

Le risque mycotoxique : danger et impact sanitaire en productions animales

P. GALTIER¹, I.-P. OSWALD¹, P. GUERRE², D. MORGAVI³, H. BOUDRA³, J.-P. JOUANY³

¹ INRA, UR66 Pharmacologie-Toxicologie, F-31931 Toulouse, France

² Ecole Nationale Vétérinaire, Mycotoxicologie, F-31931 Toulouse, France

³ INRA, UR1213 Herbivores, F-63122 Saint-Genès Champanelle, France

Courriel : Pierre.Galtier@toulouse.inra.fr

La caractérisation du risque mycotoxique chez les animaux d'élevage est une tâche complexe en raison du caractère aléatoire des contaminations alimentaires, et des différences d'effets toxicologiques entre les toxines et selon les espèces animales. Les travaux de l'INRA et de ses partenaires démontrent la réalité de l'impact des mycotoxines sur les performances et les produits animaux.

Les mycotoxines sont des produits du métabolisme secondaire de moisissures pouvant se développer sur la plante au champ ou en cours de stockage et douées de potentialités toxiques à l'égard de l'Homme et des animaux. Plus de 300 métabolites secondaires ont été identifiés mais seule une trentaine possède de réelles propriétés toxiques préoccupantes. Deux groupes de champignons toxigènes peuvent être distingués, ceux envahissant leur substrat et produisant la mycotoxine sur plantes au champ (*Alternaria*, *Fusarium*) et ceux produisant les toxines après récolte, lors du stockage (*Aspergillus*, *Penicillium*). Les mycotoxines se retrouvent à l'état de contaminants naturels de nombreuses denrées d'origine végétale, en particulier les céréales mais aussi les fruits, noix, amandes, grains, fourrages ainsi que les aliments composés issus de ces filières. Du point de vue agroalimentaire et sanitaire les toxines considérées comme importantes sont les aflatoxines, les ochratoxines et la patuline produites par les *Aspergillus* et les *Penicillium*, les fumonisines, la zéaralénone et les trichothécènes, notamment le déoxynivalénol et la toxine T-2 élaborés par les *Fusarium* (AFSSA 2006).

La toxicité de ces contaminants peut être directe vis-à-vis des organismes consommant des denrées alimentaires contaminées. Les effets chroniques sont les plus redoutés en raison des habitudes alimentaires et du pouvoir de

rémanence de ces toxines souvent résistantes aux températures et aux procédés technologiques mis en œuvre dans l'industrie alimentaire. La toxicité est variable, certaines toxines exerçant un pouvoir hépatotoxique voire cancérogène (aflatoxines), d'autres se révélant avoir un potentiel œstrogénique (zéaralénone), immunotoxique (patuline, trichothécènes, fumonisines), néphrotoxique (ochratoxine A) ou neurotoxiques. La toxicité des mycotoxines se révèle aussi lors d'accidents d'élevage tels que la stachybotryotoxicose essentiellement identifiée chez le cheval consommant de la paille contaminée par *Stachybotrys atra*, ou encore l'eczéma facial des ruminants qui se manifeste par une photosensibilisation secondaire à une atteinte hépatique affectant surtout les ovins. En élevage, la toxicité de ces contaminants peut être également indirecte en raison de la présence possible de résidus dans les productions issues des animaux de rente exposés à une alimentation contaminée. Ces résidus correspondent à la toxine elle-même ou à des métabolites bioformés et conservant les propriétés toxiques du dérivé parental. Les espèces d'élevage peuvent donc constituer un vecteur de ces toxines ou de leurs métabolites dans des productions telles que la viande, le lait ou les œufs. C'est le cas notamment de l'aflatoxine B₁, dont le métabolite l'aflatoxine M₁ est retrouvé dans le lait des mammifères lorsque ceux-ci ont ingéré des aliments contaminés par l'aflatoxine B₁.

Issues d'une contamination généralement reconnue comme d'origine végétale, les mycotoxines constituent un problème très actuel de qualité et de sécurité en alimentation animale. Si la mise en place de réglementations est déjà intervenue à propos de l'aflatoxine B₁, elle est en voie de concrétisation pour l'ochratoxine A et les toxines de *Fusarium*. L'évaluation du risque mycotoxique demeure délicate. En effet, ce risque est d'essence naturelle, l'Homme n'en maîtrisant pas l'apparition. Il est pernicieux car la contamination fongique est difficilement contrôlable et enfin il peut être multiple en raison de la possible association d'effets de toxines produites par une même moisissure. L'objectif de cet article est de faire le point sur les recherches engagées récemment par l'INRA et ses partenaires sur la caractérisation du danger mycotoxique chez les animaux d'élevage. Nous retiendrons d'abord les cas du porc et de la volaille qui constituent des cibles privilégiées de ces toxines en raison de leur caractère monogastrique et de leur alimentation contenant de fortes proportions de céréales. Notre intérêt se portera aussi sur les ruminants pour lesquels une vigilance doit être maintenue en raison de la présence possible de mycotoxines dans les fourrages secs et ensilés mais aussi du risque de présence de résidus toxiques dans le lait.

1 / Evaluation des dangers mycotoxiques sur les systèmes de défense du porc

Dans la littérature existante, l'impact toxicologique de faibles doses de mycotoxines sur les systèmes de défense est peu argumenté à ce jour. De ce fait, nous avons appliqué des stratégies expérimentales se situant dans un contexte nouveau de simulation de contaminations alimentaires réelles, en ce qui concerne l'exposition des organismes (voie orale, niveau de dose, chronicité). Trois mycotoxines ont été étudiées, la fumonisine B₁, le déoxynivalénol et l'aflatoxine B₁. Le porc a été utilisé car d'une part, il représente une espèce souvent exposée aux mycotoxines et d'autre part, il constitue un modèle animal de choix en raison de ses caractéristiques physio-nutritionnelles proches de celle de l'homme.

1.1 / Etude de la fumonisine B₁

a) Effets de la fumonisine B₁ sur la réponse immunitaire du porcelet et ses conséquences

Le premier axe de travail a consisté à déterminer si l'ingestion de fumonisine B₁ pouvait sensibiliser les animaux à une infection concomitante et si oui par quel mécanisme. L'ingestion de faibles doses de toxine, augmente la colonisation intestinale chez des porcelets infectés oralement par une souche pathogène opportuniste d'*Escherichia coli* (Oswald *et al* 2003). Chez ces animaux, on note également une transloca-

tion bactérienne accrue de la souche pathogène vers les organes extra-intestinaux (poumon, rein et rate). De même, dans un autre modèle infectieux, de faibles doses de cette mycotoxine favorisent une infection pulmonaire à *Pasteurella multocida* (Halloy *et al* 2005). Cette sensibilité accrue des animaux aux infections bactériennes n'est pas décelable sur de simples critères zootechniques et s'observe quand la nourriture contient moins de 5 ppm de fumonisine B₁ alors que des contaminations extrêmes de 200 ppm ont été rapportées dans les maïs français.

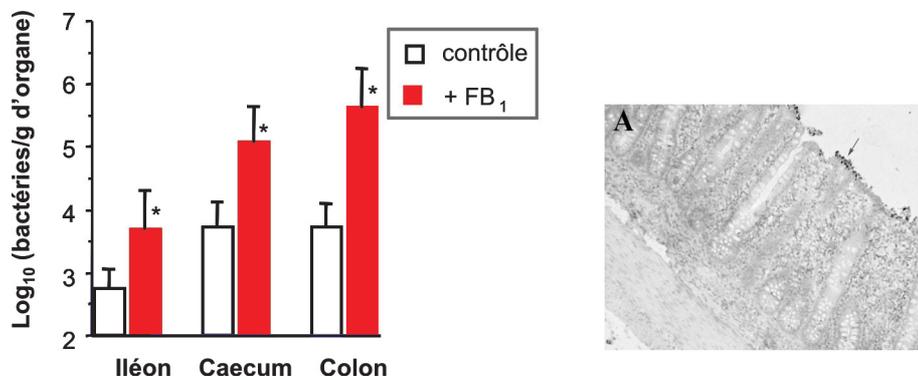
L'épithélium digestif est la première barrière cellulaire exposée lors d'une ingestion de mycotoxine (Bouhet *et Oswald* 2005, Oswald 2006). L'effet de la toxine sur des cellules épithéliales intestinales de porc a été étudié. La fumonisine B₁ provoque une altération de la fonction barrière de l'épithélium en diminuant la résistance transépithéliale et la prolifération cellulaire (Bouhet *et al* 2004). Cette altération s'accompagne d'une translocation des bactéries au travers du tapis cellulaire. Nous avons également montré que la FB₁ diminue la production d'IL-8 par les cellules épithéliales (Bouhet *et al* 2006). Cette cytokine pro-inflammatoire intervient dans le recrutement des neutrophiles qui constituent une barrière initiale de défense et participent aux mécanismes de l'immunité innée. Une hypothèse est qu'un moindre recrutement de cellules phagocytaires et une plus grande perméabilité de l'épithélium lors d'infections colibacillaires aurait pour conséquence une colonisation intestinale accrue et une transloca-

tion bactérienne vers les organes extra-intestinaux.

Ce travail se poursuit en analysant l'implication du facteur de transcription NFK-B dans l'inhibition de la production d'IL-8 et en analysant les effets de la fumonisine B₁ sur les récepteurs glycolipidiques. En inhibant la céramide synthase, la toxine pourrait également moduler l'expression membranaire de certains glycolipides qui sont des récepteurs bactériens potentiels (Loiseau *et al* 2007). Ceci pourrait expliquer la plus forte colonisation de l'épithélium par des pathogènes, chez des animaux recevant de faibles doses de fumonisine B₁.

Bien que la biodisponibilité de la fumonisine B₁ soit faible après ingestion orale, l'analyse du ratio sphingosine/sphinganine dans le sérum suggère que cette mycotoxine a également une action systémique. Il était donc important d'analyser aussi les effets de cette mycotoxine sur les lymphocytes et la réponse vaccinale. Des porcelets mâles ayant consommé un aliment contaminé produisent moins d'anticorps après immunisation que les animaux ayant reçu une nourriture témoin. En revanche, les concentrations sériques en immunoglobulines de type A, M et G ne sont pas affectées par ce traitement (Taranu *et al* 2005, Marin *et al* 2006). La synthèse des anticorps étant étroitement contrôlée par la balance entre les cytokines de type Th1 et Th2, les effets de la fumonisine B₁ sur la synthèse de ces cytokines ont été analysés. *In vitro*, le traitement des lymphocytes porcins par la toxine montre que cette toxine diminue la production d'IL-4 (cytokine Th2) et augmente celle d'IFN- γ (cytokine Th1). *In vivo*, chez les porcelets exposés à la toxine, la balance entre les cytokines de type Th1 et Th2 est également altérée en direction d'une synthèse accrue de cytokine de type Th1 (Taranu *et al* 2005, Marin 2006). De plus, la fumonisine B₁ bloque la prolifération des lymphocytes en phase G₁ du cycle cellulaire et des doubles marquages (ADN, molécules de surface) ont montré qu'à la fois les cellules T et les cellules B, sont sensibles à cette mycotoxine (Marin *et al* 2007). A forte dose, la fumonisine B₁ induit également une fragmentation de l'ADN cellulaire *via* un probable mécanisme d'apoptose. L'action antiproliférative de la FB₁ combinée à sa capacité de moduler la balance des cytokines Th1 et Th2 pourraient expliquer les effets de cette toxine sur la réponse vaccinale (Oswald et Comera 1998).

Figure 1. Effet de la fumonisine B₁ sur la sensibilité des porcelets à l'infection colibacillaire (Oswald *et al* 2003).



10 porcelets ont reçu pendant 7 jours 0,5 mg de toxine purifiée/kg p.v puis ont été infectés par voie orale avec $1,1 \times 10^9$ Unité Formant Colonie de la souche 28C d'*Escherichia coli*. Un jour plus tard les animaux ont été autopsiés et les bactéries inoculées ont été comptées dans les différentes parties de l'intestin (figure de gauche). Des fragments d'intestin provenant des animaux ayant reçu la toxine ont été analysés par immuno-histochimie pour visualiser les bactéries inoculées (figure de droite).

b) Effets de la fumonisine B₁ sur l'enzymologie de biotransformation du porcelet

Chez des porcelets recevant une dose orale quotidienne de 0,5 mg/kg de FB₁ pendant 6 jours (ce qui correspond à une contamination alimentaire de l'ordre de 5 ppm), l'activité et l'expression de monooxygénases à cytochrome P450 (sous-familles 1A, 2C, 3A et 4A), de glucuronyl et de glutathion transférases ont été mesurées dans les tissus hépatiques et rénaux. De plus, un comparatif des bilans biochimiques au niveau du plasma a été effectué (Oswald *et al* 2001). Parmi les paramètres plasmatiques mesurés, l'urée, la créatinine et les GOT ont été augmentées sous l'effet de l'exposition à la fumonisine B₁. Concernant les enzymes hépatiques, nous avons enregistré une diminution significative du cytochrome P450 total, de la sous-famille 4A et de l'éthylmorphine déméthylase tandis que la sous-famille 1A et son activité associée se trouvaient induites par la toxine. En revanche, nous n'avons trouvé aucune variation significative pour les transférases ou les activités mesurées dans le tissu rénal. Ces résultats originaux chez le porc, sont en accord avec ceux obtenus par d'autres équipes chez le rat. Ils confirment l'hépatotoxicité de la fumonisine B₁, même à faible dose orale, et son impact possible sur l'enzymologie de biotransformation.

1.2 / Etude du déoxynivalénol

Le déoxynivalénol est la mycotoxine trichothécène la plus fréquente dans les céréales françaises, avec une prévalence de 10 à 40% selon les années. Des effets réellement toxiques n'ont été observés que chez des rongeurs ou des porcs recevant l'équivalent de 25 ppm de déoxynivalénol (DON) dans l'alimentation, ce qui constitue une exposition élevée voire exceptionnelle en regard des contaminations effectivement observées en alimentation humaine. Nos études ont donc porté sur la recherche des effets de faibles doses de cette mycotoxine sur les réponses immunitaires du porc.

Plusieurs essais ont été conduits en collaboration avec Arvalis. Le premier essai a été réalisé avec des doses faibles de déoxynivalénol compatibles avec celles retrouvées couramment dans les céréales françaises (0, 280, 560, et 840 µg/kg d'aliment). Le déoxynivalénol présent à ces très faibles concentrations dans l'aliment n'a pas modifié les performances zootechniques des ani-

maux ni les paramètres hématologiques et biochimiques mesurés. La réponse immunitaire (concentration des sous-classes d'immunoglobulines, prolifération des lymphocytes, et production de cytokines) n'a également pas été modifiée par la présence de très faibles concentrations de déoxynivalénol dans l'aliment (Accensi *et al* 2006).

Un autre essai a été réalisé afin d'étudier les effets de plus fortes concentrations de toxine (2500 µg/kg d'aliment) sur la réponse immunitaire vaccinale. L'exposition au déoxynivalénol a modifié la réponse immunitaire humorale et cellulaire des porcs. En effet, même si la toxine n'a pas modulé la capacité de prolifération de lymphocytes lors d'une stimulation mitogénique non spécifique, l'ingestion de DON a affecté de façon biphasique la capacité des lymphocytes à proliférer lors d'une stimulation antigénique (augmentation précoce et inhibition tardive). L'exposition au déoxynivalénol a également augmenté la concentration sérique totale et spécifique en immunoglobulines des classes A et G (Pinton *et al* 2008). Des études sont en cours pour déterminer les effets du déoxynivalénol sur la synthèse et l'expression des cytokines ainsi que l'implication de ces molécules dans l'augmentation de la concentration en anticorps totaux et spécifiques.

La toxicité intestinale du DON a également été étudiée chez le porc. Cette mycotoxine altère la fonction de barrière de l'épithélium intestinal, comme l'indique l'augmentation de perméabilité au Dextran de fragments d'intestin placés dans des chambres d'Ussing. De plus, une monocouche de cellules épithéliales intestinales IPEC-1 cultivée sur filtres poreux montre une diminution de résistance électrique transépithéliale ainsi qu'une augmentation de translocation bactérienne après traitement avec des concentrations croissantes de DON. Cette altération de la fonction de barrière par le DON est corrélée avec une diminution de l'expression de certaines molécules de jonction serrées telles que les claudines 3 et 4 (Pinton *et al* résultats non publiés).

En conclusion, ces travaux indiquent clairement que l'ingestion de faibles doses de trichothécènes peut altérer la réponse immunitaire de l'hôte. Nous avons montré que ces toxines agissent non seulement sur l'épithélium intestinal, première barrière de défense de l'hôte mais également au niveau systémique sur les lymphocytes. Cette altération des réponses immunitaires loca-

les et systémiques est corrélé avec une augmentation de la sensibilité aux infections et une modulation de l'efficacité vaccinale. Il convient donc de prendre en compte les effets immunomodulateurs dans l'évaluation du risque mycotoxique.

1.3 / Etude de l'aflatoxine B₁

Deux études ont été réalisées à propos de cette mycotoxine connue pour sa forte hépatotoxicité et son pouvoir cancérogène avéré chez l'Homme. La première étude, effectuée en collaboration avec l'Institut de Biologie et de Nutrition Animale en Roumanie, a mis en œuvre de très faibles doses d'aflatoxine B₁ (0,14 et 0,28 mg/kg d'aliment) pendant 30 jours (Marin *et al* 2002). L'ingestion d'aliment contaminé a entraîné une diminution dose dépendante du gain de poids des animaux ainsi qu'un effet biphasique sur le nombre des globules blancs. La toxine a entraîné une augmentation des γ-globulines mais n'a pas eu d'impact significatif sur la réponse en anticorps après vaccination. L'expression des ARNm codant pour des cytokines a été également analysée *ex vivo* dans les cellules sanguines stimulées par la phyto-héماغlutinine. L'aflatoxine B₁ diminue l'expression des ARN codant pour les cytokines pro-inflammatoires (IL-1β et TNF-α) mais augmente l'expression de l'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire.

La seconde étude (Meissonnier *et al* 2007) est relative à l'exposition de porcs en croissance soumis pendant quatre semaines à une alimentation contaminée par l'aflatoxine B₁ à raison de 0, 0,5, 1 ou 2 mg/kg d'aliment. Au cours de ce protocole, nous avons suivi pour chaque animal, la prise alimentaire, l'évolution pondérale, l'hématologie et la biochimie du plasma. A l'abattage, les organes ont été prélevés. Sur le foie, le profil lésionnel a été défini grâce à une collaboration avec le Département d'Anatomie Pathologique de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse tandis que les activités de biotransformation ont été mesurées par une approche expressionnelle (activités et protéines). Concernant la réponse immunitaire, les animaux ont été sensibilisés par deux injections d'ovalbumine puis la prolifération lymphocytaire, la libération des cytokines et la production d'anticorps ont été mesurées.

La croissance pondérale et la fonction hépatique des animaux ont été perturbées de façon dose-dépendante par

l'aflatoxine B₁. Ainsi, une augmentation des phosphatases alcalines et une diminution drastique de l'albumine ont été observées dans le plasma des porcs les plus exposés à la toxine. L'étude des enzymes de biotransformation des xénobiotiques a montré une forte atteinte expressionnelle et fonctionnelle des cytochromes P450 hépatiques, avec une atteinte spécifique des isoformes impliquées dans le métabolisme de l'aflatoxine (CYP 1A et 3A). A ce titre, il a été démontré pour la première fois, l'inhibition exercée par l'aflatoxine B₁ sur les activités hépatiques d'hydroxylation de la testostérone. En revanche, les activités associées aux P450_{2B}, 2C et 2E ou aux transférases ont été que faiblement ou non perturbées.

L'étude de la réponse immunitaire a montré une action spécifique de l'aflatoxine B₁ sur la réponse à médiation cellulaire et pas de modulation de la réponse à médiation humorale. En effet, la concentration des immunoglobulines de classe G et M ainsi que le taux d'anticorps spécifique de l'antigène vaccinal sont identiques chez les animaux exposés ou non à la toxine. En revanche, chez les animaux exposés à l'aflatoxine B₁, on observe un retard et une diminution de la prolifération des lymphocytes en réponse à l'antigène vaccinal. Les effets protecteurs d'un additif alimentaire sont en cours d'investigation.

2 / Evaluation des dangers mycotoxiques chez la volaille

Les dangers mycotoxiques chez la volaille sont de deux ordres : danger pour la santé animale (impact aigu, subaigu ou chronique) et danger pour le consommateur à travers la persistance dans les productions. Bien que certaines mycotoxines soient connues depuis plusieurs années, il est surprenant de constater que peu d'études sont disponibles pour préciser la réalité de ces dangers dans les conditions de production, espèce par espèce.

De nombreux travaux visant à apprécier la toxicité des mycotoxines chez la volaille sont réalisés en laboratoire ou avec des mycotoxines purifiées ou sur un faible nombre d'individus. Ces études sont essentielles à la connaissance des organes cibles et à la compréhension des mécanismes d'action toxiques. Elles sont toutefois insuffisantes pour préciser l'impact économique et sani-

taire d'une contamination à faible dose sur une production. Les études réalisées dans les conditions de production sont quant à elles essentiellement conduites avec des aliments naturellement contaminés par les mycotoxines. La complexité des méthodes d'échantillonnage et de dosage ainsi que le nombre de mycotoxines pouvant être présent sont tels qu'il est parfois difficile d'interpréter les résultats ainsi obtenus. De plus, les effets observés dans une espèce, voire un type de production ne sont pas extrapolables à d'autres espèces voire d'autres types de production. En effet, les différences de métabolisme et de susceptibilité aux mycotoxines chez la volaille sont aussi importantes que celles observées chez les mammifères.

En ce qui concerne les risques de persistance dans les produits carnés (viande et abats), les travaux disponibles sont là encore souvent très incomplets. De nombreuses études de toxicocinétique ont été réalisées dans les espèces aviaires pour de nombreuses mycotoxines. Ces études permettent de mieux appréhender le risque global de persistance, de définir les tissus cibles et de préciser les voies métaboliques. Réalisées le plus souvent par administration de toxines en solution orale, parfois même de toxine radiomarquée, ces études ne sont pas représentatives de la réalité du devenir des mycotoxines lorsqu'elles sont présentes dans les aliments (fortes différences de biodisponibilité). D'autres travaux, réalisés par administration d'aliments contaminés, révèlent la présence de toxines et de leurs métabolites dans les tissus, malheureusement nombre des résultats obtenus l'ont été après abattage des animaux dans un délai ne correspondant pas aux pratiques commerciales qui imposent un jeûne de 8 à 12 h.

Au final, la réalisation d'une revue de la littérature dans le cadre précité de l'évaluation demandée par l'AFSSA a montré qu'il était quasiment impossible de définir des doses seuils par production qui prennent en considération à la fois le danger pour la santé animale et le risque de persistance dans les productions commerciales. Pour autant, une réglementation européenne existe pour les aflatoxines et des recommandations récentes ont été réalisées pour les fumonisines, les trichothécènes et la zéaralénone, principales mycotoxines à l'origine d'une contamination des céréales destinées à la production aviaire. Ces recommandations, synthétiques par nature, sont faites pour la production de volaille dans son ensemble.

L'objectif de ce chapitre est d'apporter un regard nouveau quant à l'impact des fumonisines sur la production de dindes et de palmipèdes et de préciser pour ces deux productions les risques de persistance à l'état résiduel.

2.1 / Impact des fumonisines sur la production de palmipèdes et de dindes

Différentes études ont été réalisées sur animaux en croissance et au cours du gavage. Les premiers travaux conduits ont été réalisés par administration de fortes doses de fumonisines partiellement purifiée (5 à 45 mg/kg de PV sur 12 jours) à des canards en croissance. Cette étude avait pour objectif d'identifier les organes cibles des fumonisines chez cette espèce ainsi que des biomarqueurs d'exposition. Le foie s'est révélé être l'organe le plus affecté par la toxine, une structure tubulo-acineuse remplaçant progressivement la structure trabéculaire classique (Bailly *et al* 2001). Le rein qui est classiquement une cible privilégiée des fumonisines chez les mammifères, n'était pas affecté. L'atteinte hépatique s'est accompagnée d'une élévation de marqueurs biochimiques non spécifiques de souffrance hépatique, à l'image de ce qui est observé chez les mammifères. Une altération des processus métaboliques de biotransformation a également pu être mise en évidence (Raynal *et al* 2001). Cette étude a également permis de démontrer pour la première fois chez la volaille que les effets des fumonisines sur le métabolisme des sphingolipides précédaient les signes toxiques (à la fois en terme de doses et de durée d'exposition), la sphinganine libre et le rapport sphinganine/sphingosine pouvant être utilisés comme biomarqueurs d'exposition (Tran *et al* 2003).

Au cours d'une deuxième étude, les effets d'une exposition prolongée aux fumonisines sur toute la période de croissance des canards ont été mesurés. Les niveaux de contamination des aliments en fumonisines variaient de 2 à 128 mg/kg. Cette étude a démontré qu'une altération de la croissance pouvait être observée dès la dose de 32 mg/kg d'aliment (Tran *et al* 2005). Paradoxalement, ces effets observés après 3 à 5 semaines d'exposition disparaissaient après 12 semaines d'exposition. En fin d'étude, le seul signe macroscopiquement observable était une élévation du poids du foie. Les altérations du métabolisme des sphingolipides précédaient là encore les alté-

rations de croissance, à la fois en termes de doses et de durée d'exposition (Tran *et al* 2006, Tardieu *et al* 2006).

Deux autres études au cours du gavage ont complété les résultats obtenus chez le canard mulard en croissance. Il est apparu au cours de ces travaux que le gavage sensibilisait les animaux à la toxicité des fumonisines, la dose de 20 mg/kg d'aliment entraînant des pertes de production (poids des foies) et de la mortalité (Tardieu *et al* 2004, Guerre *et al* 2006a). Toutefois, comme cela avait été observé au cours de la croissance, l'altération du métabolisme des sphingolipides a précédé les effets sur la santé.

Les effets d'une exposition prolongée aux fumonisines (9 semaines) ont été mesurés chez la dinde en croissance. Les niveaux de contamination des aliments en fumonisines variaient de 5 à 20 mg/kg. Cette étude a démontré qu'aucune altération de la croissance ou des performances n'était observée (Tardieu *et al* 2007a). Toutefois, une altération du métabolisme des sphingolipides a pu être mise en évidence, confirmant la réalité de l'exposition animale.

En conclusion de ces travaux, il apparaît que la dose de 20 mg de fumonisines totales (FB₁ + FB₂)/kg d'aliment recommandée comme teneur maximale pour les aliments volailles par l'UE, entraîne des pertes de production inacceptables pour la production de palmipèdes gras mais pas pour la production de dindes de chair. Cette dose entraîne également des altérations du métabolisme des sphingolipides dont la signification reste difficile à interpréter chez la volaille.

2.2 / Persistance des fumonisines dans les produits carnés

Différentes études ont été réalisées afin de préciser la toxicocinétique de la fumonisine B₁ chez la volaille. L'administration de fortes doses de toxine (100 mg/kg de PV par VO) a démontré que le devenir de cette molécule chez le canard et la dinde était similaire dans ses grandes lignes au devenir chez les mammifères, à savoir faible absorption (inférieure à 5%) et élimination rapide (demi-vie plasmatique en phase terminale voisine de 1 h) (Guerre *et al* 2006b, Tardieu *et al* 2007b). Il est également apparu chez la dinde qu'une pré-exposition prolongée à la toxine (20 mg FB₁ + FB₂/kg d'aliment) modifiait ce devenir, sans qu'il soit possible à ce stade, d'en expliquer la raison.

Des travaux complémentaires ont été entrepris dans les conditions de production afin de préciser le risque de persistance de fumonisines dans la viande, le foie et les reins (tableau 1). Des canards mulards ont été exposés à de l'aliment «gavage» naturellement contaminé par les fumonisines (5 à 20 mg FB₁ + FB₂/kg) pendant toute la durée du gavage puis abattus dans les conditions représentatives de ce qui est réalisé au cours de la commercialisation des animaux.

En conclusion de ces travaux, il apparaît que la dose de 20 mg de fumonisines totales (FB₁ + FB₂)/kg d'aliment recommandée comme teneur maximale pour les aliments volailles par l'UE, entraîne la présence d'une contamination des foies voire des reins de volaille par les fumonisines. Bien que cette contamination ne pose pas de problème immédiat en terme de santé publique, elle est susceptible de nuire à l'image de qualité de la production.

3 / Evaluation des dangers mycotoxiques chez les ruminants

Les ruminants sont des herbivores et leur ration alimentaire est constituée principalement de fourrages. Or, en raison de leur faible valeur marchande, les fourrages ont été très peu étudiés sur le plan de la contamination mycotoxique alors que les céréales ont fait l'objet de nombreux travaux. Les moisissures et leurs mycotoxines conduisent à une diminution de la valeur alimentaire des fourrages avec, pour conséquence, une réduction de la production et des troubles sanitaires des animaux (Boudra *et al* 2002). Le transfert des mycotoxines dans les produits animaux (lait et viande) peut aussi affecter leur qualité et présenter un

risque pour l'Homme qui les consomme (Jouany *et al* 2006). Pour ces différentes raisons, l'INRA a engagé un programme de recherche orienté sur la contamination mycotoxique des fourrages et les conséquences pour le ruminant et les produits laitiers.

3.1 / Importance toxicologique des principales toxines des fourrages conservés

a) Effets des mycotoxines produites par *Aspergillus fumigatus*

Aspergillus fumigatus est l'un des contaminants majeurs des foin ou des pailles mal séchées. Il provoque un échauffement des balles et peut entraîner des intoxications sévères chez les ruminants (Bauer *et al* 1989). Nous avons testé dans un premier temps la capacité de cette espèce à produire des mycotoxines *in vitro*. Une première étude de toxigenèse en milieu de culture artificiel réalisée sur 14 souches d'*A. fumigatus* a montré que la totalité des souches testées ont produit au moins une toxine. La gliotoxine et le verruculogène ont été produits par 70 et 85% des souches à des concentrations allant jusqu'à 62,2 et 3,5 µg/mL, respectivement. La fumagilline et l'acide helvolique ont été produits par la totalité des souches testées à des concentrations atteignant 25,9 et 3,5 µg/mL, respectivement. Une deuxième étude effectuée sur les principaux aliments des ruminants après inoculation du champignon toxigène a montré que toutes les céréales, le dactyle et le ray grass, peuvent constituer un risque de contamination mycotoxique par cette espèce (Boudra et Morgavi 2005). En revanche, le champignon n'a pas pu se développer sur la luzerne.

La gliotoxine, une des nombreuses mycotoxines produites par *A. fumiga-*

Tableau 1. Persistance à l'état résiduel de la FB₁ (µg/kg) lors d'exposition de dindes et canards gras à des aliments contaminés par les fumonisines (moyennes +/- SD sur 6 animaux).

Tissus	Fumonisines dans l'aliment (mg/kg) et FB1 tissulaire (µg/kg)			
	0	5	10	20
Dindes				
Foie	<LD	33 +/- 30	44 +/- 20	117 +/- 50
Reins	<LD	<LD	<LD	22 +/- 8
Muscles	<LD	<LD	<LD	<LD
Canards				
Foie	<LD	<LD	16 +/- 3	20 +/- 6
Reins	<LD	<LD	<LD	<LD
Muscles	<LD	<LD	<LD	<LD

LD : Limite de détection : 12,5 mg/kg.

tus, est douée de propriétés antibiotiques et immunosuppressives pouvant affecter la production animale et jouer un rôle dans l'apparition de maladies opportunistes chez les ruminants. Cependant, un seul travail rapporte sa présence dans le foin (Gareis et Wernery 1994). Nous avons testé *in vitro* l'effet de la gliotoxine pure sur les microorganismes et les fermentations dans le rumen (Morgavi *et al* 2004). La toxine n'a pas eu d'effets négatifs jusqu'à la concentration de 20 µg/mL du milieu fermentaire et elle a entraîné une diminution non significative de la dégradation de la matière sèche (- 8%) et de la production de gaz (- 15%) à la concentration de 40 µg/mL. Elle a affecté la dégradation de la matière sèche (- 24%), la production de gaz (- 37%) et la production d'acides gras volatils à la concentration de 80 µg/mL, bien supérieure aux contaminations rencontrées sur le terrain. Nous avons montré que la gliotoxine est rapidement dégradée par les microorganismes du rumen puisque 80% disparaît au cours des deux premières heures d'incubation.

Le même test réalisé avec un extrait de culture obtenu après inoculation d'une souche toxigène sur de l'orge, montre une toxicité bien supérieure à celle de la gliotoxine seule. Ce résultat montre que d'autres toxines produites par *A. fumigatus* sont présentes dans l'extrait et agissent en synergie avec la gliotoxine. Les essais effectués sur les autres toxines d'*A. fumigatus* (la fumagilline, le verruculogène et l'acide helvolique) ont montré que seul l'acide helvolique utilisé à une concentration de 40 µg/mL a un effet négatif sur les fermentations ruminales. Nous avons également pu vérifier que la combinaison des quatre toxines, même à de faibles concentrations (5 µg/mL), a des conséquences négatives sur les fermentations du rumen.

b) Effets de la patuline sur les fermentations *in vitro* du rumen

La patuline est une toxine produite par plusieurs espèces dont *Byssoschlamys sp.* qui est un contaminant majeur des ensilages. Nous avons observé que la patuline réduit de manière significative ($P < 0,01$) l'activité fermentaire *in vitro* du rumen et que l'ajout d'agents réducteurs comme la cystéine et le glutathion réduisent significativement ($P < 0,01$) sa toxicité dans le rumen (Morgavi *et al* 2003). La patuline réagit rapidement avec le groupement thiol (-SH) de la cystéine ou du glutathion puisqu'elle n'est plus détectée 2 h après son incubation dans le rumen. Toutefois, la patuline est relativement peu stable dans le milieu

ruminal même sans ajout d'agents réducteurs puisque seulement 50% de la concentration initiale est retrouvée dans le milieu 4 h après son incubation et qu'elle disparaît presque totalement après 18 h d'incubation (Morgavi *et al* 2003). La cystéine et le glutathion pourraient donc être utilisés comme additifs pour inhiber la toxicité de la patuline dans le rumen. En revanche, l'acide ascorbique et l'acide férulique qui ont également des propriétés réductrices, n'ont pas modifié la toxicité de la patuline à l'égard des microorganismes du rumen.

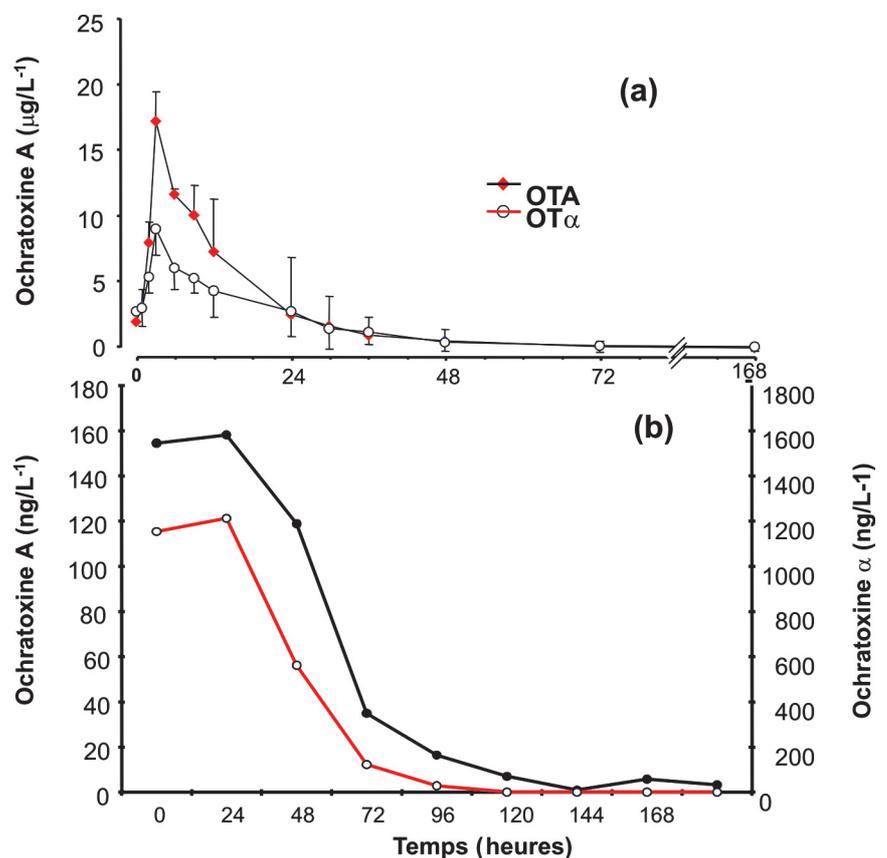
c) Effets des toxines de *Penicillium* sur les fermentations du rumen

P. roqueforti produit plusieurs mycotoxines, dont la roquefortine C et l'acide mycophénolique qui ont été retrouvés dans 30 et 32% des ensilages, respectivement. L'effet de ces deux toxines sur les fermentations du rumen a été testé, séparément et en combinaison, à des concentrations pouvant être retrouvées dans les fourrages fortement contaminés. Les résultats ont montré que ces deux toxines n'avaient pas eu d'effets sur les fermentations du rumen.

3.2 / Transfert des mycotoxines dans le lait

Après ingestion par l'animal, certaines mycotoxines présentes dans les aliments se retrouvent dans la circulation générale après absorption au niveau du tube digestif et peuvent être excrétées dans le lait. L'excrétion par la glande mammaire des toxines et de leurs métabolites vers le lait constitue une voie de protection pour les animaux mais représente un risque pour la santé notamment du jeune consommateur humain et animal. Nous avons réalisé une étude sur le transfert de l'ochratoxine A dans le lait en utilisant comme animal modèle, la brebis laitière nourrie avec un aliment volontairement contaminé. L'expérimentation a été conduite sur deux lots de brebis laitières recevant deux doses d'ochratoxine A (OTA) (5 et 30 µg/kg de pv) pendant 4 semaines. Les résultats ont montré un passage rapide de l'OTA et de son métabolite l'ochratoxine α (OT α) dans le sang (6 h) et dans le lait (24 h) après une administration orale unique de la mycotoxine (Boudra et Morgavi 2006, figure 2). Le taux de transfert dans le lait de ces deux toxines est faible (0,05% de la dose ingérée) ; il dépend

Figure 2. Profil des concentrations de l'ochratoxine A et α dans le plasma (a) et dans le lait (b) après administration orale de 30 µg/kg p.c. d'OTA chez la brebis (moyenne \pm SD, n = 3)



de la dose administrée et n'est pas modifié en cas d'exposition chronique (Boudra *et al* 2005).

Nous avons également conduit en 2003 une enquête nationale en élevage bovin laitier sur la contamination mycotoxique du lait de ferme en collaboration avec l'AFSSA, France Contrôle Laitier et les Organismes Départementaux de Contrôle Laitier. L'étude épidémiologique, qui s'est déroulée sur 2 périodes (hiver et été 2003) pour mettre en évidence d'éventuelles variations saisonnières de la contamination, a été réalisée sur 128 élevages appartenant à 4 départements du Grand Ouest représentant environ 60% de la collecte nationale du lait (Source : Institut de l'élevage 2003). L'aflatoxine M₁ a été retrouvée dans 3,4% (9/264) des échantillons analysés, mais à des taux largement inférieurs (8-26 ng/L) aux limites fixées par la réglementation européenne (50 ng/L), sauf pour la dose de 26 ng/L qui dépasse la dose réglementaire fixée à 25 ng/L pour les enfants. L'OTA qui a été recherchée pour la première fois, a été retrouvée dans 1,1% (3/264) des échantillons, également à des taux faibles (5-8 ng/L). Les données de production et de gestion des fermes enquêtées montrent qu'un rapport existe entre les pratiques d'élevage et la contamination du lait par des mycotoxines (Boudra *et al* 2007).

4 / Etude de certains inactivateurs de mycotoxines et de leur mode d'action

Compte tenu du caractère ubiquitaire des moisissures et des mycotoxines qu'elles synthétisent, il est pratiquement impossible de garantir l'absence de contaminants mycotoxiques dans les produits agricoles destinés à l'alimentation de l'Homme ou des animaux. La mise en place de pratiques culturales ou de conservation destinées à limiter la contamination avant ou après la récolte ne permet pas d'éliminer les toxines fongiques, c'est pourquoi différents traitements ont été proposés au cours des deux dernières décennies pour éliminer les toxines présentes ou les inactiver (Jouany 2007). Les procédés technologiques basés sur le tri mécanique et les traitements de surface des grains semblent les plus efficaces, alors que la dégradation thermique des toxines, les applications par irradiation ou par des rayonnements UV, ont des effets limités ou sont simplement inefficaces. La

détoxication par voie chimique a été appliquée principalement aux aliments contaminés par les aflatoxines, mais elle a peu d'intérêt pour les autres toxines fongiques. L'emploi d'enzymes ou de microorganismes a été envisagé pour ouvrir le cycle époxy des trichothécènes ou pour hydrolyser la liaison peptidique de l'OTA. La voie la plus intéressante pour contrôler les effets des mycotoxines chez les animaux et limiter le transfert des toxines dans les produits animaux destinés à la consommation humaine, consiste à utiliser des ligands capables de réduire leur absorption dans le tube digestif. La majorité des ligands utilisés jusqu'ici sont des argiles ou des charbons actifs dont l'efficacité a été démontrée pour la seule famille des aflatoxines. L'INRA, en collaboration avec deux industriels, a entrepris au cours des sept dernières années des études fondamentales destinées à identifier les interactions chimiques entre des ligands issus de parois de microorganismes probiotiques d'une part et des toxines d'autre part.

Une première étude réalisée *in vitro* a montré que la paroi entière de *Saccharomyces cerevisiae* pouvait fixer la zéaralénone (Yiannikouris *et al* 2003). Des tests conduits avec quatre souches de levure *S. cerevisiae* choisies en fonction de leurs teneurs respectives en glucanes, mannanes et chitine de leur paroi, ont permis de montrer que la fraction de glucanes joue un rôle majeur dans la capacité de fixation des mycotoxines. Le modèle de Hill appliqué à la courbe décrivant la quantité de toxine fixée par rapport à la quantité de toxine ajoutée montre qu'une corrélation existe entre la quantité de β -D-glucanes dans les parois de levure et la capacité de fixation de la toxine (Yiannikouris *et al* 2004a). Nous avons montré que la structure tridimensionnelle des β -D-glucanes est un facteur déterminant de leur efficacité dans le processus de formation de complexes chimiques avec les mycotoxines. Les structures en simple ou triple hélices des $\beta(1,3)$ -D-glucanes sont les mieux adaptées à la fixation des mycotoxines et la présence de ramifications courtes de $\beta(1,6)$ -D-glucanes sur la chaîne principale de $\beta(1,3)$ -D-glucanes augmente la stabilité des complexes «ligand-toxine» (Yiannikouris *et al* 2004b). La nature des interactions chimiques qui s'établissent entre les toxines et les glucanes a été déterminée par l'application des techniques de RMN et de RX, qui ont par ailleurs confirmé l'importance de la structure tridimensionnelle à la fois des β -D-glucanes et

des toxines. Des modèles moléculaires ont été construits en collaboration avec l'Institut Pasteur (Yiannikouris 2004c, 2006) montrant l'absolue nécessité d'une homologie géométrique de forme et de taille des molécules de toxines d'une part, et des espaces libres au sein des hélices de β -D-glucanes d'autre part, pour que les deux composés interagissent. Des liaisons «hydrogène» nombreuses et de faible énergie s'établissent alors entre les molécules de toxines et les fonctions hydroxyles des $\beta(1,3)$ -D glucanes. Les ramifications de $\beta(1,6)$ -D-glucanes recouvrent la partie externe des molécules de toxines qui sont ainsi encagées dans l'axe central de l'hélice de $\beta(1,3)$ -D glucanes. En outre, des liaisons de van der Waals s'établissent entre les cycles des glucanes et des toxines, ce qui augmente l'énergie de liaison des toxines. Des études menées dans les conditions de pH rencontrées dans le tube digestif (pH 3, 6, 8) ont montré que la fixation des toxines par les β -D-glucanes est optimale en milieu acide et que la présence de ramifications $\beta(1,6)$ -D-glucanes stabilise les complexes «glucane-toxine» en milieu alcalin (Yiannikouris *et al* 2004d).

Une deuxième étude a été conduite dans le but d'explorer la capacité des bactéries fermentaires à inactiver les fusariotoxines afin de les utiliser comme agent de conservation des ensilages. Le criblage de 202 souches de bactéries fermentaires pour leur capacité à biotransformer /ou séquestrer *in vitro* le DON, la zéaralénone et les fusonisines B₁ et B₂ (FB₁ et FB₂) a montré que cette propriété est présente dans de nombreuses espèces bactériennes, les genres *Streptococcus* spp. et surtout *Enterococcus* spp. apparaissant comme les plus efficaces (Niderkorn *et al* 2006, Niderkorn *et al* 2007). *S. thermophilus* est capable de fixer jusqu'à 70% de zéaralénone et le complexe formé est stable pendant 18 h lorsqu'il est incubé dans du contenu digestif du rumen ou bien dans de la pepsine, du lysozyme, de la pancréatine ou de la bile (Niderkorn 2007). Cette étude a également montré que les parois de certaines bactéries lactiques (*Lactobacillus paraplantarum*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactococcus lactis*) peuvent inactiver la FB₁ et la FB₂ selon un processus chimique voisin de celui décrit précédemment pour la levure *S. cerevisiae*. L'application de différents traitements physicochimiques, enzymatiques ou l'utilisation de souches dont la composition des parois variait, ont permis de montrer

que les peptidoglycane des parois bactériennes sont principalement impliqués dans le processus de fixation des fumonisines. L'emploi de peptidoglycane purs a confirmé ce résultat. Par ailleurs, nous avons montré que ce sont les chaînes d'acide tricarballoylique des fumonisines qui interagissent avec les peptidoglycane, alors que le groupement amine n'intervient pas. La plus grande affinité des peptidoglycane pour la FB₂ par rapport à la FB₁ a pu être expliquée par la modélisation moléculaire des fumonisines (Niderkorn 2007). Nous avons montré qu'une liaison hydrogène intramoléculaire s'établit entre le groupement hydroxyle supplémentaire de la FB₁ d'une part, et un acide tricarballoylique d'autre part, ce qui modifie la configuration spatiale de la molécule et réduit fortement sa

capacité à s'associer aux peptidoglycane. Des essais conduits avec du contenu digestif ruminal hébergeant des bactéries lactiques, ont indiqué qu'une fraction de zéaralénone disparaissait instantanément après l'ajout de contenu digestif ruminal, vraisemblablement par une séquestration due à la flore microbienne. Ce résultat pourrait expliquer au moins en partie la sensibilité moindre des ruminants à la zéaralénone.

Conclusion

Les travaux récemment engagés par l'INRA et ses partenaires démontrent la réalité de l'impact toxique des mycotoxines sur les performances et les pro-

duits issus des filières animales. Chez le porc, les toxines de *Fusarium* ou encore l'aflatoxine B₁, altèrent la réponse des systèmes de défense immunitaires mais aussi métaboliques, avec des conséquences en terme de sensibilité aux infections. Chez la volaille, de fortes expositions alimentaires à la fumonisine B₁, contaminant naturel du maïs, entraînent à la fois des pertes de production pour l'élevage de palmipèdes et la présence de résidus de ces toxines dans les foies voire les reins de volaille. Chez les ruminants, les mycotoxines des fourrages secs ou ensilés perturbent les capacités fermentaires du rumen. De plus, des résidus d'aflatoxines ou d'ochratoxine A ont été détectés dans le lait de grand mélange, même si les niveaux mesurés demeurent en deçà des seuils réglementaires.

Références

- Accensi F., Pinton P., Callu P., Bourges-Abella N., Guelfi J.F., Grosjean F., Oswald I.P., 2006. Ingestion of low doses of deoxynivalenol does not affect the biochemical, hematological and immune responses of piglets. *J. Anim. Sci.*, 84, 1935-1942.
- AFSSA, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, 2006. Evaluation des risques liés à la présence de mycotoxines dans les chaînes alimentaires humaine et animale, rapport synthétique, 82p.
- Bailly J.D., Benard G., Jouglar J.Y., Durand S., Guerre P., 2001. Toxicity of *Fusarium moniliforme* culture material containing known levels of fumonisin B1 in ducks. *Toxicology*, 163, 11-22.
- Bauer J., Gareis M., Bott A., Gedek B., 1989. Isolation of a mycotoxin (gliotoxin) from a bovine udder infected with *Aspergillus fumigatus*. *J. Med. Vet. Mycol.*, 27, 45-50.
- Boudra H., Morgavi D. P., 2005. Mycotoxin risk evaluation in feeds contaminated by *aspergillus fumigatus*. *Anim. Fd Sci. Technol.*, 120, 113-123.
- Boudra H., Morgavi D.P., 2006. Development and validation of a HPLC method for the quantitation of ochratoxins in plasma and raw milk. *J. Chromat., B, Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 843, 295-301.
- Boudra H., Morgavi D.P., Galtier P., Michalet-Doreau B., 2002. Occurrence of toxigenic fungi and mycotoxins in conserved forage: significance and prevention. *Renc. Rech. Rum.*, 9, 17-23.
- Boudra H., Alvarez D., Jouany J.P., Morgavi D.P., 2005. Transmission of ochratoxin a into ewe's milk following a single or chronic ingestion of contaminated feed. In: *The world mycotoxin forum. 3rd Conf.*, Noordwijk, The Netherlands, 45.
- Boudra H., Barnouin J., Dragacci S., Morgavi D. P., 2007. Aflatoxin M₁ and ochratoxin a in raw bulk milk from french dairy herds. *J. Dairy Sci.*, 90, 3197-3201.
- Bouhet S., Oswald I.P., 2005. The effects of mycotoxins, fungal food contaminants, on the intestinal epithelial cell derived innate immune response. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 108, 199-209.
- Bouhet S., Oswald I.P., 2007. The intestine as a possible target for fumonisin toxicity. *Mol. Nutr. Fd Res.*, 51, 925-931.
- Bouhet S., Hourcade E., Loiseau N., Fikri 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.
- Bouhet S., Le Dorze E., Pérès S.Y., Fairbrother J.M., Oswald I.P., 2006. Mycotoxin fumonisin B₁ selectively down-regulates basal IL-8 expression in pig intestine: *in vivo* and *in vitro* studies. *Fd Chem. Toxicol.*, 44, 1768-1773.
- Gareis M., Wernery U., 1994. Determination of gliotoxin in samples associated with cases of intoxication in camels. *Mycotox. Res.*, 10, 2-8.
- Guerre P., Tardieu D., Bailly J.D., Auvergne A., Benard G., Babilé R., 2006a. Devenir et persistance à l'état résiduel des fumonisines chez le canard mulard. 7^{èmes} Journ. Rech. Palmipèdes à Foie Gras, Arcachon, France, 50-54.
- Guerre P., Tardieu D., Bailly J.D., Auvergne A., Benard G., Babilé R., 2006b. Impact des fumonisines sur la croissance et le gavage du canard mulard. 7^{èmes} Journ. Rech. Palmipèdes à Foie Gras, Arcachon, France, 55-57.
- Halloy D.J., Gustin P.G., Bouhet S., Oswald I.P., 2005. Oral exposure to culture material extract containing fumonisins predisposes swine to the development of pneumonitis caused by *Pasteurella multocida* type A. *Toxicology*, 213, 34-44.
- Jouany J.P., 2007. Methods for preventing, decontaminating and minimizing the toxicity of mycotoxins in feeds. *Anim. Fd Sci. Technol.*, 137, 342-362.
- Jouany J.P., Morgavi D.P., Boudra H., 2006. Le risque mycotoxique dans la chaîne alimentaire en France. *Cah. Nutr. Diét.*, 41, 151-158.
- Loiseau N., Debrauwer L., Sambou T., Bouhet S., Miller J.D., Martin P., Viadère J.L., Pinton P., Puel O., Pineau T., Tulliez J., Galtier P., Oswald I.P., 2007. Fumonisin B₁ exposure and its selective effects on porcine jejunal segment: sphingolipids, glycolipids and transepithelial passage disturbance. *Biochem. Pharmacol.*, 74, 144-152.
- Marin D.E., Taranu I., Bunaciu P.R., Pascale F., Tudor D.S., Avram N., Sarca M., Cureu I., Criste R.D., Suta V., Oswald I.P., 2002. Changes in performance, blood parameters, humoral and cellular immune response in weaning piglets exposed to low doses of Aflatoxin. *J. Anim. Sci.*, 80, 1250-1257.
- Marin D.E., Taranu I., Pascale F., Lionide A., Burlacu R., Bailly J.D., Oswald I.P., 2006. Gender-related differences in the immune response of weaning piglets exposed to low dose of fumonisin extract. *Br. J. Nutr.*, 95, 1185-1192.
- Marin D.E., Gouze M.E., Taranu I., Oswald I.P., 2007. Fumonisin B₁ alters cell proliferation and IL-2 synthesis in swine peripheral blood mononuclear cells. *Mol. Nutr. Fd Res.*, Sous presse.
- Meissonnier G.M., Laffitte J., Loiseau N., Benoit E., Raymond I., Pinton P., Cossalter A.M., Bertin G., Oswald I.P., Galtier P., 2007. Dietary exposure to aflatoxin B₁ causes selective impairment of drug-metabolizing enzymes in pig liver. *Fd Chem. Toxicol.*, 45, 2145-2154.
- Morgavi D.P., Boudra H., Jouany J.P., Graviou D., 2003. Prevention of patulin toxicity on rumen microbial fermentation by sh-containing reducing agents. *J. Agric. Fd Chem.*, 51, 6906-6910.
- Morgavi D.P., Boudra H., Jouany J.P., Michalet-Doreau B., 2004. Effect and stability of gliotoxin, an *Aspergillus fumigatus* toxin, on *in vitro* rumen fermentation. *Fd Addit. Contamin.*, 21, 871-878.
- Niderkorn V., 2007. Activités de biotransformation et de séquestration des fusariotoxines chez les bactéries fermentaires pour la détoxification des ensilages de maïs. Thèse de Doctorat, Université Blaise Pascal de Clermont-Ferrand, France, 208p.
- Niderkorn V., Boudra H., Morgavi D.P., 2006. Binding of *Fusarium* mycotoxins by fermentati-

- ve bacteria *in vitro*. J. Appl. Microbiol., 101, 849-856.
- Niderkorn V., Morgavi D.P., Pujos E., Tissandier A., Boudra H., 2007. Screening of fermentative bacteria for their ability to bind and biotransform deoxynivalenol, zearalenone and fumonisins in an *in vitro* simulated corn silage model. Fd Addit. Contam., 24, 406-415.
- Oswald I.P., 2006. Role of intestinal epithelial cells in the innate immune response of the pig intestine. Vet. Res., 37, 359-368.
- Oswald I.P., Comera C., 1998. Immunotoxicity of mycotoxins. Rev. Med. Vet., 149, 585-590.
- Oswald I.P., Laffitte J., Eeckhoutte C., Fournout S., Calleja C., Le Bars J., Fairbrother J.M., Galtier P., 2001. Influence of dietary fumonisin B₁ exposure on immunological and metabolic parameters in control or *E. coli*-infected young pigs. In: Mycotoxins and phycotoxins in perspective at the turn of the millenium, de Koe W.J., Samson R.A., van Egmond H.P., Gilbert J., Sabino M. (Eds). Proc.Xth Int. IUPAC Symp. Mycotoxin and Phycotoxins, May 21-25 2000, Guarujá, Brazil, 237-244.
- Oswald I.P., Desautels C., Laffitte J., Fournout S., Pers S.Y., Odin M., Le Bars P., Le Bars J., Fairbrother J.M., 2003. Mycotoxin fumonisin B₁ increases intestinal colonization by pathogenic *Escherichia coli* in pigs. Appl. Env. Microbiol., 69, 5870-5874.
- Pinton P., Accensi F., Beauchamp E., Cossalter A.M., Callu P., Grosjean F., Oswald I.P., 2008. Ingestion of Deoxynivalenol (DON) contaminated feed alters the pig vaccinal immune responses. Toxicol. Letters, sous presse.
- Raynal M., Bailly J.D., Benard G., Guerre P., 2001. Effects of fumonisin B₁ present in Fusarium moniliforme culture material on drug metabolising enzymes activities in ducks. Toxicol. Lett., 121, 179-190.
- Taranu I., Marin D.E., Bouhet S., Pascale F., Bailly J.D., Miller J.D., Pinton P., Oswald I.P., 2005. Mycotoxin, Fumonisin B₁, alters the cytokine profile and decreases the vaccinal antibody titer in pigs. Toxicol. Sci., 84, 301-307.
- Tardieu D., Bailly J.D., Benard G., Tran S.T., Guerre P., 2004. Toxicity of maize containing known levels of fumonisin B₁ during force-feeding of ducks. Poult. Sci., 83, 1287-1293.
- Tardieu D., Tran S.T., Auvergne A., Babile R., Benard G., Bailly J.D., Guerre P., 2006. Effects of fumonisins on liver and kidney sphinganine and the sphinganine to sphingosine ratio during chronic exposure in ducks. Chem. Biol. Interact., 160, 51-60.
- Tardieu D., Bailly J.D., Skiba F., Métayer J.P., Grosjean F., Guerre P., 2007a. Chronic toxicity of fumonisins in turkeys. Poult. Sci., 86, 1887-1893.
- Tardieu D., Bailly J.D., Skiba F., Métayer J.P., Guerre P., 2007b. Toxicocinétique de la Fumonisine B₁ administrée par voie orale chez la dinde en l'absence et en la présence d'une exposition préalable a cette toxine dans l'aliment pendant une période de 9 semaines. 7^{èmes} Journ. Rech. Avicole, Tours, France, 362-366.
- Tardieu D., Bailly J.D., Skiba F., Guerre P., 2007c. Validation d'une méthode de dosage de la Fumonisine B₁ dans les matrices carnées et application à la recherche de contamination chez la dinde. 7^{èmes} Journ. Rech. Avicole, Tours, France, 541-545.
- Tran S.T., Bailly J.D., Tardieu D., Durand S., Benard G., Guerre P., 2003. Sphinganine to sphingosine ratio and predictive biochemical markers of fumonisin B₁ exposure in ducks. Chem. Biol. Interact., 146, 61-72.
- Tran S.T., Auvergne A., Benard G., Bailly J.D., Tardieu D., Babile R., Guerre P., 2005. Chronic effects of fumonisin B₁ on ducks. Poult. Sci., 84, 22-28.
- Tran S.T., Tardieu D., Auvergne A., Bailly J.D., Babile R., Durand S., Benard G., Guerre P., 2006. Serum sphinganine and the sphinganine to sphingosine ratio as a biomarker of dietary fumonisins during chronic exposure in ducks. Chem. Biol. Interact., 160, 41-50.
- Yiannikouris A., Poughon L., Cameleyre X., Dussap C.G., François J., Bertin G., Jouany J.P., 2003. A novel technique to evaluate interactions between *Saccharomyces cerevisiae* cell wall and mycotoxin: application to zearalenone. Biotech. Lett., 25, 783-789.
- Yiannikouris A., François J., Poughon L., Dussap C.G., Bertin G., Jeminet G., Jouany J.P., 2004a. Adsorption of zearalenone by β -D-glucans in the *Saccharomyces cerevisiae* cell wall. J. Fd Protect., 67, 1195-1200.
- Yiannikouris A., François J., Poughon L., Dussap C.G., Bertin G., Jeminet G., Jouany J.P., 2004b. Alkali extraction of β -D-glucans from *Saccharomyces cerevisiae* cell wall and study of their adsorptive properties toward zearalenone. J. Agric. Fd Chem., 52, 3666-3673.
- Yiannikouris A., André G., Buléon A., Jeminet G., Canet I., François J., Bertin G., Jouany J.P., 2004c. Comprehensive conformational study of key interactions involved in zearalenone complexation with β -D-Glucans. Biomacromolecules, 5, 2176- 2185.
- Yiannikouris A., François J., Poughon L., Dussap C.G., Jeminet G., Bertin G., Jouany J.P., 2004d. Influence of pH on complexing of model β -D-glucans with zearalenone. J. Fd Prot., 67, 2741-2746.
- Yiannikouris A., André G., Poughon L., François J., Dussap C.G., Jeminet G., Bertin G., Jouany J.P., 2006. Chemical and conformational study of the interactions involved in mycotoxin complexation with β -D-glucans. Biomacromolecules, 7, 1147-1155.

Résumé

L'exposition d'animaux d'élevage à une alimentation contaminée par les mycotoxines démontre l'effet de ces contaminants naturels sur les performances zootechniques et la qualité des produits d'origine animale. Chez le porc, l'aflatoxine B₁, la fumonisine B₁ et le déoxynivalénol altèrent la réponse du système immunitaire avec de possibles conséquences en termes de sensibilité aux infections. Ces mêmes toxines modifient l'activité des enzymes hépatiques de biotransformation, ce qui pourrait perturber le devenir ou l'efficacité de dérivés xénobiotiques ou endogènes. Chez la volaille, de fortes expositions alimentaires aux fumonisines, en limite des seuils de tolérance européens pour le maïs, entraînent des pertes de production chez les canards et les dindes. De plus, des résidus tissulaires de cette mycotoxine ont été détectés dans le tissu hépatique ou rénal de ces deux espèces. Chez les ruminants, les mycotoxines des fourrages secs ou ensilés comme la gliotoxine, la patuline, la roquefortine C ou l'acide mycophénolique perturbent les capacités fermentaires du rumen. Enfin, des résidus d'aflatoxines ou d'ochratoxine A ont été détectés dans le lait de grand mélange. Toutefois, les teneurs mesurées demeurent inférieures aux seuils réglementaires européens.

Abstract

The mycotoxic risk: danger and health impact in animal production

Animal exposure to mycotoxin contaminated feeds demonstrates the effect of these natural contaminants on animal performances and on safety of food products of animal origin. Aflatoxine B₁, fumonisin B₁ and deoxynivalenol have been found to alter immune response in pigs with putative consequences in terms of susceptibility to infections. The same toxins modulate liver biotransformation enzymes, leading to possible changes in the normal fate or action of xenobiotic or endogenous compounds. In poultry, high exposure to fumonisins leads to lower duck or turkey production. Tissue residues of fumonisins have been detected in hepatic or renal tissues of these animals

when exposed to levels corresponding to the upper limit of the European tolerance for maize. In ruminants, gliotoxin, patulin, roquefortin C and mycophenolic acid have been investigated as possible contaminants of fodder. All these toxins disturb ruminal fermentations. Through a national survey, residues of aflatoxin M₁ and ochratoxin A have been detected in commercial milks. However, the measured concentrations are below the European regulatory level for each toxin.

GALTIER P., OSWALD I.-P., GUERRE P., MORGAVI D., BOUDRA H., JOUANY J.-P., 2008. Le risque mycotoxique : danger et impact sanitaire en productions animales. *INRA Prod. Anim.*, 21, 107-116.