

*Critères
d'hygiène de
l'environnement 11*

Mycotoxines

*Résumé
d'orientation*

Publié par l'Organisation mondiale de la Santé
en liaison avec l'Organisation internationale du Travail et le
Programme des Nations Unies pour l'Environnement

AVERTISSEMENT AU LECTEUR

Pour donner suite à un certain nombre de résolutions de l'Assemblée mondiale de la Santé, et compte tenu des recommandations de la Conférence des Nations Unies sur l'environnement humain tenue à Stockholm en 1972 et de celles du Conseil d'administration du Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUÉ), on a entrepris en 1973 un programme intégré de grande envergure consacré à l'évaluation des effets sur la santé dus à la pollution de l'environnement. Connu sous le nom de Programme OMS des critères d'hygiène de l'environnement, il est mis en œuvre avec l'appui du Fonds du PNUÉ pour l'environnement. En 1980, le Programme des critères d'hygiène de l'environnement a été incorporé dans un programme de plus grande ampleur, le Programme international sur la sécurité des substances chimiques (IPCS) que patronnent conjointement le Programme des Nations Unies pour l'Environnement, l'Organisation internationale du Travail et l'Organisation mondiale de la Santé. Les travaux réalisés dans le cadre du programme ont abouti à la publication d'une série de documents sur les critères d'hygiène de l'environnement.

Chaque document de la série consiste en une mise au point scientifique approfondie sur des polluants ou des groupes de polluants particuliers de l'environnement. Il fournit toute une gamme de renseignements, depuis la nature des sources et la valeur des niveaux d'exposition jusqu'à un exposé détaillé des données disponibles au sujet des effets de ces polluants sur la santé humaine. Des projets rédactionnels sont préparés pour le compte de l'OMS par des experts ou des institutions nationales, puis soumis à l'examen approfondi d'une part de représentants des quelque 25 Etats membres participant au Programme, d'autre part d'un ou plusieurs groupes internationaux d'experts (*groupes de travail*). Un objectif important du programme consiste dans l'évaluation des données disponibles sur les rapports entre l'exposition à certains polluants environnementaux (ou à d'autres facteurs physiques et chimiques) et la santé humaine *en vue de fournir des directives garantissant la compatibilité entre les limites d'exposition fixées et la protection de la santé publique*.

Pour faciliter l'application de ces directives dans le cadre des programmes nationaux de protection de l'environnement, l'OMS a décidé de faire rédiger des «résumés d'orientation» où l'accent serait mis, parmi toutes les données présentées dans les documents *in extenso*, sur celles qui sont utiles aux spécialistes qui ont besoin de connaître les problèmes sanitaires en cause sans entrer dans le détail des aspects scientifiques.

Les résumés d'orientation reproduisent les directives d'exposition qui figurent dans les documents relatifs aux critères établis par les groupes de travail, ainsi que les principales données relatives aux effets sanitaires. On s'est efforcé d'éviter toute divergence par rapport aux données présentées dans les documents *in extenso*. Pour certains d'entre eux, particulièrement lorsque leur publication remonte à trois ou quatre ans, ce souci a conduit à l'exclusion des données nouvelles éventuellement publiées depuis la réunion des groupes de travail correspondants. Ces données seront prises en considération lorsque les documents relatifs aux critères et les résumés d'orientation seront revus et corrigés.

Les observations du lecteur au sujet de difficultés éventuelles rencontrées dans l'utilisation des données figurant dans les résumés d'orientation sont les bienvenues. Elles doivent être communiquées à l'adresse suivante:

Programme international sur la sécurité des substances chimiques
Division de l'hygiène de l'environnement,
Organisation mondiale de la Santé,
1211 Genève 27,
Suisse

MYCOTOXINES*

1. Introduction

Les mycotoxines sont les produits toxiques de champignons microscopiques (moisissures) qui peuvent être présents dans les denrées alimentaires dans certaines conditions de température et d'humidité. L'exposition à une catégorie de mycotoxines, à savoir les aflatoxines, peut avoir de graves répercussions sur la santé humaine. Quand les denrées alimentaires sont altérées du fait d'une dégradation microbienne, l'homme consomme en principe les parties les moins contaminées, laissant les autres aux animaux. C'est ce qui explique qu'on ait découvert plusieurs mycotoxines lors d'observations sur le terrain relatives à des animaux domestiques. Des effets toxiques chez l'animal ont également été établis pour trois autres catégories de mycotoxines, les ochratoxines, la zéaralénone et les trichothécènes (voir section 6).

2. Caractéristiques des aflatoxines

Certaines souches d'*Aspergillus flavus* et d'*A. parasiticus* produisent des aflatoxines qui peuvent provoquer une contamination considérable des denrées alimentaires de l'homme et des aliments pour animaux. Les conditions optimales pour la formation de ces toxines sont réunies dans les régions où la température et l'humidité sont élevées. On a montré qu'une humidité du substrat en équilibre avec une humidité relative de 85% (c'est-à-dire une activité de l'eau, a_w de 0.85) constituait la limite inférieure pour la croissance d'*A. flavus* et la production d'aflatoxines. Les températures minimale, optimale et maximale pour la production d'aflatoxines sont respectivement de 12° C, 27° C, et 40-42° C.

Bien que 17 composés, tous dénommés aflatoxines, aient été isolés, le terme «aflatoxines» s'entend habituellement de quatre composés, désignés B₁, B₂, G₁, et G₂, que l'on rencontre souvent simultanément

*Résumé de *Mycotoxines*, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1980 (Critères d'hygiène de l'environnement N° 11), 142 pages.

dans les aliments d'origine végétale comme le maïs, les cacahuètes et les fruits à coque, pour se limiter à quelques exemples. On dispose de méthodes d'analyse pour identifier leur présence et les doser dans les produits alimentaires et les tissus organiques à des concentrations de l'ordre du microgramme par kg et moins. Ces composés se distinguent les uns des autres par la couleur de leur fluorescence (B pour bleu et G pour vert [green]). L'aflatoxine B₁ est généralement celle que l'on trouve avec la concentration la plus élevée, G₁, B₂ et G₂ venant ensuite, dans cet ordre. La fluorescence intense qui suit l'exposition à un rayonnement ultraviolet permet de déceler des quantités extrêmement faibles (de l'ordre de 0,5 ng et même moins).

La contamination est possible avant la récolte, mais c'est plutôt la période qui suit l'arrachage des plants qui représente le moment critique pour la production d'aflatoxines. La sécheresse, lorsqu'elle coïncide avec une infestation par des insectes ou la renforce, peut se traduire par une contamination intense. D'après certaines études, les arachides cultivées en terrain sec (contrainte de déshydratation) accumulent davantage d'aflatoxines avant l'arrachage que la plante cultivée sous irrigation (35 800 µg/kg contre 50 µg/kg). Apparemment, la plus forte humidité de la graine assurée par l'irrigation réduit le potentiel de production d'aflatoxines, alors qu'une humidité de 31% seulement en cas de sécheresse est voisine de l'optimum pour cette production. Les graines de coton, le maïs, le sorgho, les pistaches, les amandes et les noix peuvent tous être infectés par *A. flavus*, peut-être à la suite de lésions infligées par les insectes vecteurs, mais on ne connaît pas l'ampleur de la contamination provoquée de la sorte.

La contamination la plus poussée a été observée dans les arachides et d'autres graines oléagineuses, notamment les graines de coton et le maïs. Parmi les fruits à coque, les plus touchés sont les noix du Brésil et les pistaches. La torréfaction des cacahuètes élimine environ 50% des aflatoxines. La contamination est en outre réduite du fait des techniques de préparation habituelle, qui comportent l'élimination des graines trop petites ou décolorées et de celles qui résistent à l'écalage ou au blanchiment. Après l'extraction de l'huile des graines oléagineuses, la majeure partie des aflatoxines reste dans les tourteaux: la petite quantité qui subsiste dans l'huile végétale est éliminée lors du traitement final de raffinage en milieu alcalin puis de raffinage

de colorant. Des traitements par l'ammoniaque ou par l'eau oxygénée (peroxyde d'hydrogène) ont été expressément mis au point en vue de détruire ou d'éliminer les aflatoxines présentes dans les denrées alimentaires et les aliments pour animaux.

3. Exposition humaine

Toute une série de produits alimentaires peuvent être contaminés et contenir des traces d'aflatoxines, soit directement par suite d'une prolifération fongique dans certains cas (par exemple le maïs et les fruits à coque), soit indirectement lorsque des animaux de ferme ingèrent des aflatoxines avec des aliments contaminés, d'où la présence de résidus de la toxine ou de ses métabolites dans les liquides ou tissus organiques de l'animal (par exemple le lait, mais aussi éventuellement la viande et les œufs). Chez les animaux, l'aflatoxine B₁ peut se transformer en aflatoxine M₁ que l'on retrouve dans le lait. Mais la concentration de cette dernière dans le lait de vache est environ 30 fois moins élevée que la concentration de l'aflatoxine B₁ dans les aliments consommés. Les différences considérables qui peuvent intervenir dans la manutention et le stockage des aliments pour animaux expliquent les différences de teneur en aflatoxine M₁ que l'on constate dans des échantillons de lait provenant de villages ou de producteurs en gros pourtant implantés dans des régions voisines.

L'exposition aux aflatoxines varie selon les conditions locales, y compris les traditions des différentes ethnies. Mais, quoi qu'il en soit, les nourrissons sont *a priori* particulièrement exposés, pour deux raisons: (a) les aliments pour nourrissons et enfants en bas âge sont parfois préparés à partir de lait en poudre ou même de maïs; b) la quantité d'aliments consommée est à cet âge élevée par rapport au poids corporel.

Les risques professionnels concernent deux catégories de personnel: 1) les travailleurs qui manipulent les graines, les aliments pour animaux, les arachides, etc., l'inhalation de la poussière contaminée constituant alors un danger; et 2) ceux qui effectuent des expériences sur les toxines ou qui se servent de toxines pures comme étalons dans les analyses.

Malgré l'absence de données quantitatives sur l'absorption, on sait que la plupart des cas de maladies provoquées par des aflatoxines,

chez les animaux comme chez l'homme, étaient liés à la consommation de produits alimentaires contaminés et, par conséquent, à une absorption au niveau des voies digestives. Il n'existe pas non plus des données quantitatives concernant la résorption des aflatoxines dans l'appareil respiratoire ou leur absorption au niveau cutané.

4. Effets de l'exposition

On a signalé des poussées d'aflatoxicose chez des animaux de ferme dans de nombreuses régions du monde. Comme dans le cas des études expérimentales sur les animaux, notamment des primates non hominiens, le foie est le principal organe touché; les manifestations chroniques peuvent comprendre une fibrose. Chez le porc, l'administration d'aflatoxines à des taux aussi faibles que 300 µg/kg d'aliments peut déterminer une aflatoxicose chronique dans un délai de 3-4 mois.

L'aflatoxine B₁ est un cancérigène hépatique chez au moins huit espèces animales, y compris des primates non hominiens. Des relations dose-réponse ont été établies lors d'études sur le rat, l'incidence des tumeurs étant estimée à 10% pour une concentration d'aflatoxine de 1 g/kg d'aliments. L'aflatoxine B₁ peut provoquer des aberrations chromosomiques et des ruptures de l'ADN dans les cellules végétales et animales; en outre, elle est mutagène chez les bactéries après activation métabolique.

Divers facteurs peuvent modifier les effets cancérigènes et autres des aflatoxines chez les animaux d'expérience; il s'agit de facteurs spécifiques à l'hôte, en particulier de caractéristiques endocriniennes et de caractéristiques liées au sexe, ainsi que d'interactions avec d'autres facteurs environnementaux. Les effets des nutriments, par exemple des agents lipotropes, des protéines, de la vitamine A et des lipides, méritent tout spécialement de retenir l'attention en raison des carences nutritionnelles qui existent dans certaines parties du monde où l'exposition aux aflatoxines peut être considérable.

L'association entre l'hépatotoxicité aiguë chez l'homme et l'exposition aux aflatoxines est mal connue, mais on a observé des cas d'atteinte hépatique aiguë pouvant être attribués à une aflatoxicose aiguë. C'est ainsi que, dans le nord-ouest de l'Inde, une épidémie

d'hépatite aiguë qui a fait plusieurs centaines de victimes, était apparemment liée à la consommation de maïs fortement contaminé, certains échantillons renfermant jusqu'à 15 mg d'aflatoxines par kg.

Le cancer du foie est plus répandu dans certaines régions d'Afrique et de l'Asie du Sud-Est que dans les autres parties du monde et il semble, lorsqu'on rapproche les renseignements épidémiologiques locaux des résultats de l'expérimentation animale, que l'augmentation de l'exposition aux aflatoxines puisse augmenter le risque de cancer primitif du foie. Les données concernant le Kenya, le Mozambique, le Swaziland et la Thaïlande font apparaître une corrélation positive entre l'apport quotidien d'aflatoxines par les aliments (3,5-222 ng/kg de poids corporel par jour) et l'incidence brute du cancer primitif du foie (1,2-13 cas pour 100 000 personnes par an). On a en outre des raisons de penser que des virus seraient en cause dans l'étiologie de la maladie.

5. Directives de protection sanitaire

Au vu des observations concernant les effets, cancérogènes en particulier, des aflatoxines chez plusieurs espèces animales et l'association entre le degré d'exposition aux aflatoxines et l'incidence du cancer du foie chez l'homme dans certaines régions, il convient de réduire l'exposition aux aflatoxines dans toute la mesure du possible. Du point de vue pratique, il est peut-être impossible d'exiger que les denrées alimentaires de base soient entièrement dépourvues d'aflatoxines mais le taux de contamination par ces toxines devrait être réduit grâce à la mise en œuvre de programmes englobant les éléments suivants: éducation des agriculteurs en vue d'améliorer la qualité et le stockage des récoltes, surveillance des denrées alimentaires et des aliments pour animaux du point de vue de leur teneur en aflatoxines, et application de techniques de traitement des produits alimentaires permettant d'éliminer les denrées contaminées.

6. Autres mycotoxines

Ochratoxines

Les ochratoxines sont produites par plusieurs espèces de champignons des genres *Aspergillus* et *Penicillium*. Ces champignons sont

ubiquitaires et leur pouvoir de contamination des denrées alimentaires et des aliments pour animaux est absolument considérable. L'ochratoxine A a été décelée dans de nombreux pays d'Europe et aux Etats-Unis d'Amérique dans des produits alimentaires tels que le blé, le maïs, l'avoine et l'orge, tandis que la présence d'ochratoxine B est rare. Alors que la formation d'ochratoxines par les espèces du genre *Aspergillus* ne paraît possible que dans des conditions de forte humidité et de température élevée, certaines espèces du genre *Penicillium* sont capables de produire des ochratoxines à des températures ne dépassant pas 5° C, comme on l'a constaté au Canada et en Scandinavie.

Des résidus d'ochratoxine A ont été identifiés dans les tissus de porcs d'abattage. Des cas d'ochratoxicose chez des animaux de ferme (porcs, volaille) ont été signalés dans plusieurs régions du monde. La néphropathie porcine est d'observation courante au Danemark depuis que la maladie y a été découverte il y a une cinquantaine d'années. Les épidémies qui ont éclaté en 1963 et en 1971 étaient liées à la forte humidité des céréales résultant de conditions climatiques exceptionnelles. L'analyse des reins prélevés dans des abattoirs sur des porcs atteints de néphropathie a révélé la présence d'ochratoxine A, à raison de 2-68 µG/kg dans 35% des cas. Vu que cette toxine n'a pas été décelée dans des reins sains, il semble qu'elle puisse jouer un rôle étiologique dans cette maladie. L'ochratoxine A s'est révélée néphrotoxique chez toutes les espèces animales étudiées jusqu'ici, même à la plus faible concentration étudiée (200 µg/kg d'aliments chez le porc et le rat).

La néphropathie balkanique endémique est une affection rénale humaine d'étiologie inconnue qui n'a été observée que parmi des populations rurales de Bulgarie, de Roumanie et de Yougoslavie. Les altérations rénales sont analogues à celles qui accompagnent la néphropathie porcine due à l'ochratoxine A. En Yougoslavie, où la néphropathie est endémique, on a trouvé de fortes concentrations d'ochratoxine A dans les aliments. Cependant, il est indispensable de poursuivre les études en vue de confirmer ou d'affirmer l'hypothèse selon laquelle cette toxine serait un déterminant causal de cette maladie.

Zéaralénone

La Zéaralénone, qui est un métabolite produit par diverses espèces de *Fusarium*, a été observée dans diverses céréales, en particulier le

maïs, dans de nombreux pays d'Afrique et d'Europe et aux Etats-Unis d'Amérique où elle constitue un contaminant naturel.

Des cas de syndrome oestrogénique consécutifs à la consommation d'aliments moisiss ont été observés pour la première fois chez des truies il y a 50 ans. La maladie se caractérise par une hypertrophie de la vulve et des glandes mammaires. L'administration expérimentale de 1 mg par jour pendant huit jours consécutifs suffit à déterminer le syndrome oestrogénique chez ces animaux. Chez des bovins recevant des aliments contaminés par la zéaralénone à raison de 14 mg/kg, on a observé des cas de réduction ou de perturbation de la fécondité et une prolongation du rut.

Dans quelques pays, on a constaté que des échantillons de produits alimentaires destinés à la consommation humaine contenaient 70 g de zéaralénone par kg, soit 400 fois moins que la plus faible dose qui détermine expérimentalement des effets chez le singe. Aucun rapport ne fait état d'effets indésirables consécutifs à l'ingestion de zéaralénone par l'homme, mais il pourrait exister des risques pour la santé humaine quand l'apport quotidien est plus élevé, comme c'était le cas dans deux études effectuées en Afrique où la bière et le porridge suri étaient très riche en zéaralénone.

Trichothécènes

Ces dernières années, on a isolé expérimentalement des trichothécènes, qui constituent une catégorie de mycotoxines, dans de nombreux champignons, notamment des espèces du genre *Fusarium*. Sur les nombreux dérivés trichothécéniques existants, quatre seulement ont été identifiés à l'état de contaminants naturels dans des échantillons de denrées alimentaires, d'ailleurs fort peu nombreux.

Des cas isolés d'intoxication chez des animaux de ferme pourraient être en rapport avec certains trichothécènes.

L'aleucie toxique alimentaire, infection diagnostiquée chez l'homme il y a une quarantaine d'années, était apparemment liée à la consommation de céréales attaquées par des moisissures de *Fusarium*. Cette maladie n'a pas fait sa réapparition depuis 1945 et rien ne démontre de façon péremptoire que les trichothécènes récemment identifiés soient en rapport avec des maladies humaines, notamment avec l'aleucie toxique alimentaire.

**Autres titres parus dans la série des
«Critères d'hygiène de l'environnement»**

1. Mercure
2. Polychlorobiphényles et polychloroterphényles
3. Plomb
4. Oxydes d'azote
5. Nitrates, nitrites et composés *N*-nitroso
6. Principes et méthodes d'évaluation de la toxicité des produits chimiques. Partie I
7. Oxydants photochimiques
8. Oxydes de soufre et particules en suspension
9. DDT et dérivés
10. Sulfure de carbone
11. Mycotoxines
12. Le bruit
13. Monoxyde de carbone
14. Rayonnement ultraviolet
15. Etain et organostanniques
16. Fréquences radioélectriques et hyperfréquences
17. Le manganèse
18. Arsenic
19. Sulfure d'hydrogène
20. Quelques dérivés du pétrole (*en préparation*)
21. Chlore et chlorure d'hydrogène (*en préparation*)
22. Ultrasons (*en préparation*)
23. Lasers et fréquences optiques (*en préparation*)
24. Titane