



HAL
open science

Les mycotoxines en alimentation humaine : un défi pour la recherche

Delphine Payros, Marion Garofalo, Alix Pierron, Laura Soler, Carine Al-Ayoubi, Viviane M. Maruo, Imourana Alassane-Kpembé, Philippe Pinton, Isabelle P. Oswald

► To cite this version:

Delphine Payros, Marion Garofalo, Alix Pierron, Laura Soler, Carine Al-Ayoubi, et al.. Les mycotoxines en alimentation humaine : un défi pour la recherche. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2021, 56 (3), pp.170-183. 10.1016/j.cnd.2021.02.001 . hal-03196066

HAL Id: hal-03196066

<https://hal.inrae.fr/hal-03196066>

Submitted on 1 Jun 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Copyright

Les mycotoxines en alimentation humaine : un défi pour la recherche

Mycotoxins in human food: a challenge for research

Delphine Payros^{a,#}, Marion Garofalo^{a,b,*}, Alix Pierron^{b,*}, Laura Soler-Vasco^b, Carine Al-Ayoubi^b, Viviane M. Maruo^{b,c}, Imourana Alassane-Kpembé^d, Philippe Pinton^b, Isabelle P. Oswald^{b,#}.

^aIRSD, Université de Toulouse, INSERM, INRAE, ENVT, UPS, Toulouse, France.

^bToxalim, Research center in Food Toxicology, Université de Toulouse, INRA, ENVT, INP-PURPAN, UPS, Toulouse France

^cCurso de Medicina Veterinária, Universidad Federal do Tocantins, Caixa Postal 132 - CEP 77.804-970, Araguaína, Tocantins, Brazil.

^dDepartment of Veterinary Biomedicine, Faculty of Veterinary Medicine, Université de Montréal, 3200, Rue Sicotte, Saint-Hyacinthe, Québec, J2S 2M2, Canada

* Les auteurs ont contribué à part égale à ce travail.

#Co-auteurs correspondants. Adresse mail: delphine.payros@inserm.fr ; isabelle.oswald@inrae.fr

Résumé

L'exposition alimentaire humaine aux mycotoxines est une préoccupation croissante pour la sécurité sanitaire des aliments et la santé publique. Très répandues dans nos aliments, ces toxines ont des modes d'action différents et de nombreux effets sur la santé. Des réglementations, basées sur leur occurrence et/ou leur toxicité chez l'Homme et l'animal, ont été établies pour l'aflatoxine B1, le déoxynivalénol, la fumonisine B1, l'ochratoxine, la patuline, la zéaralénone et les alcaloïdes de l'ergot. Outre ces toxines "réglementées", de nouveaux métabolites secondaires, les "formes modifiées" et les mycotoxines "émergentes", représentent un défi pour la recherche. Notre alimentation pouvant être contaminée par de nombreuses substances, l'étude des mélanges de mycotoxines ou de l'association des mycotoxines avec d'autres contaminants alimentaires constitue un autre défi pour la recherche. Cette étude détaille l'occurrence, la métabolisation, le mode d'action et la toxicité des mycotoxines réglementées, ainsi que les premières réponses aux deux défis à relever.

Abstract

Human exposure to mycotoxins through our diet is a growing concern in term of both food safety and public health. These toxins, produced by moulds, are very prevalent in our food. Because of their very different chemical structure and mode of action, mycotoxins induce several health effects. At the European level, regulations based on their occurrence in food and/or their toxicity for humans and animals, have been established for seven mycotoxins: aflatoxin B1 (AFB1), deoxynivalenol (DON), fumonisin B1 (FB1), ochratoxin (OTA), patulin (PAT), zearalenone (ZEN) and ergot alkaloids (AEs). In addition to these "regulated" toxins, new secondary fungal metabolites, described as "modified forms" and "emerging" mycotoxins represent a challenge in term of research. Since our food can be contaminated by many substances, the study of mycotoxin mixtures or the association of mycotoxins with other food contaminants is another challenge for research. This review details the occurrence, metabolization, mode of action and toxicity of each of the regulated mycotoxins, as well as the first answers to both challenges for the coming years.

I. Introduction – Qu'est-ce qu'une mycotoxine ?

Les champignons filamenteux présentent un potentiel remarquable de production de métabolites secondaires. Ces composés sont fréquemment utilisés dans l'industrie pharmaceutique (la pénicilline, les statines...), mais certains de ces métabolites se révèlent toxiques pour l'Homme : les mycotoxines. Produites majoritairement par des moisissures des genres *Aspergillus*, *Fusarium* et *Penicillium* qui contaminent de multiples matières premières, les mycotoxines sont les contaminants naturels les plus fréquemment retrouvés dans l'alimentation. Ces toxines sont très résistantes aux différents procédés de fabrication et de transformation des aliments, y compris la cuisson. Par exemple, le déoxynivalénol est encore stable à 120°C, et n'est détruit qu'après un traitement à la chaleur de 210°C pendant 30 minutes. De ce fait, les mycotoxines se retrouvent dans nos assiettes. La stratégie de lutte contre les mycotoxines doit donc reposer sur la prévention de la contamination fongique, et s'appliquer à tous les stades de production des aliments (pré-récolte, matières premières, aliments transformés...) [1].

Cette revue présente les mycotoxines réglementées en Europe : l'aflatoxine B1 (AFB1), le déoxynivalénol (DON), la fumonisine B1 (FB1), l'ochratoxine (OTA), la patuline (PAT), la zéaralénone (ZEN) et les alcaloïdes de l'ergot (AEs). Nous traiterons ensuite des deux défis à relever dans les prochaines années que représentent les nouveaux métabolites produits par les moisissures (formes modifiées, mycotoxines émergentes...), mais aussi les effets des mélanges (mélanges de mycotoxines mais aussi mélanges entre les mycotoxines et d'autres contaminants alimentaires).

II. Toxicité des mycotoxines réglementées

Certaines mycotoxines présentent une forte occurrence dans les denrées alimentaires, ainsi qu'une toxicité aiguë ou chronique sur différents organes [2, 3]. De ce fait, la Commission Européenne a mis en place une réglementation visant à garantir une alimentation saine.

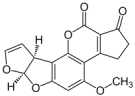
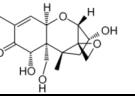
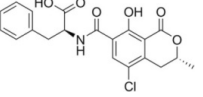
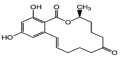
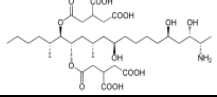
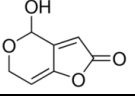
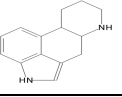
A. La fumonisine B1

Les fumonisines constituent une famille de mycotoxines de plus de 30 membres dont les plus répandues sont les fumonisines B1 et B2 (FB1 et FB2). Elles sont produites par des champignons des genres *Fusarium*, en particulier par ceux de la section *Liseola* comme *F. verticillioides* et *F. proliferatum*, qui contaminent principalement le maïs. Les fumonisines sont également produites par *Aspergillus niger* qui contamine le raisin (Tableau 1).

Dans l'Union Européenne (UE), la teneur maximale pour la somme FB1+FB2 est de 200 µg/kg pour les aliments transformés à base de maïs et les aliments destinés aux nourrissons et aux jeunes enfants. Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé les FB1 et FB2 dans le groupe 2B (« agent cancérogène possible ») [4]. Récemment, l'EFSA (European Food Safety Authority) a défini une dose journalière tolérable (DJT) de 2 µg/kg poids corporel/jour pour la somme FB1+FB2 [5]. En Europe, l'exposition moyenne à la FB1 et à la FB2 s'élèvent respectivement à 29 et 15,8 ng/kg poids corporel/j chez les adultes ainsi qu'à 44,6 et 30,4 ng/kg poids corporel/j chez les enfants [6].

Après ingestion, peu de FB1 est retrouvée dans le plasma et les tissus, ce qui indique une faible absorption de la mycotoxine (environ 4% de la dose ingérée) [7]. La FB2 est moins biodisponible que la FB1 et, proportionnellement, moins de FB2 est excrétée dans la bile. Chez des rats traités par gavage, la FB1 hydrolysée est excrétée dans l'urine. Alors que la FB1 est distribuée dans la plupart des tissus, le foie et les reins retiennent la majeure partie de la matière absorbée. De la FB1 non métabolisée est retrouvée dans les reins et le foie, comme l'indique la présence de sphinganine libre, un biomarqueur de la fumonisine [8, 9].

Tableau 1. Généralités sur les mycotoxines réglementées

Mycotoxine	Structure chimique	Champignons producteurs	Principales denrées contaminées	Principaux effets	Valeurs toxicologiques de référence (VTR) proposée par l'EFSA
Aflatoxine B1 (AFB1)		<i>Aspergillus</i> de la section <i>Flavi</i> , <i>Aspergillus parasiticus</i>	Arachides, noix, pistaches, autres fruits séchés Aliments pour bébés	Cancérogène pour l'Homme Génotoxique	Toxine cancérogène, pas de VTR (Schrenk et al 2020a)
Deoxynivalenol (DON)		<i>Fusarium graminearum</i> , <i>F. culmorum</i> , <i>F. cerealis</i>	Cereals and cereal products (maize, wheat...) Bread Pasta Breakfast cereals Baby food	Vomissement Anorexie Réduction de la croissance animale Altération des organes (foie, rate, ganglions mésentériques, tractus gastro-intestinal) Immunotoxicité	Pour le DON ses formes modifiées DARf ⁽¹⁾ 8 µg/kg poids corporel/jour DJT ⁽²⁾ 1 µg/kg poids corporel/jour (Knutsen et al 2017)
Ochratoxine A (OTA)		<i>Aspergillus</i> section <i>Circumdati</i> or section <i>Nigri</i> , <i>Penicillium verrucosum</i> , <i>P. nordicum</i>	Céréales, noix, fruits secs, cacao, café	Néphrotoxique (tumeurs rénales) Cancérogène chez les animaux et possiblement chez les humains	Toxine cancérogène, pas de VTR (Schrenk et al 202b)
Zearalenone (ZEN)		<i>F. graminearum</i> , <i>F. culmorum</i> , <i>F. equiseti</i> , <i>F. cerealis</i> , <i>F. verticillioides</i> , <i>F. incarnatum</i>	Blé, maïs, orge, avoine, seigle	Perturbateurs endocriniens (interaction avec les récepteurs des œstrogènes)	Pour la ZEN et ses formes modifiées DJT 0,25µg/kg poids corporel/jour (Steinkellner et al 2019)
Fumonisine B1 (FB1)		<i>Fusarium</i> section <i>Liseola</i> , <i>Fusarium verticillioides</i> , <i>F. proliferatum</i> , <i>Aspergillus niger</i>	Maïs (<i>Fusarium spp.</i>), raisin (<i>A. niger</i>)	Inhibition de la biosynthèse des sphingolipides Induction de l'apoptose dans le foie Tumorigénèse chez le rongeur carcinogénique chez l'Homme	Possiblement Pour la les fumonisines et leurs formes modifiées DJT 2 µg/kg poids corporel/jour (Knutsen et al 2018)
Patuline (PAT)		<i>Byssoschlamys spp.</i> , <i>Penicillium spp.</i> , <i>Aspergillus spp.</i>	Fruits et spécialement les pommes et leurs produits dérivés Ensilage	Ulcération gastrointestinale Immunotoxicité Neurotoxicité	DJTMP ⁽³⁾ 0,4µg/kg poids corporel/ jour
Alcaloïdes de l'ergot (EAs)		<i>Claviceps purpurea</i> , <i>C. fusiformis</i> , <i>C. africana</i> , <i>Neotyphodium spp.</i>	Seigle, blé, triticale, orge, millet, épeautre, maïs et avoine	Toxicité aiguë - convulsions, hémorragie utérine, avortement, neurotoxicité; toxicité chronique – vasoconstriction, ischémie et nécrose des extrémités (ergotisme)	DARf ⁽¹⁾ 1 µg/kg poids corporel/jour DJT ⁽²⁾ 0,6 µg/kg poids corporel/jour

⁽¹⁾DARf dose de référence aiguë, ⁽²⁾DJT dose journalière tolérable ⁽³⁾DJTMP dose journalière tolérable maximale provisoire

En raison de sa structure biochimique proche de la sphinganine et de la sphingosine, la FB1 entre en compétition avec les céramides synthèses impliquées dans la synthèse *de novo* des sphingolipides complexes. La perturbation du métabolisme des sphingolipides inhibe un certain nombre de processus cellulaires tels que la fonction de la membrane, la croissance, la différenciation, et induit des lésions cellulaires et l'apoptose [10, 11, 12]. Des études récentes chez des souris exposées à 10 mg.kg⁻¹ de poids corporel/jour montrent que la toxicité de cette mycotoxine implique également les récepteurs nucléaires tel que LXR α et β [13]. Les récepteurs LXR, également impliqués dans le métabolisme du cholestérol, interviennent dans la protection de cet organe contre la toxicité induite par la FB1.

Chez l'animal, plusieurs études décrivent des symptômes cliniques nombreux et variés comme des effets hépatotoxiques, néphrotoxiques, immunotoxiques et cancérogènes [14, 15, 16]. Certains de ces symptômes ont initialement été décrits comme étant spécifiques à une espèce animale comme, par exemple, les œdèmes pulmonaires et la dysfonction cardiaque chez le porc, ou les leucoencéphalopathies chez les chevaux [17]. Cependant, ces symptômes ont été par la suite décrits dans d'autres espèces animales [18].

Chez les humains, une corrélation entre la consommation de FB1 + FB2 et une incidence accrue du cancer de l'œsophage a été établie [19]. De ce fait, les FB1 et FB2 ont été classées dans le groupe 2B (« agent cancérogène possible pour l'Homme ») par le CIRC [4]. L'exposition aux fumonisines provoque également des anomalies du tube neural et des défauts de développement *in utero* chez la souris (pouvant être évités par un apport en acide folique). Des études épidémiologiques rapportent de fortes incidences d'anomalies du tube neural dans certaines régions du monde où une exposition importante aux fumonisines a été documentée comme le Guatemala, l'Afrique du Sud ou la Chine [20].

B. L'aflatoxine B1

L'aflatoxine B1 (AFB1) est le plus puissant cancérogène naturel. La famille des aflatoxines comprend outre l'AFB1, les AFB2, G1 et G2 auxquelles s'ajoutent les formes hydroxylées retrouvées dans le lait, les AFM1 et M2 [21]. Les aflatoxines sont produites par des champignons du genre *Aspergillus*, en particulier *A. flavus* et *A. parasiticus*, dans certaines conditions environnementales de température et d'humidité élevées, fréquemment associées aux climats tropicaux et subtropicaux. Par conséquent, une grande variété de produits agricoles, principalement le maïs, l'arachide, les pistaches et autres fruits à coque sont des sources potentielles d'exposition à cette toxine [22]. En outre, les simulations montrent que le changement climatique devrait augmenter l'occurrence de l'AFB1 dans des régions telle que l'Europe, considérées auparavant comme exemptes de risques [23, 24].

Dans l'UE, la dose maximale d'AFB1 varie entre 8 et 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pour les aliments destinés à la consommation des adultes (8 pour les arachides destinées à être soumises à un tri, et 2 pour les céréales). Pour les aliments destinés aux enfants en bas âge et aux nourrissons, la dose maximale est fixée 0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ [22]. La réglementation en termes de contaminants est toujours plus sévère pour les nourrissons car d'une part, la quantité d'aliment qu'ils ingèrent relativement à leur poids est plus élevée que les adultes, et d'autre part ils sont considérés comme une population fragile [22]. L'AFB1 est une molécule cancérogène et donc classée dans le groupe 1 (« agent cancérogène avéré ») par le CIRC [4]. Comme pour toute substance cancérogène, il n'y a pas de valeur toxicologique de référence. En Europe, l'exposition moyenne aux aflatoxines et notamment à l'AFB1 varie entre 0,22 et 0,49 ng/kg poids corporel/jour. Pour les populations européennes les plus exposées, elle est comprise entre 1,35 et 3,25 ng/kg poids corporel/jour.

L'AFB1 est principalement absorbée dans l'intestin grêle. Le taux maximal d'absorption est observé au niveau du duodénum et peut atteindre 90% chez les animaux monogastriques. Chez l'humain, la concentration plasmatique maximale d'AFB1 est observée

1h après une intoxication par voie orale, suggérant une absorption rapide et efficace de la toxine. Liée à l'albumine plasmatique, l'AFB1 atteint le foie par le système porte et est métabolisée par les cytochromes P450 (CYP1A2, 3A4) en AFB1 8,9-époxyde (AFBO). Suite à sa métabolisation par le CYP450 dans le foie, l'AFB1 est capable d'induire la génération et l'accumulation de ROS tels que le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), entraînant un stress oxydatif. Hautement réactive et instable, l'AFBO se lie facilement à l'ADN et aux protéines, entraînant la formation d'adduits [25]. L'AFB1 est également métabolisée à travers le système P450 en un certain nombre de produits d'hydroxylation moins toxiques tels que l'AFM1 [22]. De plus, l'AFBO peut se conjuguer avec le glutathion lors d'une réaction catalysée par la glutathion-S-transférase. L'AFBO conjuguée est excrétée dans la bile, favorisant ainsi la détoxification de l'AFB1 [26, 27]. L'AFB1 et ses métabolites formés sont caractérisés par un profil cinétique diphasique. Ils sont d'abord éliminés rapidement du plasma avec une première demi-vie égale à 2,7h. Un second schéma d'excrétion, plus long, lui succède avec une demi-vie terminale égale à 64,4h [22]. Après excrétion biliaire et passage entéro-hépatique, l'AFB1 et ses métabolites sont excrétés dans les urines et les fèces tandis que l'AFM1 est excrétée dans le lait [28, 29].

La cancérogénicité hépatique est la principale conséquence de l'exposition et de la métabolisation de l'AFB1. La formation d'adduits à l'ADN conduit à l'apparition de mutations au niveau de gènes tels que le gène p53 suppresseur de tumeurs, favorisant ainsi la prolifération des cellules anormales et l'apparition d'hépatocarcinome [30]. L'AFB1 peut également induire un stress oxydatif favorisant l'induction de lésions à l'ADN [31].

Une intoxication aigüe à l'AFB1 provoque de graves lésions hépatiques, des douleurs abdominales, des diarrhées, un ictère, une anorexie et potentiellement la mort. Par exemple, en 2004 et 2005, au Kenya, une intoxication aigüe à l'AFB1 a causé près de 150 décès [32]. L'exposition à des faibles doses d'aflatoxines sur une longue période (aflatoxicose chronique) induit chez l'Homme le développement d'hépatocarcinome [27], qui est fortement augmenté par la co-exposition au virus de l'hépatite B [22]. En outre, d'autres effets chroniques comme l'immunosuppression et la tératogénicité ont été décrits [33]. L'exposition fœtale et néonatale à l'AFB1 représente par ailleurs l'un des principaux facteurs de risque de retard de croissance et de baisse du taux de natalité [34]. Enfin, l'AFB1 favorise l'induction d'entéropathies, conduisant ainsi au rachitisme chez les enfants.

C. Le déoxynivalénol

Le déoxynivalénol (DON) fait partie de la famille des trichothécènes. Il est produit par des moisissures du genre *Fusarium* et en particulier par les espèces *F. graminearum* et *F. culmorum*. Le DON se retrouve principalement dans les céréales (blé, orge, maïs ...) et leurs produits dérivés (Tableau 1).

La Commission Européenne a limité la teneur en DON pour les céréales et les produits dérivés à 0,2 mg/kg pour l'alimentation infantile et 1,75 mg/kg pour l'alimentation destinée à la population générale. La DJT pour le DON et ses formes dérivées (3-Ac-DON, 15-Ac-DON et DON-3 glucoside) a été fixée par l'EFSA à 1 µg/kg de poids corporel/jour [35]. L'exposition au DON et à ses formes dérivées en Europe varie entre 0,2 µg/kg de poids corporel/jour chez les adultes et 2,9 µg/kg de poids corporel/jour chez les enfants. Chez les enfants la valeur d'exposition dépasse donc la DJT fixée par l'EFSA, montrant ainsi que l'exposition à cette toxine reste un problème de sécurité sanitaire des aliments pour cette partie de la population. Cela s'explique par leur forte consommation de nourriture à base de céréales et par un apport de nourriture journalier par kilogramme de poids corporel plus important [35]. Le CIRC a classé le DON dans le groupe 3 (« non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme »).

Le DON est absorbé dans la partie supérieure de l'intestin. Le taux d'absorption du DON au niveau du jéjunum varie entre 52.7 et 100% [6]. Le DON est détectable dans le plasma 30 minutes après intoxication par voie orale, suggérant une absorption rapide de la toxine à travers

la barrière intestinale de l'intestin proximal [36, 37]. Le métabolisme du DON est réalisé selon deux voies différentes : la biotransformation tissulaire via un passage entéro-hépatique, et par le microbiote intestinal [38]. La voie principale de métabolisation du DON au niveau tissulaire est la glucuronidation. Après absorption au niveau de la muqueuse intestinale, le DON est métabolisé en DON-(3-8-15)-glucuronide qui a une toxicité réduite [39, 40]. La de-époxydation du DON par le microbiote a lieu dans la partie inférieure du tractus digestif (le colon) et conduit à une forme détoxifiée : le de-époxy-déoxynivalenol ou DOM-1 [41]. Chez l'Homme, une interaction possible entre le DON et l'albumine sérique augmenterait sa demi-vie [42]. Après excrétion biliaire, le passage entéro-hépatique et la biotransformation dans le tractus digestif, le DON et ses métabolites sont excrétés dans les urines et les fèces.

L'hydro-solubilité du DON ainsi que son faible poids moléculaire lui permettent de traverser les membranes pour pénétrer dans les cellules, dans lesquelles il cible la sous-unité 60S des ribosomes [43]. La fixation du DON au niveau du centre peptidyl transférase du ribosome induit un « stress ribotoxique » et génère une cascade de phosphorylations débouchant sur l'activation des *mitogen activated protein kinase* (MAPK) [44] impliquées dans de nombreux processus cellulaires. Par exemple, les MAPK sont directement responsables de la réponse inflammatoire associée à l'exposition au DON ; elles sont aussi impliquées dans les phénomènes apoptotiques induits par cette toxine [45, 46]. Outre l'activation des MAPK, la fixation du DON au niveau du ribosome génère l'arrêt de la synthèse protéique et un effet pro-oxydant marqué par une accumulation d'espèces réactives de l'oxygène [47]. L'accumulation de ROS induite par le DON provoque la déstabilisation des membranes cellulaires, ou encore l'altération de l'ADN et des protéines, et peut mener à l'apoptose [48].

L'intoxication aigüe au DON provoque des vomissements, d'où son appellation « vomitoxine ». A des doses plus faibles, elle induit une anorexie [35]. Ces effets résultent d'une action directe sur le cerveau avec l'activation des facteurs anorexigènes (POMC et CART) et d'une action indirecte sur le tractus gastro-intestinal via les cellules entéroendocrines et la sécrétion de plusieurs hormones intestinales telles que la cholécystokinine, le peptide YY, le glucagon-like peptide 1, le peptide inhibiteur gastrique et la 5-hydroxytryptamine [49].

Dans plusieurs pays (Inde, Chine Japon...), l'ingestion de DON a provoqué des mycotoxicoses aigües chez l'Homme, caractérisées par des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales ou encore des diarrhées [50, 51]. En 2019, un cas d'intoxication aigüe au DON a été décrit dans une école primaire en Chine. La présence de 16 mycotoxines dans l'alimentation des enfants a été détectée ainsi que des doses de DON pouvant atteindre 6,86 mg/kg d'aliment, dose bien supérieure à la limite autorisée [52].

L'exposition au DON est responsable d'effets délétères dans l'intestin avec l'observation de lésions microscopiques, une diminution du nombre et de la taille des villosités et un défaut de la fonction de barrière dans l'intestin grêle [53, 54]. Ces phénomènes s'accompagnent souvent de la perte de l'expression des protéines des jonctions serrées ainsi qu'une exacerbation de l'apoptose dans le tissu intestinal [55, 56]. Récemment, nous avons établi un lien entre l'exposition à ce contaminant et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Dans un modèle rongeur de colite induite chimiquement, nous avons montré que l'exposition alimentaire au DON induisait une apparition plus rapide des symptômes et exacerbait les signes cliniques (diarrhées, présence de sang dans les selles, perte de poids) [46].

L'étude de l'exposition chronique au DON sur le système immunitaire a surtout été faite grâce à l'utilisation de modèles animaux. Le DON augmente la réponse pro-inflammatoire à la fois dans les cellules épithéliales intestinales et dans les cellules immunitaires. Au niveau intestinal, le DON exacerbe l'inflammation en induisant la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-8 après l'activation des MAPK et de la PKR [57]. Dans la circulation systémique, le DON augmente la sécrétion d'immunoglobulines et module la réponse immunitaire [58, 59, 60].

D. L'ochratoxine A

L'ochratoxine A (OTA) est la mycotoxine la plus répandue de la famille des ochratoxines. Elle a été identifiée en 1965 comme un métabolite secondaire d'*Aspergillus ochraeus*, puis plus tard, d'autres *Aspergillus* des sections *circumdati* et *nigri* ainsi que *Penicillium verrucosum* et *P. nordicum* [61]. Des dérivés de l'OTA (OTB, OT α et OTC) peuvent être également produits par les moisissures mais de façon minoritaire.

Les principaux aliments contribuant à l'exposition chronique à l'OTA sont les céréales et leurs produits dérivés, les conserves de viande, les fromages, les raisins, le café, le cacao et leurs sous-produits (Tableau 1). En Europe, l'exposition moyenne à l'OTA varie entre 0,64 et 17,79 ng/kg poids corporel/jour. Pour les populations les plus exposées, elle est comprise entre 2,4 et 51,69 ng/kg poids corporel/jour. La Commission Européenne a fixé des niveaux maximums pour l'OTA de 10 μ g/kg dans les denrées alimentaires telles que les céréales, les fruits secs ou encore les noix. Sur la base de preuves obtenues chez l'animal, l'OTA est classée dans le groupe 2B (« possiblement cancérigène pour l'Homme »). Cependant, de nouvelles données suggèrent que cette mycotoxine peut être génotoxique et endommager directement l'ADN, et être cancérigène pour le rein. L'EFSA n'a donc établi aucune valeur toxicologique de référence pour cette toxine [62].

L'OTA est principalement absorbée dans l'intestin grêle. Le taux maximal d'absorption (85% chez l'Homme) est observé au niveau du jéjunum [63]. L'OTA se lie à l'albumine plasmatique rendant son excrétion difficile. Sa demi-vie est d'environ 35 jours [64]. L'OTA est métabolisée notamment en OT α par les carboxypeptidases de la microflore intestinale. Après excrétion biliaire et passage entéro-hépatique, l'OTA et ses métabolites sont excrétés dans les urines et les fèces.

L'OTA a une structure similaire avec la phénylalanine et entre en compétition avec celle-ci pour les sites de liaison enzymatiques qui l'utilisent comme substrat. Elle inhibe la phénylalaninyl-ARNt synthétase avec pour conséquence une diminution de la synthèse des protéines. L'OTA inhibe aussi la respiration mitochondriale, induisant une déplétion d'ATP cellulaire, une perturbation de l'homéostasie du calcium, une peroxydation des lipides et des dommages oxydatifs des macromolécules [65]. Même si le(s) mode(s) d'action expliquant sa cancérogénicité sont toujours en débat [61], les études chez l'animal montrent que l'OTA est principalement néphrotoxique et cancérigène [66]. La question critique de la génotoxicité de l'OTA est controversée. Certains résultats suggèrent qu'elle cause des dommages à l'ADN indirectement via le stress oxydatif. Cependant, aucune preuve de dommages oxydatifs sur l'ADN ou de peroxydation des lipides n'a été mise en évidence. Le mode d'action qui explique cette cancérogénicité n'est donc pas complètement démontré, en particulier le mode de formation des adduits à l'ADN [62]. L'exposition des porcs et poulets à l'OTA entraîne une néphropathie. Chez l'Homme, il a été suggéré que l'OTA était impliquée dans la néphropathie endémique des Balkans, mais des données récentes indiquent que cette pathologie serait plutôt due à l'acide aristolochique [67]. De même, l'implication de l'OTA dans la néphropathie interstitielle chronique observée en Afrique du Nord demande à être confirmée [68, 61].

E. La zéaralénone

La zéaralénone (ZEN) est synthétisée par certains champignons du genre *Fusarium* qui contaminent fréquemment les cultures telles que le maïs, l'orge, le blé, l'avoine et le seigle, en particulier dans les régions tempérées [69]. La ZEN peut être biotransformée en de nombreuses formes modifiées (voir paragraphe III. A. 1.) avec des toxicités variables.

Les niveaux maximaux tolérés de ZEN dans les aliments destinés à la consommation humaine sont fixés à 20 μ g/kg dans les aliments pour bébés et nourrissons, à 100 μ g/kg dans les snacks à base de maïs et les céréales pour petit déjeuner, et à 75 μ g/kg dans les céréales

autres que le maïs. Les principaux aliments contribuant à l'exposition chronique à la ZEN sont les céréales et leurs produits dérivés, le chocolat et certains fruits (Tableau 1). En Europe, l'exposition moyenne à la ZEN varie entre 5,9 et 25,50 ng/kg poids corporel/jour. Pour les populations les plus exposées (les nourrissons et jeunes enfants), elle est comprise entre 11,5 et 46,2 ng/kg poids corporel/jour [70]. La dose journalière tolérable établie par l'EFSA pour la ZEN et ses formes modifiées est de 0,25 µg/kg poids corporel/jour. Cette toxine est classée dans le groupe 3 (« non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme ») par le CIRC.

La ZEN est surtout absorbée dans l'intestin proximal (61 – 85%) où elle est rapidement métabolisée [6]. Comme déjà mentionné, la ZEN peut être transformée en une famille relativement complexe de métabolites qui partagent le même mode d'action, et dont certaines sont jusqu'à 60 fois plus puissantes que la molécule mère [71]. En raison de la similarité structurelle entre la ZEN et l'hormone 17-β-estradiol (E2), la ZEN est capable de se lier aux récepteurs d'œstrogènes, exerçant un effet hyperœstrogénique et de perturbation endocrinienne [72]. Cependant, à des concentrations élevées, la toxicité de la ZEN est indépendante de la signalisation des œstrogènes et induit un stress oxydatif élevé qui conduit à un effet cytotoxique [73]. La ZEN a donc une toxicité pléiotropique qui dépend de l'organe cible (réagissant ou non aux œstrogènes) et des conditions d'exposition (faible ou forte dose) [74]. L'effet toxique de la ZEN a beaucoup été étudié, en utilisant le porc comme modèle en raison de sa sensibilité et des mécanismes de réponses similaires à l'Homme [75]. La sensibilité du porc à la ZEN s'explique par sa capacité à convertir la ZEN en α-zéaralénol, plus actif sur le plan œstrogénique [76]. Les effets toxiques de la ZEN sur le système reproducteur sont bien connus et comprennent la stérilité, les dysfonctionnements hormonaux et l'hyperplasie du tractus reproducteur chez les animaux d'élevage et de laboratoire [69]. Chez l'Homme, l'exposition à la ZEN a été associée à l'hyperplasie de l'endomètre, tandis que le métabolite ZEN α-zéaralénol pourrait être capable de favoriser le développement du cancer du sein. La ZEN est également toxique pour d'autres organes, tels que le foie, les cellules immunitaires et l'intestin [77, 78, 79].

F. La patuline

La patuline (PAT) est principalement produite par *Penicillium expansum*, mais peut également être synthétisée par *P. crustosum*, *P. patulum* et *Aspergillus clavatus*. Les pommes et les produits à base de pomme constituent les sources principales de contamination de l'alimentation humaine par la PAT, mais d'autres denrées peuvent également être contaminées par cette mycotoxine (Tableau 1). L'exposition à la PAT peut fortement varier en fonction de la quantité d'aliment à risque consommé par l'Homme et notamment par les jeunes enfants. En effet, l'exposition moyenne à la PAT varie entre 0,63 et 21,2 ng/kg poids corporel/jour chez l'adulte et entre 1,21 et 39,3 ng/kg poids corporel/jour chez l'enfant [70]. Du fait de l'exposition plus importante des nourrissons et jeunes enfants à des denrées potentiellement contaminées par la PAT (compote, jus de fruits, ...), les teneurs maximales de PAT autorisées sont de 50 µg/kg de jus de fruit ou de nectar pour les adultes et de 10µg/kg pour les produits destinés aux très jeunes populations (nourrissons et enfants). Fondée sur une dose sans effet de 43µg/kg poids corporel/jour, une DJT de 0.4µg/kg poids corporel/jour a été établie [80]. La PAT est classée dans le groupe 3 (« non classifiable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme ») du CIRC.

Des études chez l'animal ont montré qu'environ 50% de la PAT était principalement absorbée au niveau de l'estomac et se retrouvait rapidement dans la circulation sanguine. Après ingestion, la majeure partie de la PAT est éliminée par conjugaison avec le glutathion intracellulaire. La PAT est retrouvée dans les fèces et est métabolisée soit au niveau du foie soit dans les reins, et se retrouve dans la circulation sanguine avant d'être excrétée dans les urines [81].

En raison de ses propriétés inhibitrices sur la croissance des bactéries Gram positives et Gram négatives, elle a été utilisée en médecine thérapeutique vétérinaire et humaine comme

antibiotique. Cependant, du fait de sa toxicité pour l'Homme et les animaux, son utilisation comme tel a été suspendue [82]. Le mécanisme principal associé à la toxicité de la PAT implique la formation de composés covalents contenant des composés sulfhydriles tels que le glutathion. La réduction du glutathion induit la production d'espèces réactives d'oxygène (ROS) dans les cellules. Des niveaux excessifs de ROS perturbent non seulement l'équilibre dynamique entre les processus pro- et anti-oxydatifs, mais aussi l'état physiologique normal de la cellule. La PAT induit ainsi l'apoptose via le stress oxydatif. L'exposition à la PAT diminue la viabilité cellulaire dans différentes lignées cellulaires humaines (Caco-2, HCT116, HEK293...) et est associée à une nécrose dans ces cellules [83, 84]. Une toxicité aigüe est observée suite à l'ingestion de doses élevées avec notamment des atteintes rénales et pulmonaires (congestion), des ulcérations, convulsions, œdèmes et une altération du tractus gastro-intestinal avec l'apparition d'inflammation et des vomissements [85]. L'ingestion de PAT conduit à des désordres intestinaux notamment chez les enfants chez lesquels des épidémies de diarrhées ont été attribuées à la consommation de fruits contaminés [86].

G. L'alcaloïde de l'ergot

L'ergotisme, due aux alcaloïdes de l'ergot (AEs), est la mycotoxicose la plus anciennement connue en France. Les AEs ont été utilisés en médecine chinoise pendant plus de 500 ans. Ils ont également provoqué de nombreux cas d'intoxication au Moyen Âge [87]. L'ergotisme se manifestait en deux formes, une gangreneuse nommée « feu de Saint-Antoine », « feu sacré » ou « mal des ardents » [88], et une convulsive, appelée « mal de Saint-André » [88]. La dernière épidémie d'ergotisme en France aurait eu lieu à Pont Saint Esprit vers les années 1950 [86]. Les AEs sont produits principalement par des moisissures du genre *Claviceps*. Le mycélium du *Claviceps* forme une masse noire (sclérote) qui ressemble à l'ergot du coq, d'où son nom. Ces sclérotés sont riches en AEs. Plus de 50 AEs ont été identifiés, et la plupart présente une structure ergoline tétracyclique (Tableau 1). Les formes les plus représentées sont l'ergométrine, l'ergotamine, l'ergosine, l'ergocristine, l' α -ergocryptine et l'ergocornine [89].

Les AEs ont été détectés dans les aliments à base des céréales, les farines de seigle et de blé, ou encore le pain. Des concentrations jusqu'à 3280 $\mu\text{g}/\text{kg}$ d'aliment ont été retrouvées. L'exposition chez l'Homme peut varier entre 0,02 et 0,98 $\mu\text{g}/\text{kg}$ poids corporel/j. Les enfants jusqu'à 10 ans sont 2 à 3 fois plus exposés que les adultes [90]. A l'heure actuelle, la réglementation pour l'alimentation humaine concerne seulement la quantité de sclérotés (maximum 0,5 g/Kg pour les céréales butes), et non les AEs proprement dits.

La toxicité des AEs est due à leur similarité structurelle avec la dopamine, la noradrénaline, l'adrénaline et la sérotonine, leur permettant ainsi de se lier aux récepteurs des amines et d'agir à la fois comme agonistes et antagonistes [91]. Plus récemment, il a été montré que les ergochromes (pigments jaunes biphenyl également présents dans les sclérotés) sont également toxiques. Leur toxicité, évaluée sur des lignées cellulaires humaines, est cependant moindre que celle des AEs [92]. L'intoxication par les AEs provoque des désordres cardiovasculaires, la vasoconstriction, la gangrène, des perturbations de la reproduction, des accouchements prématurés, l'agalactie ou des altérations neurotoxiques (anorexie, vertige et convulsions).

III. Les challenges pour la recherche dans le domaine des mycotoxines

Malgré le fait que certains mécanismes d'action restent à élucider, la toxicité des mycotoxines réglementées est relativement bien documentée. En revanche, de "nouvelles" mycotoxines ont récemment été mise en lumière (formes modifiées, mycotoxines émergentes...). Elles sont encore très mal connues et représentent un vrai challenge pour la recherche. L'étude des mélanges, à la fois ceux entre mycotoxines mais aussi ceux entre les

mycotoxines et d'autres contaminants alimentaires représente un autre challenge pour la recherche en toxicologie et en santé humaine.

A. Les autres mycotoxines

Outre les mycotoxines réglementées, on retrouve dans l'alimentation d'autres mycotoxines, telles que des formes chimiquement modifiées, ou des mycotoxines dites « émergentes ». Ces formes sont à présent détectables grâce aux avancées dans les méthodes analytiques. En effet, l'utilisation de techniques telles que la chromatographie liquide haute performance et la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS) permettent une détection et une quantification plus sensible et plus large des mycotoxines.

1. Les formes modifiées

De nombreuses modifications des formes "natives" des mycotoxines ont été décrites [93, 94]. Ces formes modifiées peuvent être issues d'une association à des matrices (liaison covalente avec l'amidon par exemple) ou de transformations biologiques ou chimiques (oxydation, réduction, hydrolyse ou conjugaison). Les transformations biologiques se font au sein de la plante, du champignon ou de l'animal/Homme et permettent la métabolisation et l'élimination de la toxine. Les transformations chimiques font suite à des procédés de nettoyage ou à des procédés industriels de transformation des céréales [95] (Figure 1). Le challenge actuel est de connaître la toxicité de ces formes modifiées. En effet, certaines formes modifiées peuvent être plus toxiques que la forme native, comme c'est le cas pour la ZEN dont certaines formes modifiées ont un fort pouvoir oestrogénique (figure 2).

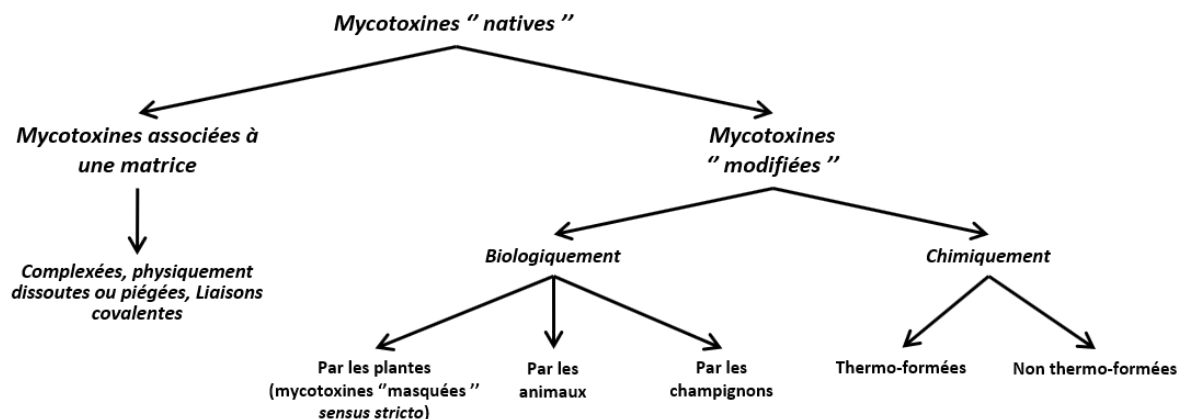


Figure 1 : Nomenclature des différentes formes de mycotoxines modifiées (adaptée de Pierron et al., 2016a [127] ; Rychlik et al., 2014 [94]).

D'autres mycotoxines modifiées sont cependant moins toxiques que les formes natives [39]. C'est le cas par exemple lors de biotransformation bactériennes conduisant à la formation de deepoxy-DON (ou DOM-1), d'épi-DON ou d'OTA α [97, 98]. Cette stratégie de détoxification est d'ailleurs utilisée en alimentation animale.

Les formes glycosylées et sulfatées produites par les plantes sont généralement moins toxiques que les formes parentes. C'est par exemple le cas du DON-glucoside, des T2/HT2-glucoside ou de la ZEN glucoside ou sulfatée [99, 100, 79]. Cependant, ces formes modifiées peuvent être hydrolysées pendant la digestion avec un relargage de la molécule native plus toxique [101, 102, 103]. La re-transformation de ces molécules en leur forme native engendre donc un risque de sous-estimation de la concentration réellement ingérée [93].

Il est donc important d'avoir à la fois des données sur l'occurrence et sur le métabolisme de chaque forme modifiée des mycotoxines, afin de pouvoir estimer leur impact sur la santé humaine ou animale.

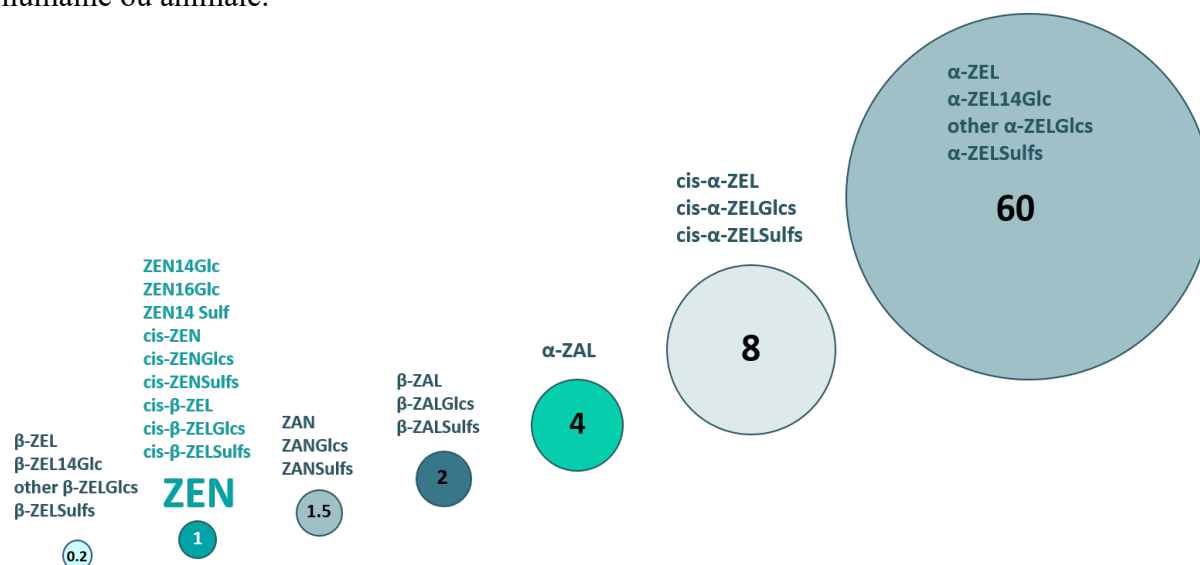


Figure 2 : Estimation du potentiel oestrogénique de la zéaralénone ZEN et de ses formes modifiées.

2. Les mycotoxines émergentes

Outre les mycotoxines réglementées décrites au début de cette revue, de nombreux autres métabolites secondaires sont produits par les moisissures. De « nouvelles » mycotoxines appelées « mycotoxines émergentes » ne sont pas réglementées, ni détectées en routine. Elles existent depuis toujours et suscitent aujourd'hui un intérêt croissant. Parmi elles, les plus fréquentes sont les enniatines (ENN), la beauvéricine (BEA), l'aurofusarine (AFN) et la culmorine, la butenolide, l'acide fusarique, la moniliformine, la fusaproliférine et l'émodine (EMO). Elles sont produites par des champignons du genre *Fusarium*, exception faite de l'EMO qui est produite par des espèces d'*Aspergillus* [104].

Les données d'occurrence de ces toxines sont encore limitées mais les premières études suggèrent qu'on les retrouve fréquemment. Par exemple, sur la période 2010-2014, les ENN et la BEA ont respectivement été détectées en Europe dans 63 % et 80 % des aliments et dans 24 % et 46 % des céréales non transformées [105].

Des récentes études sur la toxicité de ces nouveaux métabolites mettant en lumière des activités antimicrobiennes pour l'ENN, une augmentation de l'apoptose et de la fragmentation de l'ADN pour la BEA, des effets cytotoxiques pour la fusaproliférine ou encore un défaut de la fonction de barrière sur des cellules intestinales porcines pour l'AFN [106, 107, 108]. Plus d'efforts doivent être déployés dans les prochaines années pour mieux comprendre cette nouvelle classe de métabolites présents dans l'alimentation.

B. Les mélanges

La toxicité des mycotoxines, comme celle des autres contaminants, a le plus souvent été étudiée de manière individuelle [60, 109]. Si cette approche est utile pour connaître le profil toxicologique d'un élément isolé et déterminer des seuils de toxicité à des fins de réglementation, elle ne permet pas en revanche d'apprécier les dangers et les risques associés à des cocktails de contaminants. Cette situation nous a conduit ainsi que d'autres équipes à étudier la toxicité des mélanges et à déterminer comment les contaminants interagissent entre eux. En effet, la toxicité des mélanges de contaminants alimentaires ne peut être simplement déterminée à partir de leurs toxicités individuelles.

1. Les mélanges de mycotoxines

En Europe, 75 à 100 % des échantillons alimentaires sont contaminés par plusieurs mycotoxines à la fois [1]. Par conséquent, les humains et les animaux sont généralement exposés à plusieurs mycotoxines [110, 111]. Ceci s'explique par le fait que les moisissures toxigènes sécrètent en général plusieurs mycotoxines en même temps, et que plusieurs moisissures peuvent contaminer de façon simultanée ou séquentielle un même substrat alimentaire. Enfin nos repas sont composés de plusieurs matières premières, chacune pouvant être contaminée par différentes toxines.

L'exposition simultanée à plusieurs mycotoxines peut aboutir à des effets toxiques combinés de type additif, antagoniste ou synergique [112]. Le seuil d'apparition d'effets toxiques peut être franchi pour un mélange de mycotoxines alors que chacune des toxines est à des doses inférieures à son seuil de toxicité [113].

Comme pour d'autres contaminants, les principaux écueils à l'étude de la toxicité combinée des mycotoxines sont d'ordre méthodologique. En effet, détecter une interaction toxico-dynamique et la caractériser, nécessite d'abord de prédire de façon théorique une toxicité additive de référence, et ensuite de comparer la toxicité combinée observée à la toxicité additive prédite. La toxicité combinée du mélange est dite synergique si elle est plus marquée que la prédiction théorique d'additivité, et elle est dite antagoniste dans le cas contraire [110].

À l'aide de modèles mathématiques initialement développés pour analyser les interactions médicamenteuses, nous avons observé que les mélanges binaires et ternaires de toxines de *Fusarium* exerçaient des effets synergiques. Cette synergie a été observée sur plusieurs paramètres (cytotoxicité et sur réponse inflammatoire) en utilisant différents modèles (cellules épithéliales intestinales humaines et porcines, explants d'intestin, anses intestinales). La synergie est surtout observable à faibles concentrations. A des concentrations plus élevées, les combinaisons de mycotoxines montrent des effets additifs ou antagonistes [110, 114, 115]. Des synergies induites par des combinaisons binaires de toxines de *Fusarium* à faibles doses ont également été montrées par d'autres groupes pour l'hépatotoxicité et leur effet sur l'expression des enzymes de biotransformation, en utilisant une lignée d'hépatocytes humains [116].

Outre l'analyse des interactions entre mycotoxines réglementées, il est important d'analyser également les interactions entre les mycotoxines réglementées et les mycotoxines émergentes. Dans ce cadre-là, nous pouvons citer l'exemple de l'interaction entre le DON et les dix mycotoxines émergentes les plus représentées. En mesurant la viabilité cellulaire dans une lignée intestinale porcine (IPEC-1), les auteurs montrent que la toxicité combinée de tous leurs mélanges est similaire à celle du DON seul. Il semble donc que la co-occurrence des mycotoxines émergentes testées avec le DON n'exacerbe pas la toxicité de cette mycotoxine seule chez le porc [111]. En revanche, une inhibition synergique de la différenciation des monocytes en macrophages, et une activité œstrogénique combinée de type synergique ont été identifiées pour la ZEN et la mycotoxine émergente alternariol, en utilisant des cellules de lignées humaines [117, 118]. Ces résultats révèlent la complexité des interactions et démontrent que de faibles doses de mycotoxines peuvent montrer des effets synergiques. Ceci est d'un intérêt majeur puisque cette situation de faibles doses correspond aux conditions d'exposition les plus fréquentes des consommateurs. Actuellement, les évaluations des risques réalisées par les agences nationales et internationales commencent à prendre en compte les expositions multiples, mais uniquement par un effet additif avec éventuellement des facteurs de potentialisation [22, 36, 72]. Le challenge est maintenant de prendre en compte les synergies.

2. Les mélanges entre les mycotoxines et les autres contaminants alimentaires

Comme déjà évoqué, la multi-contamination des denrées alimentaires est la règle et non l'exception. L'Homme n'étant pas seulement exposé aux mycotoxines, il est important d'analyser plus globalement l'« exposome », terme qui englobe à la fois les expositions provenant de sources externes (contaminants alimentaires, aériens...) et internes (inflammation, infections et microbiote) [119]. De nombreux contaminants tels que les pesticides, les métaux lourds, des toxines... peuvent être présents dans notre alimentation mais la toxicité de ces mélanges commence seulement à être étudiée.

Du fait de leur utilisation, les pesticides se retrouvent fréquemment dans notre alimentation et peuvent donc se retrouver en interaction avec les toxines fongiques [109]. Une étude a montré que 62% des échantillons d'un vin rouge provenant d'Espagne contenaient de l'AFB2 et du metalaxyl, un fongicide [120]. La ZEN a également été détectée en mélange avec des fongicides, des insecticides, ou des herbicides dans l'alimentation à destination des animaux [121].

Peu d'études ont cherché à connaître les effets de ces mélanges. Il a par exemple été démontré que le mélange ZEN et dichlorodiphényltrichloroéthane (DTT), un insecticide, augmente la production de testostérone par les cellules de Leydig. Ceci suggère que la co-exposition ZEN-DTT pourrait exacerber les effets néfastes sur la reproduction [122]. De même, chez la souris, une étude indique que l'hépatotoxicité induite par la PAT est significativement augmentée lorsqu'elle est en mélange avec du chlorpyrifos [123].

Les mycotoxines peuvent également se retrouver associées à des métaux lourds, des polluants environnementaux naturels mais également issus d'activités agricoles ou industrielles. Dans ce cadre, nous avons étudié l'association entre l'OTA et le cadmium, et montré que l'interaction entre ces deux contaminants dépend du type cellulaire étudié [124]. Au niveau intestinal, les résultats obtenus sur des cellules épithéliales intestinales humaines et sur des rongeurs montrent que, sur la fonction de barrière intestinale, les effets obtenus avec une co-contamination sont similaires aux effets de chaque contaminant pris individuellement [125].

Comme déjà évoqué, la néphropathie endémique des Balkans a d'abord été associée à l'exposition à l'OTA, mais des études récentes montrent que son étiologie serait plutôt due que l'exposition chronique à une toxine de plante, l'acide aristologique [63]. Une étude chez le rongeur a par ailleurs démontré que l'OTA exacerbe la formation d'adduits à l'ADN causés par l'acide aristologique dans les reins, suggérant que ce mélange peut également favoriser l'apparition de cancers [126].

Comme le montrent les exemples précédents, les études réalisées peuvent se grouper en deux grandes stratégies: certains de ces mélanges sont étudiés pour leur co-occurrence, tandis que d'autres mélanges sont étudiés car les composants ont la même cible. L'étude des interactions entre mycotoxines et autres contaminants alimentaires n'en est qu'à ses prémices. Le défi est d'étudier de manière plus systématique les mélanges auxquels nous sommes exposés et de caractériser les risques afférents. Dans le futur, une meilleure connaissance de la présence et de la toxicité des mélanges présents dans les aliments sera une condition préalable pour l'évaluation globale des risques pour la santé.

IV. Conclusion générale

Parmi les contaminants alimentaires auxquels l'Homme est exposé tout au long de sa vie, les mycotoxines sont les plus abondants. Ces toxines représentent donc un problème majeur à la fois en termes de sécurité sanitaire des aliments mais également en termes de santé publique [1]. Au niveau européen, 7 toxines sont réglementées en considérant à la fois leur toxicité et leur occurrence dans les aliments. Les données européennes et françaises montrent que

l'exposition de certaines catégories de la population et en particulier les enfants, conduit à un dépassement des valeurs toxicologiques de références [70].

Si la toxicité des mycotoxines réglementées est relativement bien connue, la famille de ces toxines ne cesse d'augmenter avec la découverte régulière de nouveaux métabolites secondaires fongiques, comme les « formes modifiées » et les mycotoxines dites « émergentes ». L'étude et la caractérisation des effets de ces nouveaux métabolites sur la santé humaine présente un premier défi dans les prochaines années, d'autant plus qu'aucune réglementation ou recommandation n'existe pour ces toxines. De plus, comme nous sommes exposés via notre alimentation à de nombreux contaminants d'origine diverse, l'étude des mélanges de mycotoxines ou de mycotoxines associées à d'autres contaminants constitue un deuxième défi pour la recherche. En effet, un manque cruel de données toxicologiques dans ce domaine reste à combler afin de réviser la réglementation en prenant en compte les mélanges et non les effets des contaminants seuls. Enfin, dans cette revue, nous avons peu abordé les questions de l'évolution de nos habitudes alimentaires sur notre exposition aux mycotoxines ni celle du changement climatique sur la prévalence de ces toxines. En effet les nouveaux régimes alimentaires (bio, végétarien, végétalien, ...) ainsi que les techniques de production des aliments (transformation...) modifient le contenu de notre assiette, et ceci peut avoir une incidence sur notre exposition alimentaire aux mycotoxines. Par ailleurs, sachant que la température et l'humidité constituent des paramètres importants pour la croissance des champignons et la production des mycotoxines, on s'attend à ce que le changement climatique ait une incidence sur la contamination des denrées par des mycotoxines.

REFERENCES

- [1] Eskola, M., Kos, G., Elliott, C. T., Hajšlová, J., Mayar, S., & Krska, R. (2020). Worldwide contamination of food-crops with mycotoxins: Validity of the widely cited “FAO estimate” of 25. *Crit Rev Food Sci Nutr*, *60*, 2773–2789. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1658570>
- [2] Oswald, I., P. and Coméra, C. (1998). Immunotoxicity of mycotoxins. *Rev Méd Vét*, *149*, 585-590. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02692660>
- [3] Bennett, J., W. and Klich, M. (2003) Mycotoxins. *Clin Microb Rev*, *16*, 497-516. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.3.497-516.2003>
- [4] Claeys, L., Romano, C., De Ruyck, K., Wilson, H., Fervers, B., Korenjak, M., Zavadil, J., Gunter, M. J., De Saeger, S., De Boevre, M., & Huybrechts, I. (2020). Mycotoxin exposure and human cancer risk: A systematic review of epidemiological studies. *Comprehensive Rev Food Sci Food Saf*, *19*, 1449–1464. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12567>
- [5] Knutsen, H. K., Barregård, L., Bignami, M., Brüschweiler, B., Ceccatelli, S., Cottrill, B., Dinovi, M., Edler, L., ... Alexander, J. (2018). Appropriateness to set a group health-based guidance value for fumonisins and their modified forms. *EFSA J*, *16*, 5172 <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5172>
- [6] Schelstraete, W., Devreese, M., & Croubels, S. (2020). Comparative toxicokinetics of Fusarium mycotoxins in pigs and humans. *Food Chem Toxicol*, *137*, 111140. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111140>
- [7] Prelusky, D. B., Trenholm, H. L., & Savard, M. E. (1994). Pharmacokinetic fate of 14C-labelled fumonisin B1 in swine. *Nat Toxins*, *2*, 73–80. <https://doi.org/10.1002/nt.2620020205>
- [8] Enongene, E. N., Sharma, R. P., Bhandari, N., Voss, K. A., & Riley, R. T. (2000). Disruption of sphingolipid metabolism in small intestines, liver and kidney of mice dosed subcutaneously with fumonisin B(1). *Food Chem Toxicol*, *38*, 793–799. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(00\)00065-x](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(00)00065-x)
- [9] Martinez-Larranaga, M. R., Anadon, A., Diaz, M. J., Fernandez-Cruz, M. L., Martinez, M. A., Frejo, M. T., Martinez, M., Fernandez, R., Anton, R. M., Morales, M. E., & Tafur, M. (1999). Toxicokinetics and oral bioavailability of fumonisin B1. *Vet Hum Toxicol*, *41*, 357–362.
- [10] Bouhet, S, Hourcade, E., Loiseau, N., Fikry, A., Martinez, S., Roselli, M., Galtier, P., Mengheri, E., & Oswald, I. P. (2004). The mycotoxin fumonisin B1 alters the proliferation and the barrier function of porcine intestinal epithelial cells. *Toxicol Sci*, *77*, 165–171. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfh006>
- [11] Riley, R. T., & Merrill, A. H. J. (2019). Ceramide synthase inhibition by fumonisins: a perfect storm of perturbed sphingolipid metabolism, signaling, and disease. *J Lip Res*, *60*, 1183–1189. <https://doi.org/10.1194/jlr.S093815>
- [12] Terciolo, C., Bracarense, A. P., Souto, P. C. M. C., Cossalter, A. M., Dopavogui, L., Loiseau, N., Oliveira, C. A. F., Pinton, P., & Oswald, I. P. (2019). Fumonisin at doses below EU regulatory limits induce histological alterations in piglets. *Toxins*, *11*, 548. <https://doi.org/10.3390/toxins11090548>
- [13] Régnier, M., Gourbeyre, P., Pinton, P., Napper, S., Laffite, J., Cossalter, A.-M., Bailly, J.-D., Lippi, Y., Bertrand-Michel, J., Bracarense, A. P. F. R. L., Guillou, H., Loiseau, N., & Oswald, I. P. (2017). Identification of Signaling Pathways Targeted by the Food Contaminant FB1: Transcriptome and Kinome Analysis of Samples from Pig Liver and Intestine. *Mol Nutr Food Res*, *61*, 1700433. [10.1002 <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700433>](https://doi.org/10.1002/mnfr.201700433)
- [14] Bouhet, S, & Oswald, I. P. (2007). The intestine as a possible target for fumonisin

- toxicity. *Mol Nutr Food Res*, 51, 925–931. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200600266>
- [15] Grenier, B., Bracarense, A.-P. F. L., Schwartz, H. E., Trumel, C., Cossalter, A.-M., Schatzmayr, G., Kolf-Clauw, M., Moll, W.-D., & Oswald, I. P. (2012). The low intestinal and hepatic toxicity of hydrolyzed fumonisin B₁ correlates with its inability to alter the metabolism of sphingolipids. *Biochem Pharmacol*, 83, 1465–1473. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.02.007>
- [16] Riley, R. T., Enongene, E., Voss, K. A., Norred, W. P., Meredith, F. I., Sharma, R. P., Spitsbergen, J., Williams, D. E., Carlson, D. B., & Merrill, A. H. (2001). Sphingolipid perturbations as mechanisms for fumonisin carcinogenesis. *Environ Health Perspect*, 109, 301–308. <https://doi.org/10.1289/ehp.01109s2301>
- [17] Haschek, W M, Gumprecht, L. A., Smith, G., Tumbleson, M. E., & Constable, P. D. (2001). Fumonisin toxicosis in swine: an overview of porcine pulmonary edema and current perspectives. *Environ Health Perspect*, 109 Suppl, 251–257. <https://doi.org/10.1289/ehp.01109s2251>
- [18] He, Q., Bhandari, N., & Sharma, R. P. (2002). Fumonisin B(1) alters sphingolipid metabolism and tumor necrosis factor alpha expression in heart and lung of mice. *Life Sci*, 71, 2015–2023. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)01988-4](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)01988-4)
- [19] Sun, G., Wang, S., Hu, X., Su, J., Huang, T., Yu, J., Tang, L., Gao, W., & Wang, J.-S. (2007). Fumonisin B1 contamination of home-grown corn in high-risk areas for esophageal and liver cancer in China. *Food Addit Contam*, 24, 181–185. <https://doi.org/10.1080/02652030601013471>
- [20] Marasas, W. F. O., Riley, R. T., Hendricks, K. A., Stevens, V. L., Sadler, T. W., Gelineau-van Waes, J., Missmer, S. A., Cabrera, J., Torres, O., Gelderblom, W. C. A., Allegood, J., Martínez, C., Maddox, J., Miller, J. D., Starr, L., Sullards, M. C., Roman, A. V., Voss, K. A., Wang, E., & Merrill, A. H. J. (2004). Fumonisin disrupt sphingolipid metabolism, folate transport, and neural tube development in embryo culture and in vivo: a potential risk factor for human neural tube defects among populations consuming fumonisin-contaminated maize. *J Nutr*, 134, 711–716. <https://doi.org/10.1093/jn/134.4.711>
- [21] Kumar, P., Mahato, D. K., Kamle, M., Mohanta, T. K., & Kang, S. G. (2017). Aflatoxins: A global concern for food safety, human health and their management. *Front Microbiol*, 7, 2170. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.02170>
- [22] Schrenk, D., Bignami, M., Bodin, L., Chipman, J. K., del Mazo, J., Grasl-Kraupp, B., Hogstrand, C., Hoogenboom, L., Leblanc, J. C., Nebbia, C. S., Nielsen, E., Ntzani, E., Petersen, A., Sand, S., Schwerdtle, T., Vleminckx, C., Marko, D., Oswald, I. P., Piersma, A., ... Wallace, H. (2020a). Risk assessment of aflatoxins in food. *EFSA J*, 18, e06040 <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6040>
- [23] Battilani, P., Toscano, P., Van Der Fels-Klerx, H. J., Moretti, A., Camardo Leggieri, M., Brera, C., Rortais, A., Goumperis, T., & Robinson, T. (2016). Aflatoxin B 1 contamination in maize in Europe increases due to climate change. *Sci Rep*, 6, 24328 <https://doi.org/10.1038/srep24328>
- [24] Bailly, S., El Mahgubi, A., Carvajal-Campos, A., Lorber, S., Puel, O., Oswald, I. P., Bailly, J. D., & Orlando, B. (2018). Occurrence and identification of aspergillus section flavi in the context of the emergence of aflatoxins in french maize. *Toxins*, 10, 525. <https://doi.org/10.3390/toxins10120525>
- [25] Ráduly, Z., Szabó, L., Madar, A., Pócsi, I., & Csernoch, L. (2020). Toxicological and Medical Aspects of Aspergillus-Derived Mycotoxins Entering the Feed and Food Chain. *Front Microbiol*, 10, 2908. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02908>
- [26] Eaton, D. L., & Gallagher, E. P. (1994). Mechanisms of Aflatoxin Carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 34, 135–172. <https://doi.org/10.1109/SIU.2012.6204811>
- [27] Marchese, S., Polo, A., Ariano, A., Velotto, S., Costantini, S., & Severino, L. (2018).

- Aflatoxin B1 and M1: Biological properties and their involvement in cancer development. *Toxins*, 10, 214. <https://doi.org/10.3390/toxins10060214>
- [28] Groopman, J. D., Donahue, P. R., & Zhu, J. (1985). Aflatoxin metabolism in humans: Detection of metabolites and nucleic acid adducts in urine by affinity chromatography. *Proc Natl Acad Sci USA*, 82, 6492–6496. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.19.6492>
- [29] Egner, P. A., Yu, X., Johnson, J. K., Nathasingh, C. K., Groopman, J. D., Kensler, T. W., & Roebuck, B. D. (2003). Identification of Aflatoxin M₁-N⁷-Guanine in Liver and Urine of Tree Shrews and Rats Following Administration of Aflatoxin B₁. *Chem Res Toxicol*, 16, 1174–1180. <https://doi.org/10.1021/tx034106u>
- [30] Yu, J. (2012). Current understanding on aflatoxin biosynthesis and future perspective in reducing aflatoxin contamination. *Toxins*, 4, 1024–1057. <https://doi.org/10.3390/toxins4111024>
- [31] Da Silva, E. O., Bracarense, A. P. F. L., & Oswald, I. P. (2018). Mycotoxins and oxidative stress: Where are we? *World Mycotoxin J*, 11, 113–133. <https://doi.org/10.3920/WMJ2017.2267>
- [32] Okioma, N. M. (2008). The 2004 and 2005 Aflatoxin Tragedies in Kenya - A Case Study. *Mycotoxins: Detection Methods, Management, Public Health and Agricultural Trade* (Cromwell P). 127-133 <https://doi.org/10.1079/9781845930820.0000>
- [33] Meissonnier, G. M., Pinton, P., Laffitte, J., Cossalter, A. M., Gong, Y. Y., Wild, C. P., Bertin, G., Galtier, P., & Oswald, I. P. (2008). Immunotoxicity of aflatoxin B₁: impairment of the cell-mediated response to vaccine antigen and modulation of cytokine expression. *Toxicol Appl Pharmacol*, 231, 142–149. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.04.004>
- [34] Gong, Y. Y., Watson, S., & Routledge, M. N. (2016). Aflatoxin Exposure and Associated Human Health Effects, a Review of Epidemiological Studies. *Food Saf*, 4, 14–27. <https://doi.org/10.14252/foodsafetyfscj.2015026>
- [35] Knutsen, H. K., Alexander, J., Barreg, L., Ceccatelli, S., Cottrill, B., Dinovi, M., Grasl-kraupp, B., Hogstrand, C., ... Gustavsson, N., van Manen, M. and Edler L. (2017). Risks to human and animal health related to the presence of deoxynivalenol and its acetylated and modified forms in food and feed. *EFSA J*, 15, e04718 <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4718>
- [36] Grenier, B & Applegate, T. J. (2013). Modulation of intestinal functions following mycotoxin ingestion: Meta-analysis of published experiments in animals. *Toxins*, 5, 396–430. <https://doi.org/10.3390/toxins5020396>
- [37] Maresca, Marc. (2013). From the gut to the brain: journey and pathophysiological effects of the food-associated trichothecene mycotoxin deoxynivalenol. *Toxins*, 5, 784–820. <https://doi.org/10.3390/toxins5040784>
- [38] Payros, D., Alassane-Kpembi, I., Pierron, A., Loiseau, N., Pinton, P., & Oswald, I. P. (2016). Toxicology of deoxynivalenol and its acetylated and modified forms. *Arch Toxicol*, 90, 2931-2957. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1826-4>
- [39] Maul, R., Warth, B., Kant, J.-S., Schebb, N. H., Krska, R., Koch, M., & Sulyok, M. (2012). Investigation of the hepatic glucuronidation pattern of the Fusarium mycotoxin deoxynivalenol in various species. *Chem Res Toxicol*, 25(12), 2715–2717. <https://doi.org/10.1021/tx300348x>
- [40] Uhlig, S., Ivanova, L., & Fæste, C. K. (2016). Correction to Enzyme-Assisted Synthesis and Structural Characterization of the 3-, 8-, and 15-Glucuronides of Deoxynivalenol. *J Agric Food Chem*, 64, 3732. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b01413>
- [41] Bracarense, A. P. F. L., Pierron, A., Pinton, P., Gerez, J. R., Schatzmayr, G., Moll, W.-D., Zhou, T., & Oswald, I. P. (2020). Reduced toxicity of 3-epi-deoxynivalenol and deoxy-deoxynivalenol through deoxynivalenol bacterial biotransformation: In vivo

- analysis in piglets. *Food Chem Toxicol*, 140, 111241. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111241>
- [42] Maresca, M. (2013). From the gut to the brain: journey and pathophysiological effects of the food-associated mycotoxin Deoxynivalenol. *Toxins*, 5, 784–820. <http://www.mdpi.com/2072-6651/5/4/784>
- [43] Garreau de Loubresse, N., Prokhorova, I., Holtkamp, W., Rodnina, M. V, Yusupova, G., & Yusupov, M. (2014). Structural basis for the inhibition of the eukaryotic ribosome. *Nature*, 513, 517–522. <https://doi.org/nature1373710.1038/nature13737>
- [44] Pestka, J. (2010). Deoxynivalenol: Mechanisms of action, human exposure, and toxicological relevance. *Arch Toxicol*, 84, 663–679. <https://doi.org/10.1007/s00204-010-0579-8>
- [45] Tardivel, C., Airault, C., Djelloul, M., Guillebaud, F., Barbouche, R., Troadec, J. D., Gaigé, S., & Dallaporta, M. (2015). The food born mycotoxin deoxynivalenol induces low-grade inflammation in mice in the absence of observed-adverse effects. *Toxicol Lett*, 232, 601–611. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.12.017>
- [46] Payros, D., Ménard, S., Laffitte, J., Neves, M., Tremblay-franco, M., & Luo, S. (2020). The food contaminant , deoxynivalenol , modulates the Thelper / Treg balance and increases inflammatory bowel diseases. *Arch Toxicol*, 94, 3173-3184. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02817-z>.
- [47] Mishra, S., Dwivedi, P. D., Pandey, H. P., & Das, M. (2014). Role of oxidative stress in Deoxynivalenol induced toxicity. *Food Chem Toxicol*. 72, 20-29 [https://doi.org/S0278-6915\(14\)00324-X10.1016/j.fct.2014.06.027](https://doi.org/S0278-6915(14)00324-X10.1016/j.fct.2014.06.027)
- [48] Wang, J., Jin, Y., Wu, S., Yu, H., Zhao, Y., Fang, H., Shen, J., Zhou, C., Fu, Y., Li, R., Wang, R., Wang, J., Zheng, K., Fan, Q., Chen, B., & Zhang, J. (2019). Deoxynivalenol induces oxidative stress, inflammatory response and apoptosis in bovine mammary epithelial cells. *J Anim Physiol Anim Nutr*, 103, 1663–1674. <https://doi.org/10.1111/jpn.13180>
- [49] Terciolo, C., Maresca, M., Pinton, P., & Oswald, I. P. (2018). Review article: Role of satiety hormones in anorexia induction by Trichothecene mycotoxins. *Food Chem Toxicol*, 121, 701–714. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.09.034>
- [50] Bhat, R. V, Beedu, S. R., Ramakrishna, Y., & Munshi, K. L. (1989). Outbreak of trichothecene mycotoxicosis associated with consumption of mould-damaged wheat production in Kashmir Valley, India. *Lancet*, 333, 35–37. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)91684-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)91684-x)
- [51] Wu, F., Groopman, J. D., & Pestka, J. J. (2014). Public health impacts of foodborne mycotoxins. *Annu Rev Food Sci Technol*, 5, 351–372. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-030713-092431>
- [52] Ruan, F., Chen, J. G., Chen, L., Lin, X. T., Zhou, Y., Zhu, K. J., Guo, Y. T., & Tan, A. J. (2020). Food Poisoning Caused by Deoxynivalenol at a School in Zhuhai, Guangdong, China, in 2019. *Foodborne Pathog Dis*, 17(7), 429–433. <https://doi.org/10.1089/fpd.2019.2710>
- [53] Akbari, P., Braber, S., Gremmels, H., Koelink, P. J., Verheijden, K. A., Garssen, J., & Fink-Gremmels, J. (2014). Deoxynivalenol: a trigger for intestinal integrity breakdown. *FASEB J*. 28, 2414-29 <https://doi.org/10.1096/fj.13-238717>
- [54] Pinton, P, Nougayrède, J.-P., Del Rio, J.-C., Moreno, C., Marin, D. E., Ferrier, L., Bracarense, A.-P., Kolf-Clauw, M., & Oswald, I. P. (2009). The food contaminant deoxynivalenol, decreases intestinal barrier permeability and reduces claudin expression. *Toxicol Appl Pharmacol*, 237, 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.03.003>
- [55] Cheat, S., Pinton, P., Cossalter, A.-M., Cognie, J., Vilariño, M., Callu, P., Raymond-Letron, I., Oswald, I. P., & Kolf-Clauw, M. (2016). The mycotoxins deoxynivalenol and

- nivalenol show in vivo synergism on jejunum enterocytes apoptosis. *Food Chem Toxicol*, 87, 45–54. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.11.019>
- [56] Pinton, P, Braicu, C., Nougayrede, J. P., Laffitte, J., Taranu, I., & Oswald, I. P. (2010). Deoxynivalenol Impairs Porcine Intestinal Barrier Function and Decreases the Protein Expression of Claudin-4 through a Mitogen-Activated Protein Kinase-Dependent Mechanism. *J Nutr*, 140, 1956–1962. <https://doi.org/10.3945/jn.110.123919>
- [57] Maresca, M, Yahi, N., Younes-Sakr, L., Boyron, M., Caporiccio, B., & Fantini, J. (2008). Both direct and indirect effects account for the pro-inflammatory activity of enteropathogenic mycotoxins on the human intestinal epithelium: Stimulation of interleukin-8 secretion, potentiation of interleukin-1beta effect and increase in the transepithelial passage of commensal bacteria. *Toxicol Appl Pharmacol*, 228, 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.11.013>
- [58] Pinton P, Accensi F, Beauchamp E, Cossalter AM, Callu P, Grosjean F, Oswald IP. (2008) Ingestion of deoxynivalenol (DON) contaminated feed alters the pig vaccinal immune responses. *Toxicol Lett*. 177, 215-22. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.00001.015>
- [59] Grenier, B, Loureiro-Bracarense, A. P., Lucioli, J., Pacheco, G. D., Cossalter, A. M., Moll, W. D., Schatzmayr, G., & Oswald, I. P. (2011). Individual and combined effects of subclinical doses of deoxynivalenol and fumonisins in piglets. *Mol Nutr Food Res*, 55, 761–771. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000402>
- [60] Pestka, J J, & Smolinski, A. T. (2005). Deoxynivalenol: toxicology and potential effects on humans. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 8, 39–69. <https://doi.org/10.1080/10937400590889458>
- [61] Malir, F., Ostry, V., Pfohl-Leszkowicz, A., Malir, J., & Toman, J. (2016). Ochratoxin A: 50 years of research. *Toxins*, 8, 12–15. <https://doi.org/10.3390/toxins8070191>
- [62] Schrenk, D., Bodin, L., Chipman, J. K., del Mazo, J., Grasl-Kraupp, B., Hogstrand, C., Hoogenboom, L., Leblanc, J. C., Nebbia, C. S., Nielsen, E., Ntzani, E., Petersen, A., Sand, S., Schwerdtle, T., Vleminckx, C., Wallace, H., Alexander, J., Dall’Asta, C., Mally, A., ... Bignami, M. (2020b). Risk assessment of ochratoxin A in food. *EFSA J*, 18, e06113. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6113>
- [63] Dietrich, D. R., Heussner, A. H., & O’Brien, E. (2005). Ochratoxin A: comparative pharmacokinetics and toxicological implications (experimental and domestic animals and humans). *Food Addit Contam*, 22 Suppl 1, 45–52. <https://doi.org/10.1080/02652030500309327>
- [64] Zingerle, M., Silbernagl, S., & Gekle, M. (1997). Reabsorption of the nephrotoxin ochratoxin A along the rat nephron in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*, 280, 220–224.
- [65] Haschek, W M., & Voss, K. A. (2013). Mycotoxins. In *Haschek and Rousseaux’s Handbook of Toxicologic Pathology*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415759-0.00039-X>
- [66] Heussner, A. H., & Bingle, L. E. H. (2015). Comparative ochratoxin toxicity: A review of the available data. *Toxins*, 7, 4253–4282. <https://doi.org/10.3390/toxins7104253>
- [67] Jadot, I., Declèves, A.-E., Nortier, J., & Caron, N. (2017). An Integrated View of Aristolochic Acid Nephropathy: Update of the Literature. *Int J Mol Sci*, 18(2):297. <https://doi.org/10.3390/ijms18020297>
- [68] Grosso, F., Saïd, S., Mabrouk, I., Fremy, J. M., Castegnaro, M., Jemmali, M., & Dragacci, S. (2003). New data on the occurrence of ochratoxin A in human sera from patients affected or not by renal diseases in Tunisia. *Food Chem Toxicol*, 41, 1133–1140. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(03\)00067-X](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(03)00067-X)
- [69] Zinedine, A., Soriano, J. M., Molto, J. C., & Manes, J. (2007). Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: an

- oestrogenic mycotoxin. *Food Chem Toxicol*, 45, 1–18. [https://doi.org/S0278-6915\(06\)00243-210.1016/j.fct.2006.07.030](https://doi.org/S0278-6915(06)00243-210.1016/j.fct.2006.07.030)
- [70] Vin K, Rivière G, Leconte S, Cravedi JP, Fremy JM, Oswald IP, Roudot AC, Vasseur P, Jean J, Hulin M, Sirot V. (2020) Dietary exposure to mycotoxins in the French infant total diet study. *Food Chem Toxicol*. 140, 111301. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111301>.
- [71] Steinkellner, H., Binaglia, M., Dall'Asta, C., Gutleb, A. C., Metzler, M., Oswald, I. P., Parent-Massin, D., & Alexander, J. (2019). Combined hazard assessment of mycotoxins and their modified forms applying relative potency factors: Zearalenone and T2/HT2 toxin. *Food Chem Toxicol*, 131, 110599. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110599>
- [72] Kowalska, K., Habrowska-Górczyńska, D. E., & Piastowska-Ciesielska, A. W. (2016). Zearalenone as an endocrine disruptor in humans. *Environ Toxicol Pharmacol*, 48, 141–149. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.10.015>
- [73] Zheng, W., Wang, B., Li, X., Wang, T., Zou, H., Gu, J., Yuan, Y., Liu, X., Bai, J., Bian, J., & Liu, Z. (2018). Zearalenone Promotes Cell Proliferation or Causes Cell Death? *Toxins*, 10: 184. <https://doi.org/10.3390/toxins10050184>
- [74] Hennig-Pauka, I., Koch, F.-J., Schaumberger, S., Woechtl, B., Novak, J., Sulyok, M., & Nagl, V. (2018). Current challenges in the diagnosis of zearalenone toxicosis as illustrated by a field case of hyperestrogenism in suckling piglets. *Porcine Health Manag*, 4, 18. <https://doi.org/10.1186/s40813-018-0095-4>
- [75] Kuiper-Goodman, T., Scott, P. M., & Watanabe, H. (1987). Risk assessment of the mycotoxin zearalenone. *Regul Toxicol Pharmacol* 7, 253–306. [https://doi.org/10.1016/0273-2300\(87\)90037-7](https://doi.org/10.1016/0273-2300(87)90037-7)
- [76] Binder, S. B., Schwartz-Zimmermann, H. E., Varga, E., Bichl, G., Michlmayr, H., Adam, G., & Berthiller, F. (2017). Metabolism of Zearalenone and Its Major Modified Forms in Pigs. *Toxins*, 9, 56. <https://doi.org/10.3390/toxins9020056>
- [77] Chen, P., Liu, T., Jiang, S., Yang, Z., Huang, L., & Liu, F. (2017). Effects of purified zearalenone on selected immunological and histopathologic measurements of spleen in post-weanling gilts. *Animal Nutr*, 3, 212–218. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2017.04.008>
- [78] Schmidt, H. S., Schulz, M., Focke, C., Becker, S., Cramer, B., & Humpf, H.-U. (2018). Glucosylation of T-2 and HT-2 toxins using biotransformation and chemical synthesis: Preparation, stereochemistry, and stability. *Mycotoxin Res*, 34, 159–172. <https://doi.org/10.1007/s12550-018-0310-9>
- [79] Soler, L., Stella, A., Seva, J., Pallarés, F. J., Lahjouji, T., Burlet-Schiltz, O., & Oswald, I. P. (2020). Proteome changes induced by a short, non-cytotoxic exposure to the mycoestrogen zearalenone in the pig intestine. *J Proteomics*, 224, 103842. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103842>
- [80] Rychlik, M., Kircher, F., Schusdziarra, V., & Lippl, F. (2004). Absorption of the mycotoxin patulin from the rat stomach. *Food Chem Toxicol*, 42, 729–735. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2003.12.015>
- [81] Puel, O., Galtier, P., & Oswald, I. P. (2010). Biosynthesis and toxicological effects of patulin. *Toxins*, 2, 613–631. <https://doi.org/10.3390/toxins2040613>
- [82] Boussabbeh, M., Ben Salem, I., Prola, A., Guilbert, A., Bacha, H., Abid-Essefi, S., & Lemaire, C. (2015). Patulin induces apoptosis through ROS-mediated endoplasmic reticulum stress pathway. *Toxicol Sci*, 144, 328–337. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu319>
- [83] Tannous, J., Snini, S. P., El Khoury, R., Canlet, C., Pinton, P., Lippi, Y., Alassane-Kpembi, I., Gauthier, T., El Khoury, A., Atoui, A., Zhou, T., Lteif, R., Oswald, I. P., & Puel, O. (2016). Patulin transformation products and last intermediates in its biosynthetic pathway, E- and Z-ascladiol, are not toxic to human cells. *Arch Toxicol*. 91, 2455-2467

- <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1900-y>
- [84] Mahfoud, R., Maresca, M., Garmy, N., & Fantini, J. (2002). The mycotoxin patulin alters the barrier function of the intestinal epithelium: mechanism of action of the toxin and protective effects of glutathione. *Toxicol Appl Pharmacol*, *181*, 209–218. <https://doi.org/10.1006/taap.2002.9417>
- [85] Lewis, S. A., Berg, J. R., & Kleine, T. J. (1995). Modulation of epithelial permeability by extracellular macromolecules. *Physiol Rev*, *75*, 561–589. <https://doi.org/10.1152/physrev.1995.75.3.561>
- [86] Richard, J. L. (2007). Some major mycotoxins and their mycotoxicoses-An overview. *Int J Food Microbiol*, *119*, 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2007.07.019>
- [87] Ghysel, M., & Trotin, F. (2004). Hallucinogen alkaloid derivatives from Ergot and Morning Glory. *Ann Toxicol Anal*. *16*: 65-75 <https://doi.org/10.1051/ata/2004026>
- [88] Guitard, E.-H. (1947). Le mal des Ardents ou le feu de Saint-Antoine. *Revue d'Histoire de La Pharmacie*, *35*, 159–160.
- [89] EFSA (2012). Scientific Opinion on Ergot alkaloids in food and feed. *EFSA J*, *10*, 2798. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2798>
- [90] Arcella, D., Gómez Ruiz, J. Á., Innocenti, M. L., & Roldán, R. (2017). Human and animal dietary exposure to ergot alkaloids. *EFSA J*, *15*, e04902. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4902>
- [91] Eich, E., & Pertz, H. (1994). Ergot alkaloids as lead structures for differential receptor systems. *Pharmazie*, *49*, 867–877. <https://doi.org/10.1002/chin.199518317>
- [92] Fliieger, M., Stodůlková, E., Wyka, S. A., Černý, J., Grobárová, V., Píchová, K., Novák, P., Man, P., Kuzma, M., Cvak, L., Broders, K. D., & Kolařík, M. (2019). Ergochromes: Heretofore neglected side of ergot toxicity. *Toxins*, *11*, 1–15. <https://doi.org/10.3390/toxins11080439>
- [93] Freire, L., & Sant'Ana, A. S. (2018). Modified mycotoxins: An updated review on their formation, detection, occurrence, and toxic effects. *Food Chem Toxicol*, *111*, 189–205. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.11.021>
- [94] Rychlik, M., Humpf, H.-U., Marko, D., Dänicke, S., Mally, A., Berthiller, F., Klaffke, H., & Lorenz, N. (2014). Proposal of a comprehensive definition of modified and other forms of mycotoxins including “masked” mycotoxins. *Mycotoxin Res*, *30*, 197–205. <https://doi.org/10.1007/s12550-014-0203-5>
- [95] Li, P., Su, R., Yin, R., Lai, D., Wang, M., Liu, Y., & Zhou, L. (2020). Detoxification of Mycotoxins through Biotransformation. *Toxins*, *12*, 121. <https://doi.org/10.3390/toxins12020121>
- [97] Bittner, A., Cramer, B., Harrer, H., & Humpf, H.-U. (2015). Structure elucidation and in vitro cytotoxicity of ochratoxin α amide, a new degradation product of ochratoxin A. *Mycotoxin Res*, *31*, 83–90. <https://doi.org/10.1007/s12550-014-0218-y>
- [98] Pierron, A., Mimoun, S., Murate, L. S., Loiseau, N., Lippi, Y., Bracarense, A.-P. F. L., Schatzmayr, G., He, J. W., Zhou, T., Moll, W.-D., & Oswald, I. P. (2016b). Microbial biotransformation of DON: molecular basis for reduced toxicity. *Sci Rep*, *6*, 29105. <https://doi.org/10.1038/srep29105>
- [99] Lattanzio, V. M. T., Visconti, A., Haidukowski, M., & Pascale, M. (2012). Identification and characterization of new Fusarium masked mycotoxins, T2 and HT2 glycosyl derivatives, in naturally contaminated wheat and oats by liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry. *J Mass Spectrom* *47*, 466–475. <https://doi.org/10.1002/jms.2980>
- [100] Pierron, A., Mimoun, S., Murate, L. S., Loiseau, N., Lippi, Y., Bracarense, A.-P. F. L., Liaubet, L., Schatzmayr, G., Berthiller, F., Moll, W.-D., & Oswald, I. P. (2016c). Intestinal toxicity of the masked mycotoxin deoxynivalenol-3-beta-D-glucoside. *Arch*

- Toxicol*, 90, 2037–2046. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1592-8>
- [101] Dall’Erta, A., Cirlini, M., Dall’Asta, M., Del Rio, D., Galaverna, G., & Dall’Asta, C. (2013). Masked mycotoxins are efficiently hydrolyzed by human colonic microbiota releasing their aglycones. *Chem Res Toxicol*, 26, 305–312. <https://doi.org/10.1021/tx300438c>
- [102] Gratz, S. W., Currie, V., Richardson, A. J., Duncan, G., Holtrop, G., Farquharson, F., Louis, P., Pinton, P., & Oswald, I. P. (2018). Porcine small and large intestinal microbiota rapidly hydrolyze the masked mycotoxin deoxynivalenol-3- glucoside and release deoxynivalenol in spiked batch cultures *in vitro*. *Applied Environ Microbiol*, 84, e02106-17. <https://doi.org/10.1128/AEM.02106-17>
- [103] McCormick, S. P. (2013). Microbial detoxification of mycotoxins. *J Chem Ecol*, 39, 907–918. <https://doi.org/10.1007/s10886-013-0321-0>
- [104] Gruber-Dorninger, C., Novak, B., Nagl, V., & Berthiller, F. (2017). Emerging Mycotoxins: Beyond Traditionally Determined Food Contaminants. *J Agric Food Chem*, 65, 7052–7070. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b03413>
- [105] EFSA (2014). Scientific Opinion on the risks for human and animal health related to the presence of modified forms of certain mycotoxins in food and feed. *EFSA J*, 12, 3916 . <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3916>
- [106] Ojcius, D. M., Zychlinsky, A., Zheng, L. M., & Young, J. D. (1991). Ionophore-induced apoptosis: role of DNA fragmentation and calcium fluxes. *Exp Cell Res*, 197, 43–49. [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(91\)90477-c](https://doi.org/10.1016/0014-4827(91)90477-c)
- [107] Prosperini, A., Meca, G., Font, G., & Ruiz, M. J. (2012). Study of the cytotoxic activity of beauvericin and fusaproliferin and bioavailability *in vitro* on Caco-2 cells. *Food Chem Toxicol* 50, 2356–2361. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.04.030>
- [108] Springler, A., Hessenberger, S., Schatzmayr, G., & Mayer, E. (2016). Early Activation of MAPK p44/42 Is Partially Involved in DON-Induced Disruption of the Intestinal Barrier Function and Tight Junction Network. *Toxins*, 8, 264 <https://doi.org/10.3390/toxins8090264>
- [109] Guo, H., Ji, J., Wang, J. S., & Sun, X. (2020). Co-contamination and interaction of fungal toxins and other environmental toxins. *Trends Food Sci Tech*, 103, 162–178. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.06.021>
- [110] Alassane-Kpembi, I., Schatzmayr, G., Taranu, I., Marin, D., Puel, O., & Oswald, I. P. (2017)bof combined toxicity studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 57, 3489–3507. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1140632>
- [111] Khoshal, A. K., Novak, B., Martin, P. G. P., Jenkins, T., Neves, M., Schatzmayr, G., Oswald, I. P., & Pinton, P. (2019). Co-occurrence of DON and emerging mycotoxins in worldwide finished pig feed and their combined toxicity in intestinal cells. *Toxins*, 11, 727 <https://doi.org/10.3390/toxins11120727>
- [112] Smith, M.-C., Madec, S., Coton, E., & Hymery, N. (2016). Natural Co-Occurrence of Mycotoxins in Foods and Feeds and Their *in vitro* Combined Toxicological Effects. *Toxins*, 8, 94. <https://doi.org/10.3390/toxins8040094>
- [113] Silva, E., Rajapakse, N., & Kortenkamp, A. (2002). Something from “nothing”--eight weak estrogenic chemicals combined at concentrations below NOECs produce significant mixture effects. *Environ Sci Technol*, 36, 1751–1756. <https://doi.org/10.1021/es0101227>
- [114] Alassane-Kpembi, I., Puel, O., & Oswald, I. P. (2015). Toxicological interactions between the mycotoxins deoxynivalenol, nivalenol and their acetylated derivatives in intestinal epithelial cells. *Arch Tox*, 89, 1337–1346. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1309-4>
- [115] Alassane-Kpembi, I., Puel, O., Pinton, P., Cossalter, A.-M., Chou, T.-C., & Oswald, I. P.

- (2017a). Co-exposure to low doses of the food contaminants deoxynivalenol and nivalenol has a synergistic inflammatory effect on intestinal explants. *Arch Tox*, *91*, 2677–2687. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1902-9>
- [116] Smith, M. C., Hymery, N., Troadec, S., Pawtowski, A., Coton, E., & Madec, S. (2017). Hepatotoxicity of fusariotoxins, alone and in combination, towards the HepaRG human hepatocyte cell line. *Food Chem Toxicol*, *109*, 439–451. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.09.022>
- [117] Solhaug, A., Karlsøen, L. M., Holme, J. A., Kristoffersen, A. B., & Eriksen, G. S. (2016). Immunomodulatory effects of individual and combined mycotoxins in the THP-1 cell line. *Toxicol in Vitro*, *36*, 120–132. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2016.07.012>
- [118] Vejdovszky, K., Hahn, K., Braun, D., Warth, B., & Marko, D. (2017). Synergistic estrogenic effects of Fusarium and Alternaria mycotoxins in vitro. *Arch Toxicol*, *91*, 1447–1460. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1795-7>
- [119] Wild, C. P. (2012). The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol*, *41*, 24–32. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr236>
- [120] Pérez-Ortega, P., Gilbert-López, B., García-Reyes, J. F., Ramos-Martos, N., & Molina-Díaz, A. (2012). Generic sample treatment method for simultaneous determination of multiclass pesticides and mycotoxins in wines by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A*, *1249*, 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2012.06.020>
- [121] Rijk, T. C. De, Egmond, H. Van, & Jong, J. De. (2014). Occurrence of mycotoxins and pesticides in straw and hay used as animal feed. *RIKILT Wageningen UR*. No. 2014.006 <https://edepot.wur.nl/313921>
- [122] Eze, U. A., Huntriss, J., Routledge, M. N., & Gong, Y. Y. (2018). Toxicological effects of regulated mycotoxins and persistent organochloride pesticides: In vitro cytotoxic assessment of single and defined mixtures on MA-10 murine Leydig cell line. *Toxicol in Vitro* *48*, 93–103. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.12.019>
- [123] Lu, S., Liu, S., Cui, J., Liu, X., Zhao, C., Fan, L., Yin, S., & Hu, H. (2019). Combination of Patulin and Chlorpyrifos Synergistically Induces Hepatotoxicity via Inhibition of Catalase Activity and Generation of Reactive Oxygen Species. *J Agric Food Chem*, *67*, 11474–11480. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b04814>
- [124] Le, T.-H., Alassane-Kpembi, I., Oswald, I. P., & Pinton, P. (2018). Analysis of the interactions between environmental and food contaminants, cadmium and deoxynivalenol, in different target organs. *Sci Total Environ*, *622–623*, 841–848. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.12.014>
- [125] Luo, S., Terciolo, C., Bracarense, A. P. F. L., Payros, D., Pinton, P., & Oswald, I. P. (2019). In vitro and in vivo effects of a mycotoxin, deoxynivalenol, and a trace metal, cadmium, alone or in a mixture on the intestinal barrier. *Environ Int*, *132*, 105082. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105082>
- [126] Stiborová, M., Bárta, F., Levová, K., Hodek, P., Frei, E., Arlt, V. M., & Schmeiser, H. H. (2015). The influence of ochratoxin A on DNA adduct formation by the carcinogen aristolochic acid in rats. *Arch Toxicol*, *89*, 2141–2158. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1360-1>
- [127] Pierron, A., Alassane-kpembi, I., Payros, D., Pinton, P., & Oswald, I. P. (2016a). *Les mycotoxines " masquées " : un nouveau risque en production porcine ?* Journées Recherche Porcine *48*, 331–340.