

# Effets de l'exposition aux mélanges de mycotoxines

Période : décembre 2014 - mars 2015

**Radhouane CHAKROUN** | [r\\_chakroun@yahoo.fr](mailto:r_chakroun@yahoo.fr)

Institut de santé et de sécurité au travail, Inserm –UR Santé et environnement du travail, Laboratoire de toxicologie professionnelle –Tunis – Tunisie

Mots clés : **aflatoxine B1, antagonisme, co-exposition, effets, fumonisine B1, mycotoxines, ochratoxine A**

Les mycotoxines sont des métabolites produits par des microorganismes fongiques. Ces toxines peuvent contaminer divers types de cultures telles que le maïs, le blé, l'orge, le millet, le pois ou l'arachide, ainsi que les aliments gras représentant près de 25 % de la production agroalimentaire mondiale annuelle (1). Les mycotoxines peuvent avoir plusieurs effets néfastes pour la santé animale et humaine. Ainsi, des effets cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques, immunomodulateurs, œstrogéniques, nécrosant, neurotoxiques, néphrotoxiques, hépatotoxiques, et hématotoxiques ont été rapportés dans la littérature. Les effets des mycotoxines, prises individuellement, sont connus et bien documentés. La plus connue est l'aflatoxine B1, classée cancérogène de type 1 par le CIRC<sup>1</sup>. Par contre, alors que l'homme est exposé à de multiples toxines via son alimentation, peu d'informations sont disponibles quant aux effets combinés de ces toxines sous forme de mélanges sur la santé humaine. Les deux publications décrites dans cette note étudient les effets de l'exposition simultanée à l'aflatoxine B1 avec l'ochratoxine A ou la fumonisine B1.

## Génotoxicité de l'Aflatoxine B1 et de l'ochratoxine A après exposition simultanée par les tests *in vivo* du micronoyau et des comètes

Corcuera LA, Vettorazzi A, Arbillaga L, Pérez N, Gil AG, Azqueta A, González-Peñas E, García-Jalón JA, López de Cerain A. Genotoxicity of Aflatoxin B1 and Ochratoxin A after simultaneous application of the *in vivo* micronucleus and comet assay. *Food Chem Toxicol* 2015; **76**:116-24.

### Résumé

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet génotoxique induit par l'exposition concomitante à l'aflatoxine B1 et à l'ochratoxine A. Des groupes de cinq rats ont ainsi été exposés par la voie orale aux toxines seules ou en mélange. Les tests des micronoyaux<sup>2</sup> et des comètes<sup>3</sup> ont été appliqués respectivement sur les cellules de la moelle osseuse et sur celles du foie et des reins des rats étudiés. L'étude histologique et les analyses biochimiques ont montré une nécrose du foie, une inflammation focale et une augmentation des transaminases chez les rats traités avec l'aflatoxine B1. Ces effets hépatotoxiques aigus étaient moins prononcés chez les rats traités simultanément avec les deux toxines, alors que l'exposition à l'ochratoxine A seule n'a engendré aucun de ces effets. Les auteurs rapportent une diminution du nombre de micronoyaux induits par l'exposition à l'aflatoxine B1 chez les rats co-exposés. Le test des comètes était positif pour l'aflatoxine B1 au niveau du foie et pour l'ochratoxine A au niveau des reins. Ces effets de l'aflatoxine B1 sur l'ADN des cellules hépatiques ont été réduits en présence de l'ochratoxine A. Ces résultats

suggèrent des interactions antagonistes entre ces deux toxines pour l'effet génotoxique.

### Commentaire

Cette étude est intéressante dans la mesure où elle met en évidence des interactions antagonistes par rapport à l'effet génotoxique de deux mycotoxines qui présentent un risque élevé de contamination des produits agroalimentaires. Les tests des micronoyaux et des comètes réalisés dans cette étude ont été effectués selon les protocoles recommandés par l'OCDE<sup>4</sup>. Ces protocoles préconisent une exposition durant trois et vingt-quatre heures pour le test des comètes et au moins vingt-quatre heures pour le test des micronoyaux. Il s'agit de ce fait d'expositions aiguës à des doses relativement fortes (Aflatoxine B1 : 0,25 mg/Kg de poids corporel; ochratoxine A : 0,5 mg/Kg de poids corporel), alors que dans les conditions réelles, l'exposition humaine est de type chronique et à faible dose via l'alimentation. En Europe, la limite maximale de l'aflatoxine B1 dans certains produits ne dépasse pas 2 µg/Kg, voire 0,1 µg/Kg pour les préparations à base de céréales pour enfants en bas âge (2).

Des essais d'exposition chronique à de plus faibles doses pourraient apporter des informations complémentaires et nous rapprocher d'avantage des conditions réelles de l'exposition humaine.

## Effets de l'aflatoxine B<sub>1</sub>, de la fumonisine B<sub>1</sub> et de leur mélange sur le récepteur des hydrocarbures arylés et sur l'induction du cytochrome P450 1A

Mary VS, Valdehita A, Navas JM, Rubinstein HR. Effects of aflatoxin B<sub>1</sub>, fumonisin B<sub>1</sub> and their mixture on the aryl hydrocarbon receptor and cytochrome P450 1A induction. *Food Chem Toxicol* 2015; **75**:104-11.

### Résumé

L'aflatoxine B<sub>1</sub> et la fumonisine B<sub>1</sub> sont des mycotoxines immunotoxiques. L'aflatoxine B<sub>1</sub> est en plus, une mycotoxine pro-cancérogène dont l'action toxique nécessite la bio-activation par les enzymes du cytochrome P450 tels que l'enzyme CYP1A. Cette étude a évalué les effets individuels et combinés des deux toxines sur l'activation et l'expression du CYP1A et de son facteur de transcription, le récepteur des hydrocarbures arylés (AhR) au niveau des cellules hépatiques et des cellules mononucléaires de la rate de rats. Les auteurs rapportent une augmentation de l'activité du CYP1A et de la transcription du gène correspondant induites par l'aflatoxine B<sub>1</sub> au niveau des cellules hépatiques. Une légère hausse de ces activités a été observée en présence de fumonisine B<sub>1</sub>. La co-exposition aux deux toxines engendre également une surexpression des gènes codant pour le CYP1A et le récepteur des hydrocarbures arylés au niveau des cellules mononucléaires de la rate.

### Commentaire

Cette étude présente l'avantage d'avoir exploré l'aspect mécanistique de l'action toxique de l'aflatoxine B<sub>1</sub> et la fumonisine B<sub>1</sub>. En effet, il a été démontré que le système enzymatique CYP1A est directement impliqué dans la biotransformation de l'aflatoxine B<sub>1</sub> en un dérivé hautement réactif, directement impliqué dans la formation d'adduit à l'ADN (3). D'autre part, la fumonisine B<sub>1</sub> peut avoir un effet inductible sur le système CYP1A (4). Cette étude a donc mis en évidence une interaction entre les deux toxines qui accentuerait la bio-activation de ces systèmes directement impliqués dans la cancérogénèse. Elle apporte donc, de ce point de vue, des informations intéressantes concernant la régulation génétique et l'activité du système enzymatique CYP1A. Néanmoins, il paraît nécessaire de la compléter par une étude *in vivo* qui permettrait d'étudier les différents effets pouvant être générés par l'exposition concomitante à ces toxines et de déterminer une éventuelle relation dose-réponse.

### CONCLUSION GÉNÉRALE

L'aflatoxine B<sub>1</sub>, l'ochratoxine A et la fumonisine B<sub>1</sub> sont considérées comme les mycotoxines les plus importantes du point de vue agro-alimentaire et sanitaire. Les deux études décrites dans cette note montrent qu'il y a des interactions de natures différentes entre ces toxines. En effet, la première étude a mis en évidence un effet antagoniste entre l'ochratoxine et l'aflatoxine B<sub>1</sub>, connues pour leur cancérogénicité hépatique, alors que la seconde a montré que la fumonisine B<sub>1</sub>, au contraire, contribuait à l'intensification des activités biologiques entrant dans le mécanisme de cancérogénèse.

Ces résultats montrent l'intérêt des études de co-expositions aux mycotoxines qui pourraient permettre de mieux évaluer les risques en se rapprochant autant que possible des conditions réelles de l'exposition humaine.

### GENERAL CONCLUSION

*Aflatoxin B<sub>1</sub>, ochratoxin A and fumonisin B<sub>1</sub> are considered as the most important mycotoxins from the agri-food sector and from a public health point of view. The research results commented in both papers analyzed highlight interactions between these toxins. These interactions may be of different types. The first study demonstrate an antagonistic relationship regarding the genotoxicity of ochratoxin A and aflatoxin B<sub>1</sub>, while in the second paper, fumonisin B<sub>1</sub> is shown to enhance biological activities involved in the carcinogenesis mechanism.*

*These results show the interest of running mycotoxin co-exposure studies to better evaluate the risks while approaching as closely as possible human exposure conditions.*

### Lexique

- (1) CIRC : Centre international de recherche sur le cancer (ou IARC : International Agency for Research on Cancer)  
Dans la classification faite par cet organisme « cancérogène de type 1 » signifie qu'on dispose de preuves suffisantes pour la cancérogénicité de la substance pour l'homme.
- (2) Test des micronoyaux : Essai utilisé pour la détection des dommages induits par la substance d'essai, au niveau des chromosomes ou de l'appareil mitotique
- (3) Test des comètes : Technique d'électrophorèse sur gel d'agarose permettant de quantifier les cassures de l'ADN, induites par un polluant génotoxique, au sein d'une population cellulaire ou de noyaux cellulaires

isolés : la répartition des morceaux d'ADN cassés prend la forme d'une comète

- (4) OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

## Publications de référence

- (1) **Kanora A, Maes D.** The role of mycotoxins in pig reproduction: a review. *Vet Med-Czech* 2009;**54** (12):565-76.
- (2) **Union européenne.** Règlement (CE) n° 165/2010 de la commission du 26 Février 2010 portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires, en ce qui concerne les aflatoxines.
- (3) **Gallagher EP, Kunze KL, Stapleton PL, et al.** The kinetics of aflatoxin B1 oxidation by human cDNA-expressed and human liver microsomal cytochromes P450 1A2 and 3A4. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;**141** (2):595-06.
- (4) **Martinez-Larrañaga MR, Anadón A, Diaz MJ, et al.** Induction of cytochrome P4501A1 and P4504A1 activities and peroxisomal proliferation by fumonisin B1. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996;**141** (1):185-94.

## Revue de la littérature

**Gallagher SS, Rice GE, Scarano LJ, et al.** Cumulative risk assessment lessons learned: A review of case studies and issue papers. *Chemosphere* 2015;**120**:697-05.

*Cette revue de la littérature étudie dix études de cas et cinq documents de réflexion sur l'évaluation des risques en multi-exposition les auteurs notent la nature itérative de ces évaluations, l'importance qu'il faut accorder à la vulnérabilité, de l'engagement des intervenants de la démarche progressive et la nécessité de développer de nouvelles méthodes pour étudier l'exposition par voies multiples.*

## Autres publications identifiées

**Han Z, Nie D, Ediage EN, et al.** Cumulative health risk assessment of co-occurring mycotoxins of deoxynivalenol and its acetyl derivatives in wheat and maize: Case study, Shanghai, China. *Food Chem Toxicol* 2014; **74**:334-42.

*Cette étude s'est intéressée à la multi-exposition aux mycotoxines (Déoxynivalénol, 3-acétyldéoxynivalénol et 15-acétyldéoxynivalénol) par la voie alimentaire. Elle a concerné 1269 personnes et 330 échantillons de blé et de maïs. L'exposition individuelle à ces mycotoxines a été trouvée inférieure à la dose journalière admise, alors que l'utilisation du modèle d'addition des concentrations entraîne le dépassement de ces doses limites.*

**Chen C, Wang Y, Qian Y et al.** The synergistic toxicity of the multiple chemical mixtures: Implications for risk assessment in the terrestrial environment. *Environment International* 2015;**77**:95-05.

*Les effets de l'exposition simultanée à cinq insecticides, deux herbicides (chlorpyrifos, avermectine, imidaclopride,  $\lambda$ -cyhalothrine et phoxime) et un métal (cadmium) ont été*

*étudiés chez les vers de terre. Des mélanges de 4 à 8 de ces composés ont été ainsi testés. L'utilisation du modèle de l'équation de combinaison des indices a mis en évidence des effets synergiques avec un maximum obtenu pour le mélange ( $\lambda$ -CY + IMI + BUT+ATR+CPF+PHO). Les auteurs estiment que le modèle utilisé a fourni une meilleure estimation de la toxicité des mélanges par comparaison avec les modèles classiques d'addition des concentrations et d'action indépendante.*

**Yu Y, Duan J, Li Y, et al.** Combined toxicity of amorphous silica nanoparticles and methylmercury to human lung epithelial cells. *Ecotox Environ Safe* 2015;**112**:144-52.

*Cette étude a exploré les effets de l'exposition simultanée aux nanoparticules de silice amorphe et au méthylmercure sur les cellules d'adénocarcinome pulmonaire. Les concentrations intracellulaires de silicium et de mercure ont été trouvées supérieures dans le cas de l'exposition simultanée. Cette co-exposition a engendré une augmentation des dérivés réactifs de l'oxygène, de la peroxydation lipidique et une diminution des activités de la superoxyde dismutase et de la glutathion peroxydase entraînant des dommages à l'ADN et à l'apoptose cellulaire. Le plan factoriel utilisé a permis la mise en évidence d'interactions additive et synergique.*

**Andrade V, Mateus ML, Batoréu MC et al.** Changes in rat urinary porphyrin profiles predict the magnitude of the neurotoxic effects induced by a mixture of lead, arsenic and manganese. *NeuroToxicology* 2014;**45**:168-77.

*Le plomb, l'arsenic et le manganèse peuvent interférer avec les enzymes de la voie de synthèse de l'hème entraînant l'accumulation de porphyrines pouvant être à l'origine de la neurotoxicité de ces métaux. L'étude a mis en évidence une corrélation entre le profil des porphyrines urinaires et l'activité motrice chez les rats étudiés.*

## Conflits d'intérêts :

Les auteurs déclarent :

- n'avoir aucun conflit d'intérêt  
 avoir un ou plusieurs conflits d'intérêt