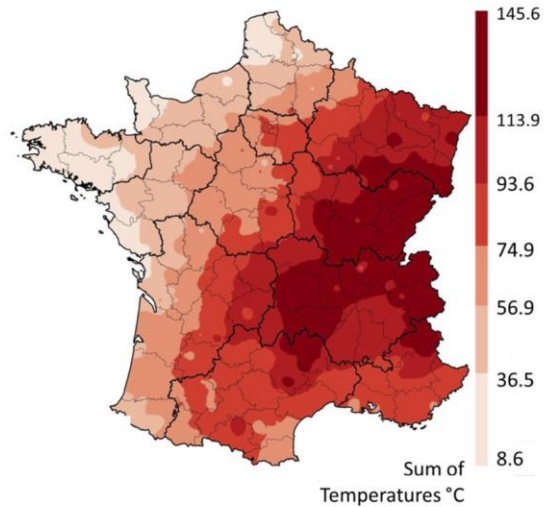


Aflatoxin risk index

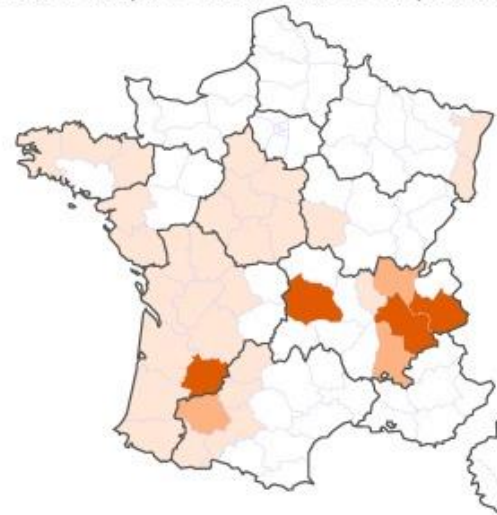
# ➤ Aflatoxines et réchauffement climatique: la situation française



b- Difference in average sum temperatures  
1<sup>st</sup> -25<sup>th</sup> July 2015 compared to the 1995-2014 reference period



AFB1 dans 6% (n= 114) des échantillons de terrain



AFB1 dans 15% (n= 81) des échantillons de silo



- Departments with no aflatoxins, no search for *Aspergillus*
- Departments containing samples with no quantified aflatoxins but containing quantified *Aspergillus* section *Fluvi*
- Departments containing samples with quantified aflatoxins and quantified *Aspergillus* section *Fluvi*
- Departments not surveyed

Température en France en 2015 (une année particulière)

Cependant même situation en 2018, 2019 et 2022



INRAE

Académie d'Agriculture de France  
Mycotoxines et changement climatique

## ➤ Toxicité, exposition et risque lié aux Aflatoxines

- Les Aflatoxines sont **génotoxiques** et l'AFB1 peut causer un **carcinome hépatocellulaire (HCC)** chez l'homme.
- La **BMDL<sub>10</sub>** pour l'incidence du HCC chez les rats mâles suite à une exposition à l'AFB1, est de **0,4 µg/kg pc par jour**.
- Le risque est estimé par le calcul de la **Marge d'Exposition (MOE)** entre la BMDL<sub>10</sub> et l'exposition

## ➤ La marge d'exposition (MOE) aux Aflatoxines

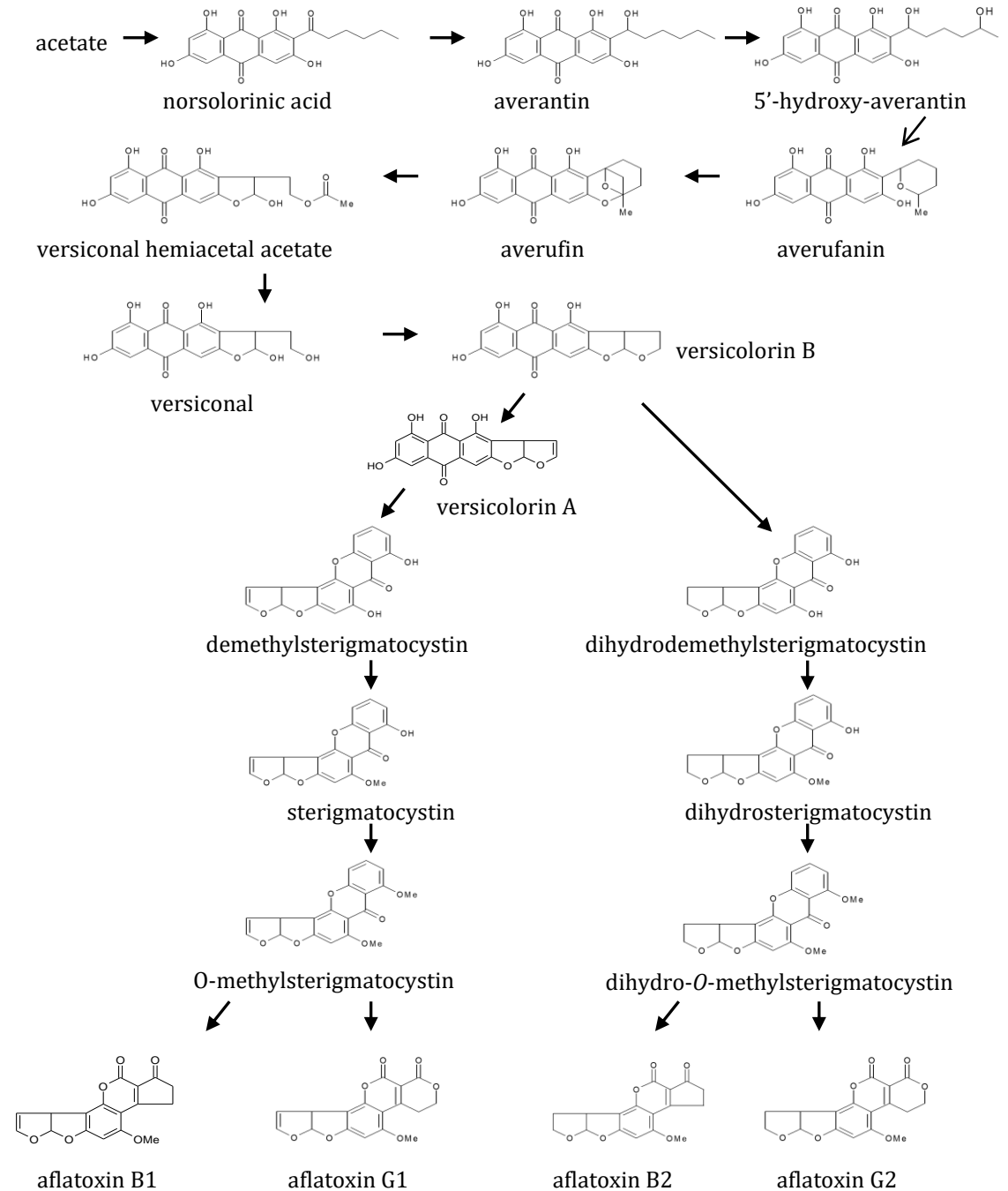
Age groups	MOE calculated from mean dietary exposure to AFB1						MOE calculated from P95 dietary exposure to AFB1					
	Minimum		Median		Maximum		Minimum		Median		Maximum	
	LB	UB	LB	UB	LB	UB	LB	UB	LB	UB	LB	UB
Infants	5,000	465	1,600	190	667	82	976	112	412	66	215	31
Toddlers	833	119	556	73	351	54	412	61	248	41	131	28
Other children	870	112	533	80	223	64	351	62	256	44	65	34
Adolescents	1,481	196	1,000	130	323	93	580	120	426	72	88	46
Adults	2,000	305	1,290	182	833	124	769	157	494	90	310	60
Elderly	2,105	325	1,600	204	1,333	134	769	149	645	104	385	73
Very elderly	2,222	292	1,667	193	1,081	133	889	137	690	103	440	79

## ➤ Toxicité et exposition aux Aflatoxines

- Les Aflatoxines sont **généotoxiques** et l'AFB1 peut causer un **carcinome hépatocellulaire (HCC)** chez l'homme.
- La **BMDL<sub>10</sub>** pour l'incidence du HCC chez les rats mâles suite à une exposition à l'AFB1, est de **0,4 µg/kg pc par jour**.
- Les valeurs de MOE vont de 5000 à 54 pour l'exposition moyenne à l'AFB1, et de 976 à 28 pour l'exposition au P95, selon les groupes d'âge.
- Ces MOE sont inférieures à 10 000, ce qui indique **une préoccupation potentielle pour la santé**.
- Avec le **réchauffement climatique**, l'exposition va augmenter, la MOE va diminuer et le **risque pour la santé du consommateur va augmenter**

# ➤ L'Aflatoxine, mycotoxine issue d'une voie de biosynthèse complexe

- Les **intermédiaires** dans la voie de biosynthèse sont **produits en même temps** que l'aflatoxine
- **Quelle est leur toxicité ?**



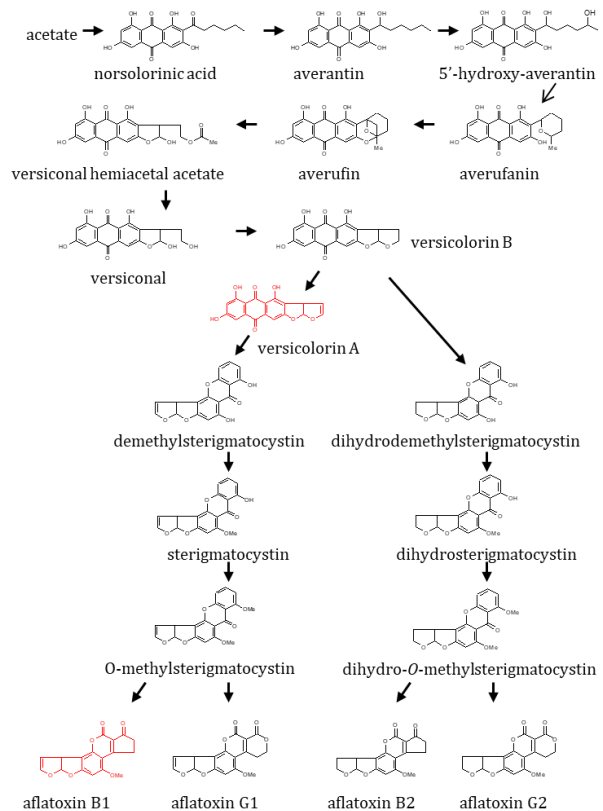
INRAE

Académie d'Agriculture de France  
Mycotoxines et changement climatique



# ➤ Toxicité d'un précurseur de l'Aflatoxine, la versicolorine

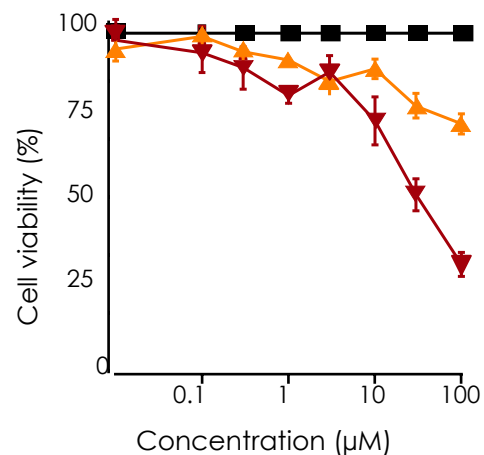
## • Voie de biosynthèse de l'aflatoxine



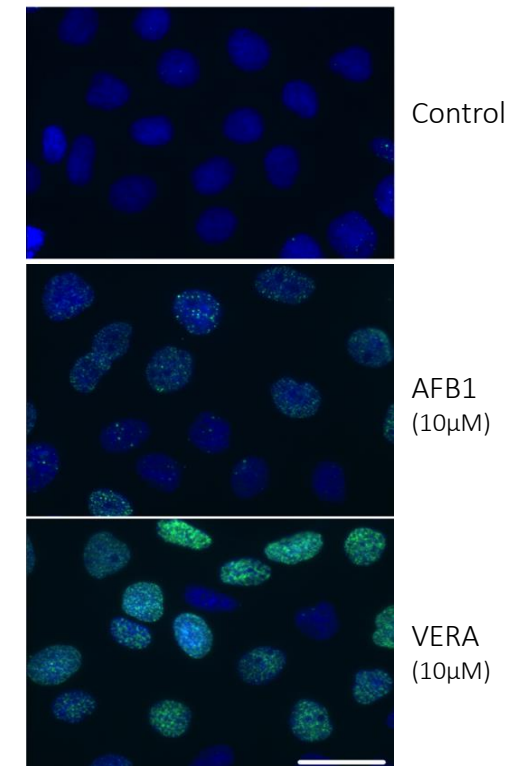
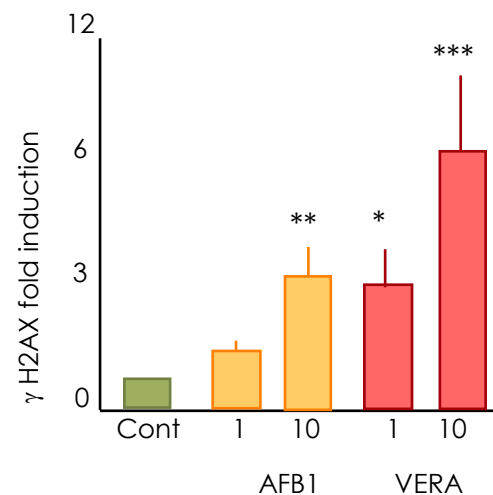
## La versicolorine

- un précurseur de l'aflatoxine
- présente en même temps que l'Aflatoxine
- plus toxique que l'Aflatoxine

## • Cytotoxicité



## • Génotoxicité



INRAE

Académie d'Agriculture de France

Mycotoxines et changement climatique

Gauthier *et al.*, 2020; Al-Ayoubi *et al.*, 2022

# ➤ Les nouvelles mycotoxines : un challenge en toxicologie

Avancées dans le domaine analytique

- Détection de nouvelles formes des toxines «classiques» non détectables par les méthodes analytiques conventionnelles (Elisa, HPLC...)

➔ Mycotoxines masquées et modifiées

- Nouvelles toxines (versicolorine, toxine NX....) ou toxines peu documentées (enniaticines, toxines d'alternaria...)

➔ Mycotoxines émergentes



avec quelle toxicité

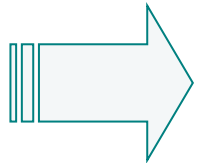
## ➤ Aflatoxines et changement climatique : conclusion

- L'aflatoxine B1 est le plus puissant cancérogène naturel
- L'Europe a longtemps été considérée indemne d'aflatoxines notamment en raison de son climat tempéré.
- Avec le réchauffement climatique ce n'est plus la cas, et les prévisions montrent une augmentation des Aflatoxines avec l'augmentation des températures
- L'analyse du risque montre aujourd'hui une marge d'exposition très inférieure à 10 000 suggérant un risque pour la santé humaine
- Outre les Aflatoxines, il faut également prendre en compte les mycotoxines émergentes beaucoup moins documentées (stérigmatocistine, averufin, versicolorine ....)

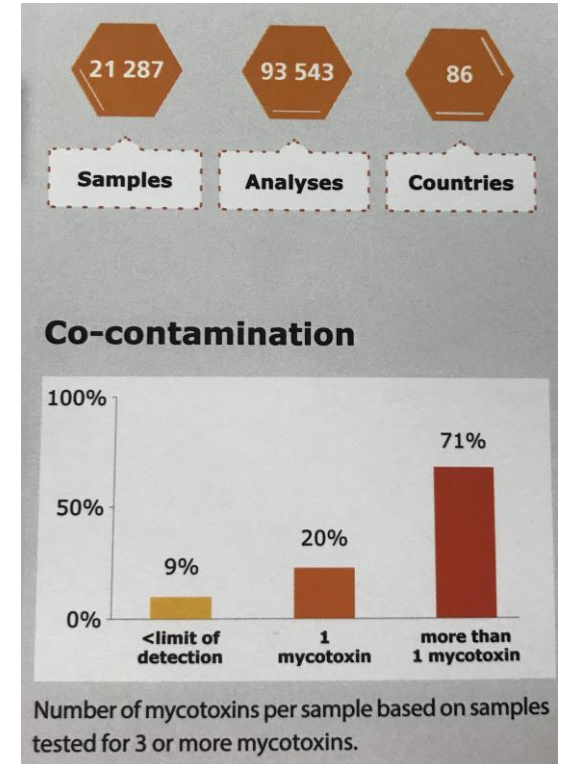


# ➤ Le problème des mélanges de mycotoxines

- Les champignons produisent plusieurs mycotoxines simultanément
- Les aliments peuvent être contaminés par plusieurs champignons
- Nos repas sont composées de plusieurs matières premières



La co-contamination par plusieurs mycotoxines est la **REGLE**, pas l'**exception**



(Enquête BIOMIN, 2019)

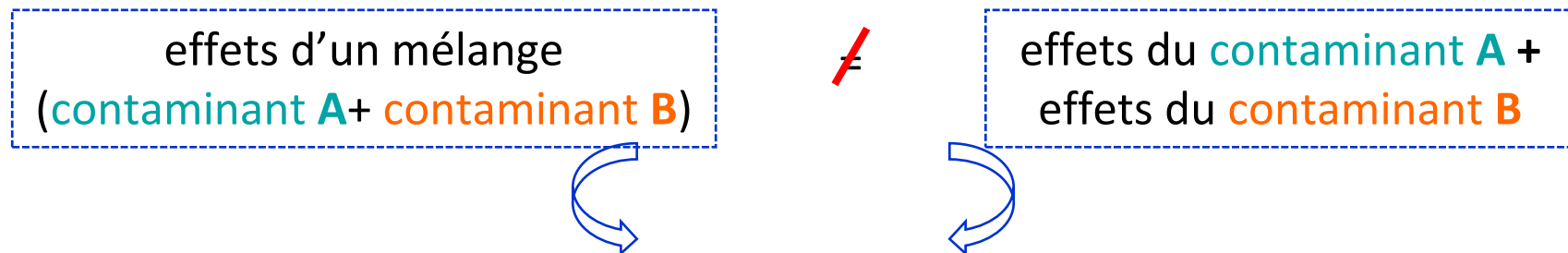
# ➤ Le problème des mélanges de mycotoxines

Jusqu'ici, les mycotoxines ont surtout été étudiées individuellement.

Il est important de connaître l'effet de mélanges de contaminants pour :

- mieux évaluer leurs interactions (entre mycotoxines ou entre mycotoxines et d'autres contaminants alimentaires)
- s'assurer que les limites réglementaires sont appropriées

## Etude des co-contaminations

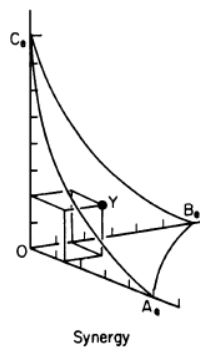
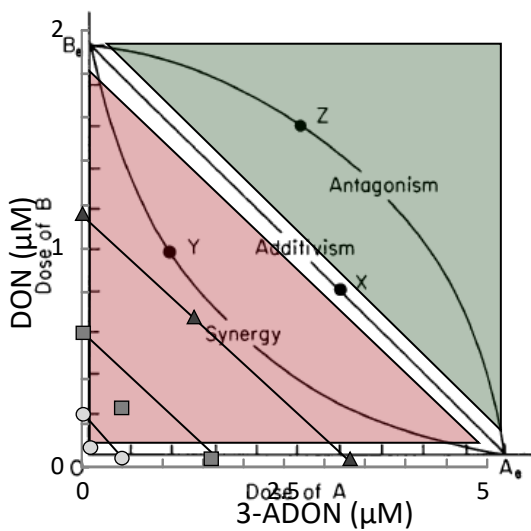


Interactions entre contaminants peuvent conduire à de l'**antagonisme** ou de la **synergie**

# ➤ Toxicité combinée des mycotoxines

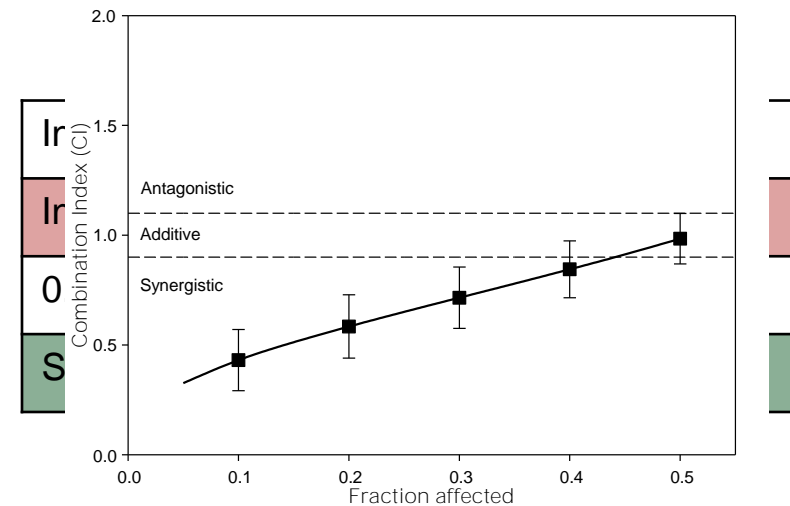
## Approche graphique: Isobolograme

Diagramme montrant les différentes combinaisons de toxiques ayant une toxicité constante



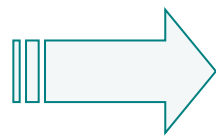
## Approche mathématique: Index de combinaison

DON - 3-ADON



## ➤ Cytotoxicité combinée des trichotécènes: comparaison de différentes lignées cellulaires

Association	Type d'interaction à faibles doses	
	Cellules Caco-2 (homme) <i>Alassane-Kpembé et al., 2013</i>	Cellules Ipec-1 (porc) <i>Alassane-Kpembé et al., 2015</i>
DON & 3-ADON	Synergie	Antagonisme
DON & 15-ADON	Synergie	Synergie
15-ADON & 3-ADON	Synergie	Synergie
DON & NIV	Synergie	Synergie
DON & FX	Synergie	Antagonisme
NIV & FX	Additivité	Additivité



La synergie est le type d'interaction le plus souvent observé à faibles doses

## ➤ Cytotoxicité combinée des trichotécènes: effet sur l'inflammation

Cytokine	Interaction à faibles doses	
	Type	Magnitude (DRI)
<i>IL-1<math>\alpha</math></i>	Synergie	3.58
<i>IL-1<math>\beta</math></i>	Synergie	15.0
<i>IL-8</i>	Synergie	22.6
<i>IL-17A</i>	Synergie	7.8
<i>IL-22</i>	Synergie	15.3



La synergie est le type d'interaction le plus souvent observé à faibles doses

Alassane-Kpembé *et al.*, 2017



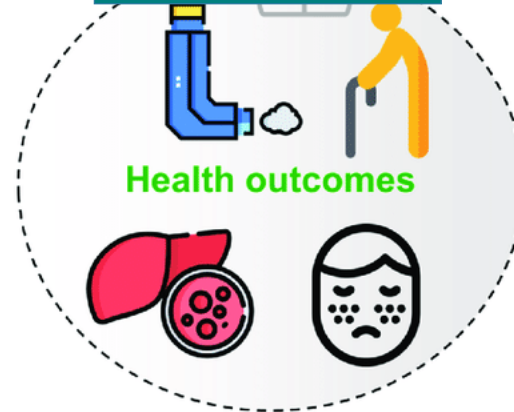
# ➤ Des mélanges de mycotoxines à l'exposome alimentaire

Mycotoxines  
Autres contaminants



Microbiote  
Pathologies

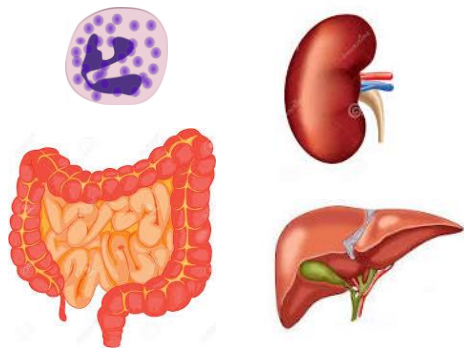
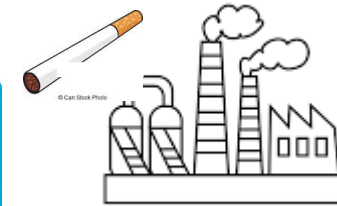
HUMANS &  
ANIMALS



L'homme et l'animal ne sont pas seulement exposés aux mycotoxines

## ➤ Exemple 1 : mélange mycotoxine – métaux lourds

- Les mycotoxines comme le déoxynivalénol (DON) sont des contaminants alimentaires fréquents.
- Le cadmium (Cd) est un élément trace métallique toxique très répandu



Comment ces contaminants interagissent-ils dans différents organes ?

# ➤ Exemple 1 : mélange mycotoxine – métaux lourd

Fa	Type cellulaire				
	Rein HEK-293	Intestin Caco-2	Sang HL-60	Foie HepG2	
0.2	1.51 ± 0.04	0.98 ± 0.28	0.43 ± 0.04	3.80 ± 1.07	Fort antagonisme
0.3	1.27 ± 0.11	1.13 ± 0.22	0.65 ± 0.04	1.73 ± 0.02	Antagonisme
0.4	1.18 ± 0.08	1.28 ± 0.18	0.94 ± 0.03	1.17 ± 0.06	Antagonism modéré
0.5	1.12 ± 0.07	1.45 ± 0.15	1.33 ± 0.04	0.95 ± 0.04	Leger antagonisme
0.6	1.07 ± 0.06	1.64 ± 0.19	1.87 ± 0.08	0.82 ± 0.05	Presque additif
0.7	1.02 ± 0.06	1.90 ± 0.33	2.73 ± 0.17	0.72 ± 0.05	Synergie modérée
0.8	0.98 ± 0.04	2.30 ± 0.61	4.32 ± 0.39	0.64 ± 0.05	Synergie

Le et al., 2018

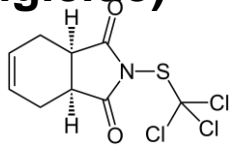


L'interaction entre le DON et le Cd dépend de l'organe

# ➤ Exemple 2 : mélange mycotoxines – pesticides



**Captane  
(fongicide)**



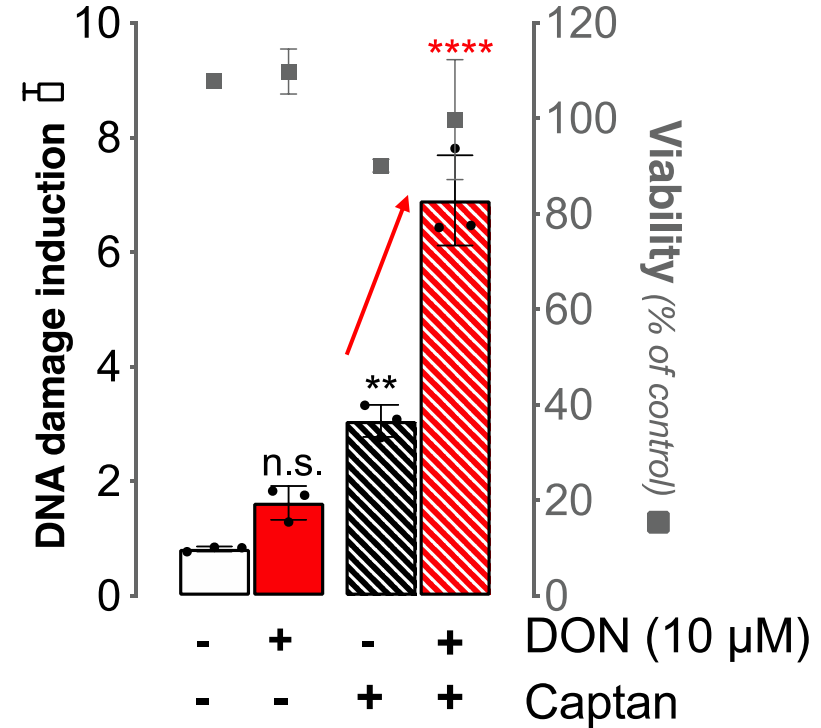
**DON à des  
doses réalistes**



**Fruits et légumes, céréales**

**Myélomes multiples  
chez les agriculteurs**

(Presutti *et al.*, 2016)



**Le DON exacerbe la génotoxicité d'un pesticide**

# ➤ La Complexité de la co-contamination

Les interactions sont très complexes; elles dépendent des mycotoxines, mais aussi des ratios et des doses de toxines.

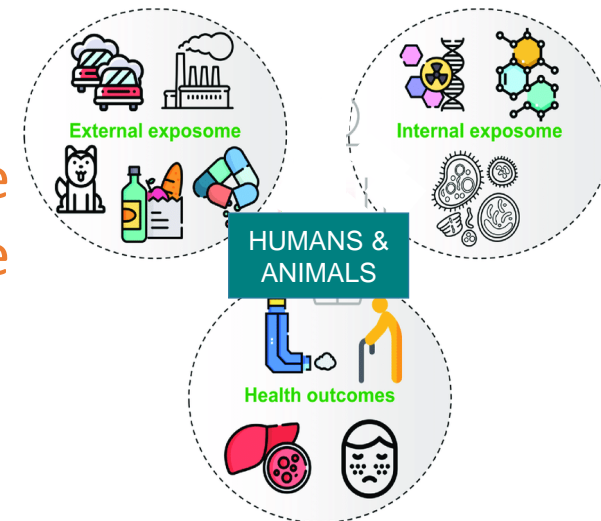


La co-contamination par plusieurs mycotoxines peut induire une **synergie**, en particulier à faible dose

L'homme et l'animal ne sont pas seulement exposés aux mycotoxines



La toxicité des mycotoxines doit être considérée dans le contexte global de l'exposome.



INRAE

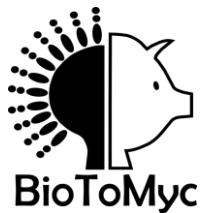
Académie d'Agriculture de France  
Mycotoxines et changement climatique

## ➤ Changement climatique et mycotoxines, les challenges en toxicologie: CONCLUSION

- Le **changement climatique** va modifier notre **exposition** aux mycotoxines et donc changer le **risque** vis-à-vis de ces contaminants naturels (risque = danger x exposition)
- On ne connaît que 20% des métabolites spécialisés produit par les moisissures. De **nouvelles mycotoxines** sont donc **à découvrir**, mais avec quelle toxicité?
- L'exposition à de **mélanges de mycotoxine** est **la règle**, non l'exception. Il faut donc étudier la toxicité des mélanges et analyser les interactions.
- A **faible dose** la **synergie** est le type d'interaction souvent retrouvé entre les mycotoxines
- Nous ne sommes pas seulement exposés aux mycotoxines. Il faut donc analyser plus globalement **l'exposome**.

# Merci

l'équipe : biosynthèse et toxicité des mycotoxines



Olivier Puel  
Thierry Gauthier  
Laura Soler  
Carine Al Ayoubi

Philippe Pinton  
Imourana Alassane-Kpembé  
Delphine Payros  
Thang-Huang Le  
Marion Garofalo

À vous pour  
votre attention



INRAE

Académie d'Agriculture de France  
Mycotoxines et changement climatique