

# Aflatoxicoses chez le porc - Étude bibliographique de données cliniques et expérimentales

G.M. MEISSONNIER<sup>1,2</sup>, I.P. OSWALD<sup>1</sup> et P. GALTIER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> INRA, UR66 Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, 180 chemin de Tournefeuille, F-31391 Toulouse Cedex 9.

<sup>2</sup> ALLTECH France, 2-4 avenue du 6 juin 1944, F-95190 Goussainville.

## RÉSUMÉ

La bioactivation de l'aflatoxine B1 par les monoxygénases cytochrome P450 dépendantes aboutit à la formation d'un *exo*-époxyde qui peut interagir avec les acides nucléiques et les protéines. Le foie est le principal organe cible de l'aflatoxine B1 en raison de ses capacités de bioactivation. L'hépatotoxicité des aflatoxines conduit à l'altération des fonctions métaboliques et de la structure du tissu hépatique. Les aflatoxines montrent aussi des propriétés immunosuppressives. Cette revue résume les caractéristiques des aflatoxicoses porcines. L'aflatoxicose aiguë chez le porc conduit à une mortalité de presque tous les animaux en quelques heures à quelques jours. Dans les cas d'aflatoxicoses chroniques, les premières manifestations sont une diminution de la prise alimentaire et une altération de l'état général des animaux. La sensibilité aux aflatoxines est plus importante chez les jeunes. L'apparition des lésions hépatiques est dépendante du temps et de la dose d'exposition aux aflatoxines et s'accompagne généralement d'une augmentation des taux plasmatiques des enzymes hépatiques et d'une diminution de l'albuminémie. L'exposition chronique aux aflatoxines altère l'efficacité vaccinale. L'association d'aflatoxines avec d'autres mycotoxines n'induit pas d'effet toxique synergique sauf avec la fumonisine B1. L'incorporation de certains adsorbants inorganiques et organiques de mycotoxines dans les rations alimentaires montre un effet protecteur vis-à-vis des aflatoxines.

**Mots-clés :** aflatoxines - aflatoxine B1 - porc - hépatotoxicité - immunotoxicité - adsorbants.

## SUMMARY

**Aflatoxicosis in swine - A bibliographic review of clinical cases and experimental data.** By G.M. MEISSONNIER, I.P. OSWALD and P. GALTIER.

Aflatoxin B1 bioactivation with P450 cytochrome dependant monoxygenases produces an *exo*-epoxyde that can interact with nucleic acids and proteins. Liver is the main target organ of aflatoxin B1 because of its enzymatic capacity. Aflatoxin hepatotoxic properties lead to the destruction of the metabolic functions and tissue organization in liver. Aflatoxins also show immunosuppressive properties. This review summaries aflatoxicosis characteristics in swine. During acute aflatoxicosis, almost all animals died within hours or days following the intoxication. During chronic aflatoxicoses, the first signs are significant reductions in feed intake and a depressed state of the animals. Young swines are more sensitive than adults to aflatoxins. Development of hepatic lesions is dependent on aflatoxin concentration and on time of exposition and is usually associated with an increase in plasmatic levels of the hepatic enzymes and a decrease in plasmatic levels of albumin. Chronic intoxication with aflatoxins reduce vaccine efficacy. Association of aflatoxins with other mycotoxins does not seem to induce synergic toxic effects except for fumonisin B1. Incorporation of some inorganic or organic mycotoxin binders in animal feed show a protective effect toward aflatoxins contamination.

**Keywords :** aflatoxins - aflatoxin B1 - swine - hepatotoxicity - immunotoxicity - adsorbents.

## Introduction

Parmi les espèces fongiques certaines souches d'*Aspergillus flavus* et pratiquement toutes les souches d'*Aspergillus parasiticus* produisent des aflatoxines B1 (AFB1), B2 (AFB2), G1 (AFG1) ou G2 (AFG2). *A. flavus* ne produit que les aflatoxines B1 et B2. Cette espèce est plus adaptée au développement sur les parties aériennes des plantes et contamine plus facilement le maïs, le blé ou le coton. *A. parasiticus* est une moisissure du sol contaminant les noix ou les parties souterraines des plantes comme celles des arachides. La production d'aflatoxines est le plus souvent associée à la période de stockage des graines et des noix. Les principales sources de contamination alimentaire par les aflatoxines sont les céréales, l'arachide, les graines de coton et les fruits secs. Les contaminations naturelles par aflatoxines suivent un profil relativement constant : AFB1 70 à 80%, AFB2 <5%, AFG1 10 à 20%, AFG2 traces [16, 17, 82, 101].

L'intoxication par les aflatoxines a été mise en évidence et caractérisée dans les années 1960 après étude approfondie du syndrome 'X' du dindon qui consiste en une nécrose hépatique sévère. La mise en évidence des aflatoxines comme facteur toxique impliqué a levé un voile sur des épisodes

inexpliqués d'intoxications par contamination des aliments à base de noix [18, 48, 63, 93]. En 1987, puis en 1992, le Comité International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé les aflatoxines dans le groupe I c'est à dire comme substance aux effets cancérigènes avérés chez l'homme [50]. Des études épidémiologiques conduites en Afrique, Chine et en Asie du Sud-Est ont montré que l'effet hépato-carcinogène des aflatoxines est d'autant plus important que leur consommation est associée à une infection par le virus de l'hépatite B [51]. Les seuils établis par l'Union Européenne concernant la contamination de l'alimentation animale par AFB1 sont détaillés dans le tableau I [29].

## I. Toxicologie des aflatoxines

### TOXICOLOGIE GENERALE DES AFLATOXINES

Les aflatoxines ont différentes propriétés toxiques. Elles sont mutagènes, carcinogènes et tératogènes. Les monographies du CIRC (1993 et 2002) déclarent l'association d'aflatoxines (contaminations naturelles) et l'AFB1 cancérigènes chez l'homme. L'AFG1 et l'aflatoxine M1 (AFM1) sont déclarées cancérigènes sur la base d'expérimentations ani-

Substances indésirables	Produits destinés aux aliments pour animaux	Teneur maximale en mg/kg (ppm) d'aliments pour animaux d'une teneur en humidité de 12%
Aflatoxine B1	Matières premières des aliments pour animaux, à l'exception de:	0,05
	— arachide, coprah, palmiste, graines de coton, babassu, maïs et dérivés de leur transformation	0,02
	Aliments complets pour bovins, ovins et caprins, à l'exception de:	0,05
	— bétail laitier	0,005
	— veaux et agneaux	0,01
	Aliments complets pour porcs et volailles (à l'exception des jeunes animaux)	0,02
	Autres aliments complets	0,01
	Aliments complémentaires pour bovins, ovins et caprins (à l'exception des aliments complémentaires pour bétail laitier, veaux et agneaux)	0,05
	Aliments complémentaires pour porcs et volailles (à l'exception des jeunes animaux)	0,03
	Autres aliments complémentaires	0,005

TABLEAU I. — Extrait de la Directive 2002/32/CE du Parlement Européen et du Conseil du 7 mai 2002 sur les substances indésirables dans les aliments pour animaux.

males. L'AFB2 serait potentiellement cancérigène. Quant à l'AFG2, les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour la classer dans cette catégorie [50, 51]. Les niveaux de toxicité des aflatoxines s'expliquent par la structure de ces molécules. Ils ont été quantifiés par des tests de mutagénicité *in vitro*. La plus toxique des quatre aflatoxines naturelles est l'AFB1, viennent ensuite par ordre décroissant de toxicité l'AFG1 puis les AFG2 et AFB2. La structure cyclopentone de l'AFB1 la rendrait plus lipophile que l'AFG1 qui présente une structure lactone. Quant aux AFG2 et AFB2, elles ne présentent pas le cycle dihydrofurane, site de formation d'un époxyde (figure 1) [4, 14, 33]. La biotransformation des groupements fonctionnels peut conduire à une réduction de la toxicité lors d'hydroxylation ou de O-déméthylation. Elle peut aussi conduire à une bioactivation avec la formation d'époxydes sur la double liaison du cycle dihydrofurane, c'est le cas pour les aflatoxines B1, G1 et M1 [25, 63].

Les aflatoxines provoquent différentes lésions de l'ADN : aberrations chromosomiques, formation de micro-noyaux, échange de chromatides sœurs, cassure de chromosomes, modification de la synthèse d'ADN [100]. Ces effets sont principalement liés à l'action toxique des époxydes formés par l'action du système enzymatique réactionnel des mono-oxygénases à cytochromes P450. Le *cyp1A2* et la sous-famille des *cyp3A* sont les isoformes prépondérantes pour ce processus de bio-activation de l'AFB1. C'est la fonction *exo*-époxyde qui est le site hautement réactionnel de l'AFB1 8,9-époxyde conduisant à la formation d'adduits à l'ADN en position N<sub>7</sub> de la guanine. Cet adduit est instable, il conduit

à une dépurination et donc à la modification du cadre de lecture. L'AFB1 8,9-époxyde peut aussi se lier à des protéines (protéines nucléaires, liaison aux histones H3) et en modifier la structure et les fonctions comme l'altération du transport des électrons et de la respiration cellulaire (cytochromes b et c) [51, 54, 63]. La liaison de l'AFB1 8,9-époxyde aux protéines portant une séquence de translocation nucléaire (sur les résidus de lysine) aggraverait les effets toxiques de la molécule en facilitant le transport à proximité de l'ADN. La liaison aux protéines cytosoliques, non transloquées vers le noyau ou les mitochondries, formerait un stock d'AFB1 potentiellement toxique [9] (Figure 3). Les publications portant sur les effets carcinogènes des aflatoxines discutent surtout de l'importance de l'AFB1 8,9-époxyde mais il est important de préciser que les formes époxydes des AFG1 et AFM1 et de l'aflatoxicol conduisent aussi à la formation d'adduit à l'ADN [60].

#### Hépatotoxicité

En raison de ses capacités de bioactivation, le foie est la cible principale des aflatoxines. La principale conséquence d'une intoxication grave par aflatoxines est la nécrose hépatique qui se traduit par une forte augmentation des transaminases plasmatiques. Cette nécrose est associée à une infiltration de cellules inflammatoires. La réduction du nombre d'hépatocytes et leur dysfonctionnement provoquent une stéatose et une cholestase avec l'augmentation des taux plasmatiques en bilirubine, phosphatases alcalines (PAL) et  $\gamma$ -glutamyl transférases ( $\gamma$ -GT). Une prolifération des canalicules biliaires et le développement d'une fibrose hépatique

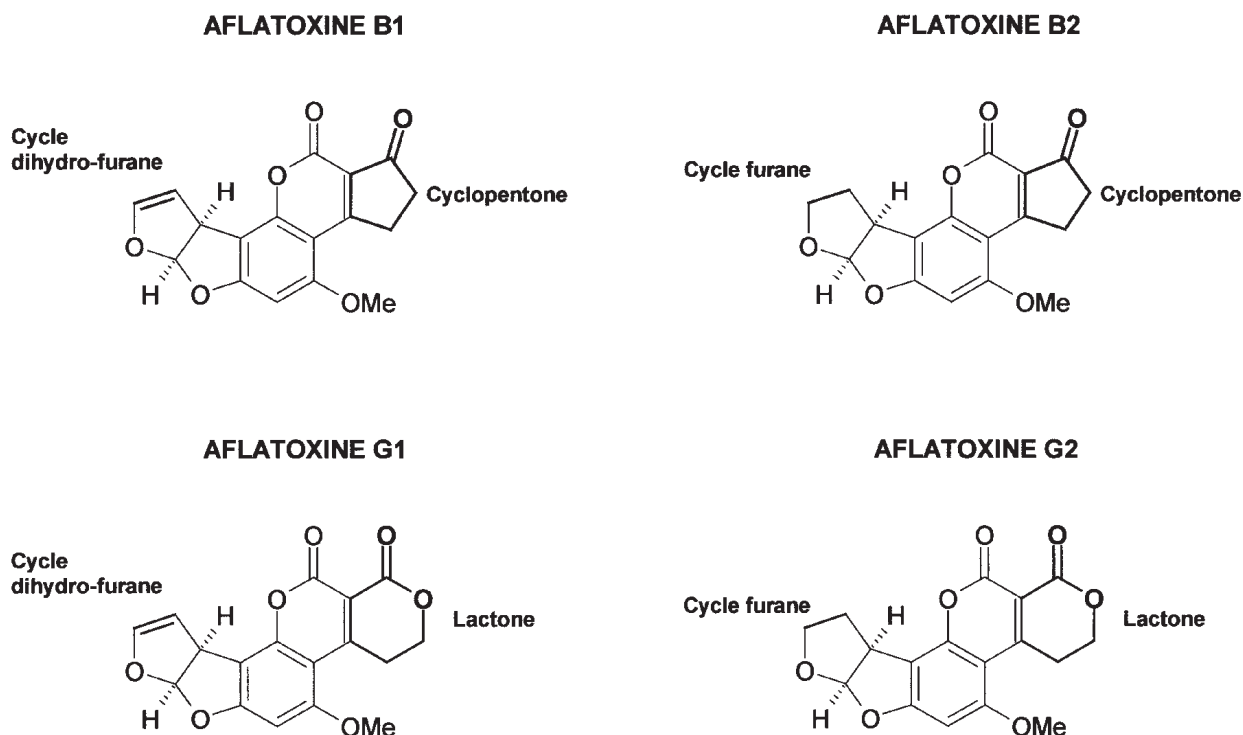


FIGURE 1.—Structures des aflatoxines B1, B2, G1 et G2.

apparaissent alors. Des études expérimentales ont démontré la grande variation de sensibilité des espèces animales à l'AFB1, la souris étant une espèce relativement résistante aux aflatoxines en comparaison du rat, du lapin ou du porc. La sensibilité entre individus d'une même espèce est également variable [9, 100]. L'exposition à l'AFB1 peut aboutir à un cancer hépatique surtout lorsqu'elle est associée à une infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C ; il a été démontré une interaction synergique significative entre ces deux hépatocarcinogènes avérés [56]. Chez l'homme, des études conduites sur des populations chinoises ont permis de mettre en évidence une mutation du gène suppresseur de tumeur p53 (codon 249) dans un cas sur deux de carcinome hépatocellulaire associé à une exposition aux aflatoxines. Cette mutation est une délétion qui modifie le cadre de lecture de ce gène suppresseur de tumeur, l'inactive et augmente la possibilité d'activation d'oncogènes. D'autres études épidémiologiques menées en Afrique ont aussi établi que le risque de cancer hépatique est associé au cumul des expositions aux aflatoxines [51, 54, 92, 102, 103].

#### Immunotoxicité

Chez l'animal, AFB1 exerce des propriétés immunosuppressives affectant en particulier l'immunité à médiation cellulaire par inhibition de la phagocytose, diminution de la production de radicaux oxygénés et altération de la production de cytokines. Son effet sur l'immunité à médiation humorale s'observe pour des expositions plus élevées, variables d'une espèce animale à une autre [7, 73, 75]. Les effets immunosuppresseurs de AFB1 semblent dus à l'altération de la synthèse d'acides nucléiques et de protéines avec diminution de la prolifération, de la maturation cellulaire et de la production des cytokines. La réactivation d'infections

parasitaires et la diminution de l'efficacité vaccinale ont été mises en évidence expérimentalement sur plusieurs modèles animaux après administration d'AFB1 (lapin, souris, porc), mais pas chez le poulet et la dinde vaccinés contre la maladie de Newcastle [20, 26, 34, 51, 65, 81, 98, 99].

#### Hématotoxicité

L'AFB1 exerce des effets hématotoxiques secondaires se caractérisant par des altérations dans les fonctions de la moelle osseuse (une myélotoxicité qui affecte les lignées des granulocytes et monocytes) et l'anémie consécutive à une aflatoxicose serait due à une aplasie médullaire et une hémolyse mais aussi à une diminution de l'absorption de fer. L'altération des fonctions hépatiques conduit à la diminution de la synthèse des facteurs de coagulation et des troubles de l'hémostase [77].

#### TOXICOCINETIQUE ET DEVENIR DE L'AFLATOXINE B1

L'AFB1 est une petite molécule lipophile. Des études menées chez le rat ont montré que l'absorption se réalise par diffusion passive au niveau du duodénum et qu'elle est importante puisque plus de 70% des doses administrées par voie orale ont pu être détectées après élimination dans les urines et les fécès [15, 47]. Après son absorption, la forme circulante de l'AFB1 est majoritairement liée à l'albumine par la formation d'une base de Schiff entre un résidu lysine et le métabolite AFB1 8,9 dihydrodiol (Figure 3). Cette forme liée à l'albumine sert de biotraceur des contaminations par les aflatoxines. Le volume de distribution de l'AFB1 est relativement faible et se limite aux organes impliqués dans le métabolisme et l'épuration des toxiques, essentiellement le foie et les reins [31].

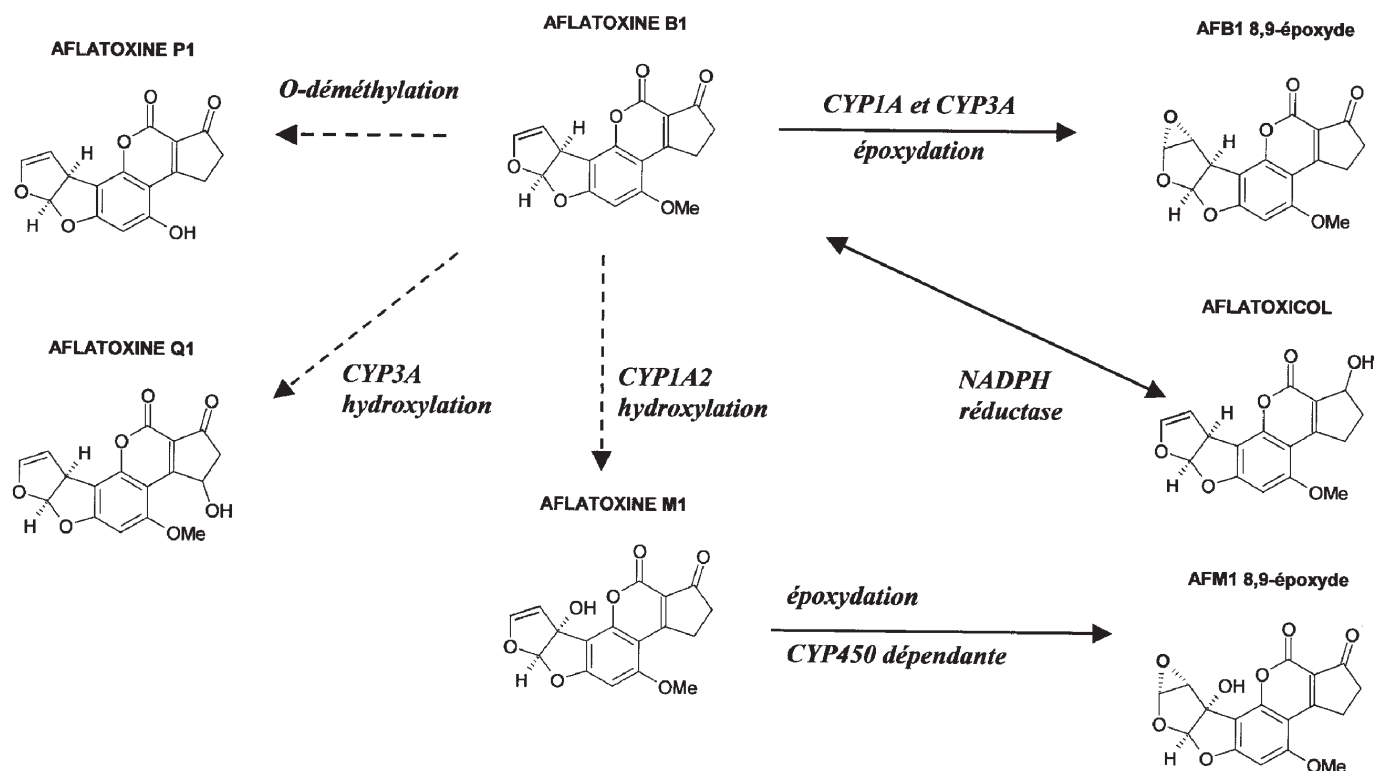


FIGURE 2. — Biotransformations de phase I entraînant une réduction (flèches en pointillés) ou une augmentation (flèches pleines) de la toxicité de l'aflatoxine B1.

La phase I de la métabolisation de AFB1 correspond au processus de bioactivation par oxydation *via* des monooxygénases à cytochrome P450. Elle est principalement réalisée dans le foie mais la muqueuse gastro-intestinale possède aussi les enzymes capables de bioactiver l'AFB1 [47]. D'après une étude menée *in vitro* sur la fraction microsomale d'hépatocytes humains, il existerait un rôle prépondérant de l'isoforme *cyp1A2* dans les réactions d'oxydation de l'AFB1 en AFM1 (4-hydroxy AFB1) et AFB1 8,9-époxyde. Le *cyp3A4* a une affinité plus modeste, il présente deux sites de liaison pour AFB1 et se trouve impliqué dans la formation de l'AFQ1 (3 $\alpha$ -hydroxy AFB1, peu toxique) et, dans une moindre mesure, dans celle de l'AFB1 8,9-époxyde [30, 35]. Toutefois, l'expression prépondérante de *cyp3A4* au niveau hépatique en fait un acteur majeur de la métabolisation de AFB1. La O-déméthylation de l'AFB1 conduit à l'aflatoxine P1 (AFP1) qui est ensuite détoxiquée par une UDP-glucuronyl-transférase. L'aflatoxicol est un métabolite issu de la réduction réversible de la fonction cétone en C<sub>1</sub> de AFB1 *via* une réductase NADPH dépendante cytosolique (Figure 2) [25, 32, 62, 68].

La phase II du métabolisme correspond à la détoxification de l'AFB1 8,9-époxyde. Elle est principalement assurée par une réaction de glutathion conjugaison réalisée par des glutathion *S*-transférases (GST) sur la fonction époxyde. L'AFB1 8,9-époxyde est aussi détoxiqué par des époxydes hydrolases conduisant à l'AFB1-dihydrodiol puis à l'AFB1-dialdéhyde ensuite transformé en AFB1-dialcool par l'AFB1-aldéhyde réductase [3, 53, 57] (Figure 3).

Les glutathion-conjugués et glucurono-conjugués sont éliminés majoritairement dans la bile et aussi dans les urines.

Les adduits aflatoxine-guanine sont aussi retrouvés dans les urines et peuvent servir de biotraceur comme les adduits aflatoxine-albumine plasmatiques. L'AFM1 demeure une molécule toxique et se trouve excrétée dans les urines et aussi dans le lait. Le risque existe alors pour l'homme consommateur de lait de vache ou de ses dérivés, mais aussi pour les jeunes animaux allaités qui peuvent eux aussi être destinés à l'alimentation humaine. L'AFM1 pose donc un problème de santé publique car c'est une substance toxique classée dans le groupe 2B par l'IARC, c'est-à-dire un cancérigène potentiel [47, 50].

## II. Aflatoxicoses aiguës chez le porc

Les aflatoxicoses aiguës survenues en élevage sont le plus souvent la conséquence de négligences dans la distribution de l'alimentation aux animaux par des restes alimentaires avariés et/ou dans les conditions d'élevages précaires. Dans les trois cas décrits par KETTERER *et col.* (1982), les animaux ont été exposés accidentellement à des doses d'AFB1 supérieures à 20 mg/kg d'aliment associées aux aflatoxines B2, G1 et G2 (Tableau II.a). La mort des animaux est le plus souvent survenue en quelques heures après un épisode hémorragique sévère. Les autopsies qui ont pu être réalisées ont montré des hémorragies internes massives. Les examens histologiques du tissu hépatique montrent une nécrose centrolobulaire importante. Les animaux qui survivent quelques jours présentent des troubles gastro-intestinaux (vomissement, diarrhée, hémorragie) et des lésions hépatiques

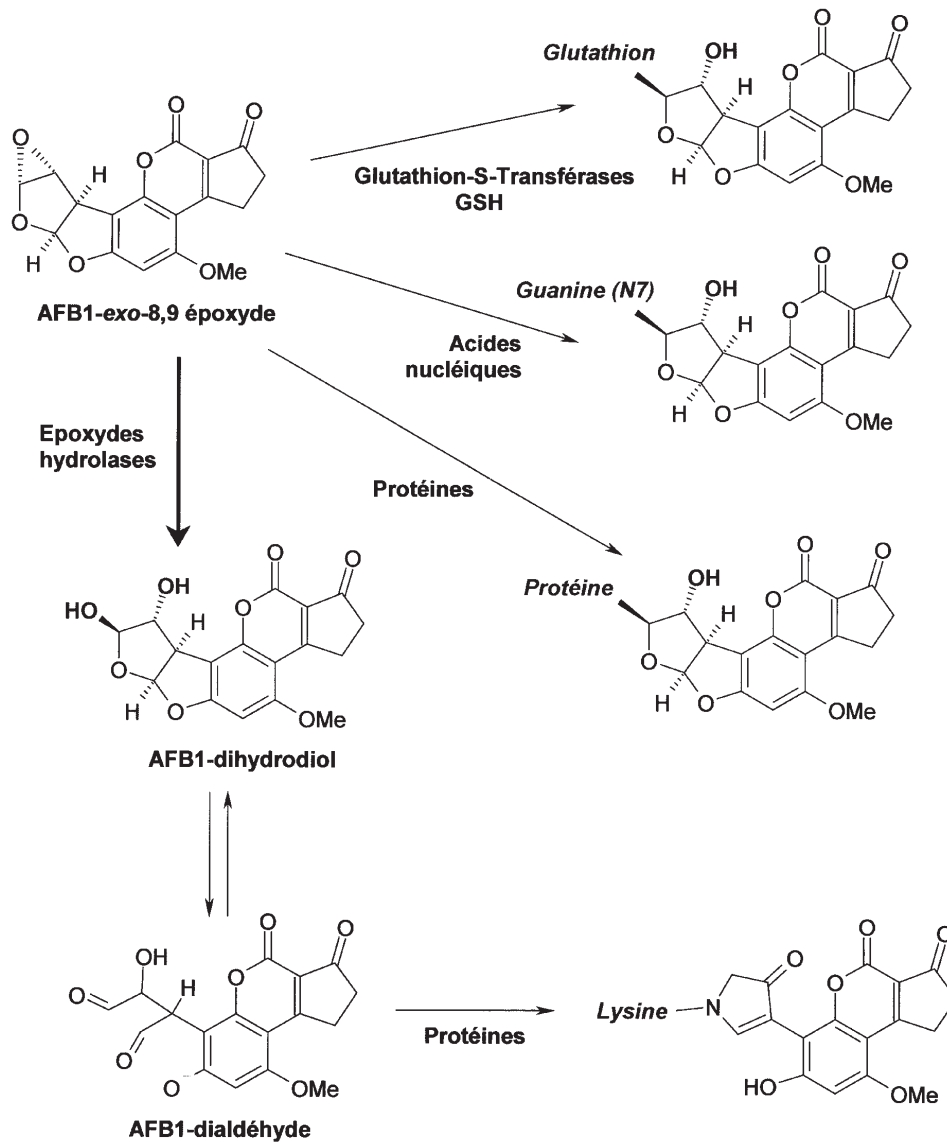


FIGURE 3. — Bioconversion de l'AFB1 *exo*-8,9-époxyde, adapté de Guengerich 1996.

sévères avec des hépatocytes vacuolés et une infiltration massive de cellules réticulo-endothéliales dans les zones centrolobulaires. Les reins présentent une néphrite interstitielle modérée avec infiltration de cellules réticulo-endothéliales [55].

## INTOXICATIONS EXPERIMENTALES AIGUËS

Les études expérimentales d'intoxications aiguës (Tableau II.b) permettent de suivre l'apparition et l'évolution des lésions hépatiques dans un délai de 72 heures après l'ingestion de fortes doses d'aflatoxines. Les manifestations cliniques observées après administration unique de 1,98 mg d'AFB1 purifiée ou d'un mélange d'aflatoxines (AFB1 57%, AFG1 37%, traces d'AFB2 et d'AFG2) par kilogramme de poids vif chez des porcs de 10 à 20 kg, sont identiques à celles des intoxications aiguës en élevage. Elle sont dominées par une altération de l'état général des animaux en quelques heures, une soif intense et une perte d'appétit, des tremblements et des pertes d'équilibre puis la mort après un

épisode de coma. Les autopsies réalisées recensent des foies décolorés et friables présentant des points rouges, certains animaux ayant développé en outre des hémorragies intestinales ou cardiaques [19]. Miller et col. (1982) ont particulièrement détaillé l'histologie des lésions hépatiques après administration unique de 1,2 mg d'aflatoxines (AFB1 81%, AFG1 19%, AFB2 et AFG2 traces) par kilogramme de poids vif chez des animaux de 12 à 15 kg. Vingt quatre heures après l'administration des toxines, les auteurs ont observé une nécrose et une anisocaryose des hépatocytes alors qu'en périphérie des lobules, le glycogène disparaît et les hépatocytes sont volumineux et vacuolés. Quarante huit heures après l'intoxication, les lobules hépatiques sont infiltrés par des lymphocytes, monocytes et macrophages et des vacuoles lipidiques apparaissent dans les zones centrolobulaires. Les dernières observations ont été réalisées soixante douze heures après l'intoxication, l'infiltration par les cellules réticulo-endothéliales est alors modérée, la distribution du glycogène revient à son état initial, les hépatocytes reprennent un aspect normal sauf ceux situés autour de la veine centro-

Auteur	Animaux	Aliments et toxines	Contamination alimentaire	Durée d'exposition	Observations
<b>II.a – Épisodes d'aflatoxicoses aiguës</b>					
<i>Ketterer 1982 [55]</i>	380 porcs (truies, porcs charcutiers)	Aliments avariés Aflatoxines	À partir du contenu stomacal : AFB1 : 0,6 à 5 mg/kg AFB2 : 0,1 à 0,5 mg/kg	<i>Consommation d'une unique ration contaminée</i>	<i>Mortalité</i> : 80 animaux en 3 jours <i>Clinique</i> : Hémorragie, trouble de l'équilibre et digestifs, décompensation sévère et rapide <i>Autopsie</i> : Hémorragie interne, oedèmes pulmonaire et hépatique, nécrose hépatique
	17 porcs	Arachides moisies Aflatoxines	AFB1 > 20 mg/kg AFB2 > 2 mg/kg AFG1 > 12 mg/kg AFG2 > 1 mg/kg	<i>Consommation d'une unique ration contaminée</i>	<i>Mortalité</i> : 8 animaux en 1 semaine
	60 porcs (3 mois)	Arachides moisies Aflatoxines	AFB1 > 10 à 20 mg/kg AFB2 > 0,5 mg/kg AFG1 > 10 à 20 mg/kg AFG2 > 0,5 à 1 mg/kg	4 jours	<i>Mortalité</i> : 8 animaux en 5 jours <i>Foie</i> : Stéatose hépatique, hyperplasie des hépatocytes, infiltration leucocytaire en centro-lobulaire
<b>II.b – Études expérimentales d'intoxications aiguës</b>					
<i>Cysewski 1968 [19]</i>	Porcelets (11 à 21 kg)	AFB1 ou AFB1 57%, AFG1 37%, AFB2 3%	1,98 mg/kg poids administration unique, per os	3 à 72 heures	<i>Clinique</i> : diminution de la prise alimentaire et troubles musculaires <i>Foie</i> : nécrose hépatique, infiltration leucocytaire, hémorragie hépatique ; la sévérité des lésions augmente avec le temps
<i>Miller 1982 [66]</i>	Porcelets (12 à 15 kg)	AFB1 81%, AFG1 19%	1,2 mg/kg poids administration unique, per os	24 à 72 heures	<i>Foie</i> : dégénérescence hépato-cellulaire, infiltration de leucocytes, stéatose, altération du contenu glyco-géno-lipidique

TABLEAU II. — Conditions d'intoxications aiguës par les aflatoxines chez le porc et tableau clinique.

lobulaire, des vacuoles lipidiques et des autophagosomes sont encore observés [66]. L'exploration des activités enzymatiques spécifiques du foie sur des prélèvements sanguins confirme le tableau lésionnel. Vingt quatre heures après l'exposition aux toxines, les activités phosphatases alcalines (ALP), aspartate amino-transférases (AST) et ornithine-carbamyl-transférases sont augmentées. S'il n'a pas été mis en évidence de variation de l'activité  $\gamma$ -glutamyl-transférase ( $\gamma$ -GT), l'activité des PAL reste élevée pendant les 72 heures qui suivent l'intoxication [19, 66].

Des aflatoxicoses expérimentales sub-aiguës ont été aussi étudiées. Osuna et col. (1982) ont exposé des porcs d'environ 20 kg à une dose quotidienne de 0,2 mg d'AFB1 par kilogramme de poids vif pendant 5 jours. Les observations recueillies sont plus proches des manifestations d'une intoxication chronique que des manifestations aiguës. Le tableau clinique révèle une diminution de la prise alimentaire et du gain de poids et l'altération du pelage, une augmentation des activités plasmatiques des AST, PAL et sorbitol déshydrogénase (SDH), une modification des facteurs de l'hémostase avec une diminution des concentrations en fibrinogène et protéines totales et une augmentation significative du temps de prothrombine. A l'autopsie, les auteurs ont observé des ictères sur le foie, les reins et le tissu adipeux abdominal et dans le foie, des hépatocytes vacuolés avec prolifération des canalicules biliaires et une lipidose périportale [70-72].

### III. Aflatoxicoses chroniques chez le porc

Les épisodes d'aflatoxicose chronique en élevage ont un caractère saisonnier avec une fréquence maximale en hiver

et au printemps lors de la phase critique du stockage des céréales qui correspond à la contamination par les mycotoxines, le maïs étant le principal support de contamination par les aflatoxines [46, 90]. Les cas décrits dans la littérature sont essentiellement survenus dans des états du sud des Etats-Unis ("corn belt") (Tableau III.a). La morbidité et la mortalité des animaux sont d'autant plus importantes que les taux de contamination par aflatoxines et la durée d'exposition sont élevés [11, 12, 46]. Les manifestations cliniques d'une aflatoxicose chronique chez le porc sont dominées par une diminution de la prise alimentaire et du gain de poids des animaux. Les porcs montrent une altération de leur état général évoluant vers des atonies musculaires, une asthénie et dans les cas les plus sévères vers le coma puis la mort. Il a parfois été noté une toux ainsi qu'une insuffisance respiratoire modérée. Les autopsies réalisées montrent toujours une atteinte hépatique avec des foies jaune clair à brun (stéatose, cholestase), certains étant modérément cirrhotiques. Moins systématiquement, on observe des atteintes pulmonaires avec présence de mucosités dans les bronchioles voire une fibrose. Certains animaux présentent un ictère généralisé, des œdèmes dans la zone mésentérique de la boucle du colon ou dans la zone péri-rénale. L'étude histologique du tissu hépatique révèle des hépatocytes gonflés avec un cytoplasme vacuolé (mégalo-cytose) et de gros noyaux (anisocaryose) dans la zone péri-lobulaire, des lésions inflammatoires focales (neutrophiles, éosinophiles et lymphocytes) initialement dans les zones inter-lobulaires (tissu conjonctif) qui s'étendent progressivement aux sinusoides, une hyperplasie des canalicules biliaires modérée à sévère, une fibrose inter-lobulaire modérée évoluant vers une forme disséquante et un contenu lipidique du foie significativement augmenté. Sur certains foies, des points de nécrose cellulaire ont pu être observés. Les bilans plasmatiques réalisés confirment l'alté-

ration des fonctions hépatiques avec augmentation des activités PAL et transaminases circulantes.

## INTOXICATIONS EXPERIMENTALES CHRONIQUES

Les effets d'une exposition de longue durée à des aliments contaminés par les aflatoxines (contamination naturelle ou aflatoxines purifiées) chez le porc ont été explorés à titre expérimental (Tableau III.b).

DUTHIE *et col.* (1966) ont réalisé une exposition prolongée à 0,14 mg, 0,28 mg ou 0,41 mg d'AFB1 par kilogramme d'aliment (mg/kg) pendant la période de croissance des porcs (20 à 70 kg). Les deux doses les plus importantes n'ont pas induit d'anomalies macroscopiques mais l'examen histopathologique des foies a révélé des hépatocytes vacuolés et une anisocaryose (noyau élargi à géants) ainsi qu'une prolifération des canalicules biliaires dans les zones périportales. Les lésions les plus sévères ont été l'hyperplasie des cellules de Kupfer et quelques détériorations du profil des lobules. Ces trois niveaux d'exposition à l'AFB1 ont aussi été testés sur des animaux en phase d'engraissement (70 à 100 kg) sans provoquer de lésions notables [23]. SOUTHERN *et col.* (1979) se sont intéressés plus précisément à la phase d'engraissement (porcs de plus de 50 kg) avec des doses d'exposition plus importantes : 0,38, 0,75 et 1,48 mg/kg d'aflatoxines (maïs naturellement contaminé par AFB1 74%, AFG1 19% et AFB2 7%) pendant soixante six jours. Les deux doses les plus importantes ont réduit les gains de poids.

Une mégalocytose des hépatocytes, une désorganisation du tissu hépatique avec nécrose et une prolifération des canalicules biliaires ont été observées chez les animaux exposés à 1,48 mg/kg d'aflatoxines et chez la moitié des animaux exposés à la dose de 0,75 mg/kg [91].

### Tableau clinique et hépatotoxicité

L'étude toxicologique conduite par HARVEY *et col.* (1988) sur des porcelets de 10 à 15 kg, est l'une des plus détaillées en ce qui concerne la description du tableau clinique et des atteintes hépatiques lors d'une aflatoxicose expérimentale. Ces auteurs ont étudié quatre niveaux d'exposition dans l'alimentation (AFB1 88%, AFB2 9%, AFG1 2%, AFG2 1% : 1, 2, 3 et 4 mg/kg) pendant vingt huit jours et ont principalement conclu que l'apparition des lésions lors d'une aflatoxicose est dose et durée-dépendante. Dès la première semaine d'expérimentation, les animaux des quatre groupes exposés aux aflatoxines ont eu une prise alimentaire et un gain de poids inférieurs aux animaux témoins. Le tableau clinique est décrit comme normal pour les animaux exposés à 1 ou 2 mg/kg d'aflatoxines. En revanche, pour ceux exposés à 3 ou 4 mg/kg d'aflatoxines, les auteurs ont rapporté une asthénie, des tremblements et un ictère. Le suivi hebdomadaire des activités enzymatiques sériques marqueurs de lésions hépatiques traduit des atteintes d'autant plus précoces que les doses d'aflatoxines administrées sont élevées, avec chronologiquement une augmentation significative de l'AST puis des PAL. L'augmentation des  $\gamma$ -GT n'a

Auteur	Animaux	Toxines	Contamination alimentaire	Durée expérimentale	Observations
<b>III.a – Épisodes d'aflatoxicoses chroniques</b>					
Hayes 1978 [46]	Porcs (élevage de 250 animaux)	Maïs AFB1 AFB2	Ration alimentaire : 0,8 mg/kg AFB1 + 0,2 mg/kg AFB2	1 mois environ	<i>Mortalité</i> : 30 porcs dans le mois <i>Clinique</i> : Ictère généralisé <i>Foie</i> : stéatose hépatique, infiltration leucocytaire dans le foie, hyperplasie des hépatocytes
Ketterer 1982 [55]	71 porcs (3mois)	Sorgho Aflatoxines Ochratoxine	AFB1 3 mg/kg AFB2 0,4 mg/kg AFG1 5 mg/kg AFG2 0,9 mg/kg OTA 0,1 mg/kg	3 semaines	<i>Mortalité</i> : 4 porcs <i>Clinique</i> : diminution de la prise alimentaire <i>Foie</i> : stéatose hépatique, hyperplasie des hépatocytes et canalicules biliaires
Coppock 1989 [12]	600 porcs à l'engraissement	Maïs Aflatoxines (non détaillées)	AF 2,5 à 3,5 mg/kg dans l'aliment	1 mois	<i>Mortalité</i> : 400 porcs dans le mois <i>Clinique</i> : anorexie, perte de poids, troubles digestifs et de l'équilibre, décompensation sévère et rapide <i>Foie</i> : hypertrophie, nécrose et fibrose hépatique
<b>III.b – Études expérimentales d'intoxications chroniques</b>					
Duthie 1966 [23]	Porcs	AFB1	0,14 mg/kg ; 0,28 mg/kg ou 0,41 mg/kg	Période de croissance de 20 à 70 kg	<i>Clinique</i> : diminution du gain de poids <i>Histologie du foie</i> : hépatocytes vacuolés et anisocaryose dans les zones périportales ; prolifération des canalicules biliaires
Southern 1979 [91]	Porcs (50 à 55 kg)	AFB1 74%, AFG1 19%, AFB2 7%	0,4 mg/kg ; 0,75 mg/kg ou 1,5 mg/kg	66 jours	<i>Clinique</i> : diminution de la prise alimentaire et du gain de poids <i>Foie</i> : nécrose hépatique et prolifération des canalicules biliaires
Harvey 1988 [37]	Porcs (12 kg environ)	AFB1 88%, AFG1 2%, AFB2 9%, AFG2 1%	1 mg/kg 2 mg/kg 3 mg/kg 4 mg/kg	28 jours	<i>Clinique</i> : diminution de la prise alimentaire et du gain de poids aggravés avec l'augmentation des doses ; à 3 et 4 ppm les animaux asthéniques <i>Foie</i> : précocité des lésions avec l'augmentation des doses, stéatose/cholestase hépatique, infiltration leucocytaire, fibrose, nécrose, hyperplasie des canalicules biliaires

TABLEAU III. — Conditions d'intoxications chroniques par les aflatoxines chez le porc et tableau clinique.

été observée que pour les animaux exposés à 3 et 4 mg/kg d'aflatoxines. L'augmentation de l'AST traduit une nécrose hépatocytaire, l'augmentation des PAL et  $\gamma$ -GT est la conséquence de lésions du système hépatobiliaire. Après autopsie, les auteurs ont noté une diminution du poids du thymus pour tous les animaux exposés aux aflatoxines. Les foies des animaux exposés à 2 mg/kg d'aflatoxines étaient pâles, ceux des animaux exposés à 3 mg/kg d'aflatoxines étaient décolorés ; deux animaux exposés à 4 mg/kg d'aflatoxines et euthanasiés après vingt cinq et vingt huit jours d'expérimentation avaient des foies décolorés et jaunes avec une lobulation marquée. Les observations histologiques ont confirmé l'évolution dose-dépendante de la sévérité des lésions hépatiques déjà diagnostiquées par l'altération des activités enzymatiques sériques. Une lipidose, l'infiltration de cellules réticulo-endothéliales et l'hyperplasie des canalicules biliaires dans les zones périportales et l'apparition de fibrose interlobulaire étaient les lésions les plus fréquentes. Au niveau rénal, une dégénérescence modérée des tubules proximaux, a été observée à partir de l'exposition à une alimentation contaminée par 3 mg/kg d'aflatoxines [37].

### Immunotoxicité

Les aflatoxines comme la majorité des mycotoxines, présentent des propriétés immunotoxiques et sont décrites pour altérer plus particulièrement l'immunité à médiation cellulaire [7, 13]. De nombreux travaux ont été conduits sur l'incidence des aflatoxines dans le fonctionnement du système immunitaire chez le porc (tableau IV). CYSEWSKY *et col.* (1978) ont étudié l'efficacité vaccinale vis-à-vis du rouget du porc (*Erysipelothrix rhusiopathiae*) chez des porcelets expo-

sés ou non à 1,3 mg d'AFB1 par jour pendant vingt cinq jours. Les animaux sont immunisés par une injection de la bactérie tuée. Vingt et un jours après cette vaccination ils sont infectés par voie intradermique et intramusculaire par une souche pathogène d'*E. rhusiopathiae*. Quatorze jours après cette infection, cinq animaux sur les six vaccinés et ayant consommé l'aliment non contaminé sont immunisés ; en revanche, quatre animaux sur les cinq exposés à l'AFB1 sont, malgré la vaccination, sensibles et ne survivent pas [20]. Dans une étude portant aussi sur le rouget du porc, PANANGALA *et col.* (1986) ont mis en évidence une diminution significative de l'activité du complément chez des porcs exposés à une alimentation contaminée par 0,5 mg/kg d'AFB1 mais sans altération de la réponse immunitaire à médiation humorale. Chez ces animaux les titres d'anticorps spécifiques de la sensibilisation à *E. rhusiopathiae* sont comparables à ceux observés chez les animaux témoins [76]. Joens *et col.* (1981) ont observé une réduction de la période d'incubation de *Treponema hyodysenteriae* chez des porcs exposés à l'AFB1, laquelle s'accompagne d'une aggravation des symptômes et d'une diminution de l'intensité de la séroconversion des animaux, principalement après la primo-inoculation intragastrique de *T. hyodysenteriae* [52]. Dans l'étude menée par Marin *et col.* (2002) sur des porcs exposés à de faibles contaminations alimentaires d'aflatoxines (AFB1 70%, 0,14 et 0,28 mg/kg) pendant trente jours et vaccinés contre *Mycoplasma agalactiae* (deux injections), la titration des anticorps a montré une tendance à la diminution non significative de la production d'anticorps spécifiques. Au terme de la période expérimentale, l'étude *in vitro* de l'expression des cytokines stimulée par la phytohémagglutinine

Auteur	Animaux	Toxines	Contamination alimentaire	Durée expérimentale	Observations
Cyewski 1978 [20]	Porcelets (15 à 19 kg)	AFB1 49%, AFG1 26%, AFB2 2%	1,3 mg /jour/porc	25 jours et 2 expositions à <i>E. rhusiopathiae</i>	Altération de l'efficacité vaccinale contre <i>Erysipelas</i> (agent du rouget du porc) -
Joens 1981 [52]	Porcelets (7 à 10 kg)	AFB1	J1-J21 : 70 µg/porc J22-J32 : 105 µg/porc J33-J63 : 140 µg/porc	63 jours et 2 expositions à <i>T. hyodysenteriae</i>	Temps d'incubation diminué, augmentation dans la fréquence et l'intensité des épisodes diarrhéiques à la première exposition
Panangala 1986 [76]	Porcelets (7 à 10 kg)	AFB1	0,3 mg/kg ou 0,5 mg/kg	10 semaines et 2 expositions à <i>E. rhusiopathiae</i>	Diminution de l'activité hémolytique du complément Pas d'altération de la réponse immunitaire humorale (anticorps spécifiques)
Harvey 1995 [44]	Porcelets (14 kg)	AFB1 79%, AFG1 16%, AFB2 4%	2,5 mg/kg	28 jours	Retard et réduction de la réponse lympho-proliférative
Silvotti 1995 [88]	Porcs (40 kg)	AFB1 50% AFG1 50%	0,65 mg/kg ou 0,8 mg/kg	7 mois	Pas d'altération de l'index de stimulation des lymphocytes ni de la capacité de phagocytose
Silvotti 1997 [89]	Porcelet (naissance)	AFB1 30 à 40% AFM1 60 à 70%	Dans le lait des truies : 0,7 à 0,9 µg/kg	Vie intra-utérine et 25 jours d'allaitement	Diminution de l'index de stimulation des lymphocytes
Mocchegiani 1998 [67]	Porcelets (naissance)	AFB1 AFM1, % non détaillés	Exposition indirecte lait maternel : concentrations non détaillées	50 jours de vie intra-utérine et 25 jours d'allaitement	Bilan plasmatique : diminution du taux de protéines circulantes, augmentation des triglycérides et cholestérol, augmentation des activités transaminases et phosphatase-alkaline. Diminution de l'index de prolifération des lymphocytes, involution du thymus.
Marin 2002 [61]	Porcelets (11 kg)	AFB1 70%	0,14 mg/kg ou 0,28 mg/kg	30 jours et 2 injections de <i>mycoplasme</i>	Diminution du nombre de leucocytes (J30), tendance à la diminution de la production d'anticorps

TABLEAU IV. — Altération du système immunitaire du porc lors d'aflatoxicoses chroniques expérimentales.

(PHA) a montré une diminution de la production d'IL-1 $\beta$  et une augmentation de la production d'IL-10, deux cytokines pro-inflammatoires, mais pas de modification significative d'IL-2 et IL-4, deux cytokines de régulation de la prolifération et de la maturation lymphocytaire [61].

D'autres études de prolifération lymphocytaire sur des cellules prélevées chez des animaux exposés à l'AFB1 concluent à des résultats contradictoires. Deux études expérimentales chez des porcelets exposés à de faibles contaminations alimentaires en AFB1 (0,14 à 0,5 mg/kg) pendant six à sept semaines n'ont pas mis en évidence de modification de la réponse lympho-proliférative stimulée par la PHA. Cette observation a aussi été enregistrée chez des porcs en phase d'engraissement exposés à une contamination alimentaire de 0,65 ou 0,8 mg/kg d'aflatoxines (AFB1 50%, AFG1 50%) [76, 88, 97]. Après 28 jours d'exposition alimentaire à 2,5 mg/kg d'aflatoxines (AFB1 79%, AFG1 16%, AFB2 4%, AFG2 1%) chez des porcelets, HARVEY *et col.* (1995) ont observé une diminution de la réponse lympho-proliférative stimulée par PHA [44]. Il semble donc qu'une exposition à des doses importantes d'aflatoxines soit nécessaire pour altérer la réponse lympho-proliférative.

D'autres études *in vitro* ont porté sur les effets immunomodulateurs de l'AFB1. La présence de la toxine dans le milieu de culture de macrophages alvéolaires porcins réduit de manière dose- et temps-dépendante leur viabilité et leur capacité de phagocytose mais pas l'expression des IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$ . Ces résultats impliquent aussi la présence des enzymes nécessaires à la transformation de AFB1 en un ou plusieurs métabolites toxiques chez les macrophages [59].

Les effets immunotoxiques ont été aussi étudiés chez le porcelet exposé aux aflatoxines pendant la vie intra-utérine et la période de l'allaitement. Les bilans plasmatiques des porcelets à la naissance montrent une diminution des taux de protéines totales et d'albumine, une augmentation des triglycérides et du cholestérol ainsi que des transaminases et des PAL. Dans le lait de truies exposées à l'AFB1 les formes AFM1 et AFB1 sont retrouvées. Chez ces porcelets les études *in vitro* ont montré une diminution de la réponse lymphoproliférative stimulée, mais pas de variation des capacités de phagocytose des macrophages. L'involution du thymus observée à l'autopsie (réduction du poids et de la population de lymphocytes) est associée à une diminution de l'activité de la thymuline active circulante qui serait due à une mauvaise absorption du zinc. Les auteurs concluent à un effet *in utero* des aflatoxines auquel succède et s'ajoute l'intoxication lors de l'allaitement [67, 89].

Le tableau clinique de l'aflatoxicose porcine ne diffère pas des manifestations toxiques initialement décrites pour les autres espèces sensibles comme la volaille. Il est dominé par une diminution de la prise alimentaire et des gains de poids, l'apparition de lésions hépatiques et la modification du bilan plasmatique. L'exposition aux aflatoxines représente aussi un risque de diminution de l'efficacité vaccinale compte tenu de ses propriétés immunotoxiques d'autant que ces études montrent que la sensibilité aux aflatoxines est plus importante chez le jeune porc que chez le porc en phase d'engraissement.

## IV. Modulation du tableau clinique de l'aflatoxicose

### INTERACTION AVEC D'AUTRES MYCOTOXINES

Les souches fongiques productrices de mycotoxines sont des contaminants naturels de l'environnement, et une céréale peut être contaminée par différentes mycotoxines [17, 82]. Le régime alimentaire du porc est composé de céréales variées (maïs, blé, orge, soja, sorgho) qui sont autant de supports pour différents champignons. La contamination multiple dans un aliment complet est une situation qui peut être rencontrée, il convient donc de s'intéresser à l'étude des effets de diverses combinaisons de mycotoxines chez le porc.

Le déoxynivalénol (DON) appartient au groupe des trichothécènes. Lors d'expositions chroniques, il provoque chez le porc une diminution de la prise alimentaire, un effet émétique (à partir de 20 ppm), des lésions des épithéliums du tube digestif et il aurait un effet inhibiteur sur le système immunitaire [27, 75]. L'étude expérimentale menée par HARVEY *et col.* (1989) avec des porcs exposés pendant vingt huit jours à 3 ppm d'aflatoxines et 3 ppm de DON n'a pas montré de modification majeure du tableau clinique de l'aflatoxicose et les auteurs concluent à l'absence d'interaction toxique entre ces deux mycotoxines (Tableau V) [39, 101].

La toxine T-2 (T-2) entraîne des conséquences toxiques plus sévères que le DON avec une altération du système immunitaire et la destruction des épithéliums et des muqueuses en contact avec la toxine. Ces effets sont la conséquence d'un blocage de la synthèse protéique après liaison de la toxine sur les ribosomes [83, 84]. L'association de la T-2 (10 ppm) et d'aflatoxines (2,5 ppm, AFB1 79%, AFG1 16%, AFB2 4%, AFG2 1%) expérimentée par Harvey *et col.* (1990) chez des porcs exposés pendant vingt huit jours majore la diminution du gain de poids des animaux par rapport aux animaux exposés aux aflatoxines seules. L'association de ces deux toxines n'aggrave pas les autres manifestations de l'aflatoxicose. Les atteintes dermiques sont similaires aux lésions observées avec la T-2 seule. Les auteurs ont conclu que l'association aflatoxines et toxine T-2 n'a pas d'effet toxique synergique chez le porc en phase de croissance (Tableau V) [41].

Le diacétoxyscripénol (DAS) comme les autres trichothécènes altère la synthèse protéique et provoque des lésions des épithéliums et des muqueuses lors d'expositions chroniques. L'association d'aflatoxines (2,5 ppm, AFB1 79%, AFG1 16%, AFB2 4%, AFG2 1%) et de DAS (2 ppm) expérimentée par Harvey *et col.* (1991) chez des porcs, n'a pas montré de lésions des épithéliums, ce que les auteurs expliquent par la période expérimentale restreinte de vingt huit jours et une contamination modérée par le DAS. Les effets de ces mycotoxines sur la prise alimentaire et les activités enzymatiques plasmatiques ( $\gamma$ -GT, PAL) sont additifs mais non synergiques, comme cela avait déjà été observé pour l'association d'aflatoxines et de T-2 (Tableau V) [42].

Auteur	Animaux	Toxines	Contamination alimentaire	Durée expérimentale	Observations
Harvey 1989 [39]	Porcelets (11-14 kg)	AFB1 88%, AFG1 2%, AFB2 9% DON	AF 0,75 ou 3 mg/kg DON 2,5 ou 3 mg/kg AF 0,75 mg/kg + DON 2,5 mg/kg ou AF 3 mg/kg + DON 3 mg/kg	21 à 28 jours	AF : cf tableau III.b DON : diminution du gain de poids AF + DON : diminution du gain de poids, altération de l'état général des animaux. Fibrose et lipidose hépatique, hyperplasie des canalicules biliaires
Harvey 1990 [41]	Porcelets (16 kg)	AFB1 79%, AFG1 16%, AFB2 4%, AFG2 1% T-2	AF 2,5 mg/kg T-2 10 mg/kg AF 2,5 mg/kg + T-2 10 mg/kg	28 jours	AF : cf tableau III.b T-2 : diminution du gain de poids, altération des paramètres biochimiques, dermatite de contact avec infiltration leucocytaire, desquamation, nécrose et ulcération AF + T-2 : diminution du gain de poids majorée, altération des paramètres biochimiques, dermatite de contact Foies : stéatose hépatique, lobulation marquée, infiltrat inflammatoire, fibrose hépatique, hyperplasie des canalicules biliaires
Harvey 1991 [42]	Porcelets (25 kg)	AFB1 79%, AFG1 16% DAS	AF 2,5 mg/kg DAS 2 mg/kg AF 2,5 mg/kg + DAS 2 mg/kg	28 jours	AF : cf tableau III.b DAS : diminution du gain de poids AF + DAS : diminution du gain de poids majorée, altération des paramètres plasmatiques Foies : vacuolisation des hépatocytes, fibrose débutante

TABLEAU V. — Tableau clinique des mycotoxicoses provoquées chez le porc par associations d'aflatoxines et de trichothécènes.

L'ochratoxine A (OTA) est néphrotoxiques, immunotoxiques et génotoxiques. L'exposition chronique chez le porc entraîne des néphropathies [28]. TAPIA *et col.* (1985) ont étudié l'association de 0,35 ppm et 0,75 ppm d'AFB1 avec respectivement 1 ppm et 2 ppm d'OTA chez des porcs, pendant quarante deux jours. Les lésions hépatiques sont similaires à celles décrites lors d'aflatoxicose alors que les lésions rénales sont moins sévères que celles observées chez les animaux exposés à l'OTA seule (altération dégénérative des tubules rénaux, fibrose corticale, augmentation des concentrations sériques de créatinine et d'urée) [96]. Harvey *et col.* (1989) ont exposé des porcs à une association d'aflatoxines (2 mg/kg, AFB1 79%, AFG1 16%, AFB2 4%, AFG2 1%) et d'OTA (2 mg/kg) pendant vingt huit jours et ont aussi observé une diminution de la sévérité des lésions rénales comparée aux animaux exposés à l'OTA seule. Ces deux études concluent à une interaction des aflatoxines et de l'OTA au niveau rénal qui tendrait à limiter le développement des lésions. Les auteurs proposent l'hypothèse d'une interférence de l'AFB1 sur les sites de liaison de l'OTA. En outre, il y aurait une absence d'interaction au niveau hépatique puisque les lésions sont similaires à celles développées lors d'une aflatoxicose simple (Tableau VI) [38].

Les fumonisines sont des fusariotoxines. Leur mode d'action toxique est l'inhibition de la synthèse des sphingolipides (céramide synthase) et l'augmentation des concentrations en sphinganine libre. Les conséquences d'intoxications par des fumonisines sont très variables d'une espèce animale à une autre. Chez le porc on observe des œdèmes pulmonaires associés à des difficultés respiratoires, des atteintes hépatiques et une augmentation de la sensibilisation aux infections [22, 36, 74]. Lors de l'association dans l'alimentation d'aflatoxines (AFB1 79%, AFG1 16%, AFB2 4%, AFG2 1% : 2,5 mg/kg) et de fumonisine B1 (FB1, 100 mg/kg),

Harvey *et col.* (1993) ont mis en évidence une synergie d'action. Les animaux ont une prise alimentaire et un gain de poids significativement inférieurs à ceux observés après l'administration d'aflatoxines seules ainsi qu'une augmentation des PAL et transaminases (AST) plasmatiques. Une étude menée par DILKIN *et col.* (2003) confirme l'effet synergique de l'association de ces deux toxines sur la prise alimentaire (Tableau VII) [22, 45].

Chez le porc, il ressort donc de ces études qu'à l'exception de la FB1 l'association d'aflatoxines avec d'autres mycotoxines s'avère rarement porteuse de conséquences synergiques. Tout au plus, les effets sont additifs et peuvent même être antagonistes comme dans le cas de contamination alimentaire simultanée par l'AFB1 et l'OTA.

## EFFETS DES ADSORBANTS

L'utilisation de fongicides et d'insecticides sur les plantes ainsi que l'élimination des débris végétaux permettent de limiter les contaminations fongiques des céréales au champ et pendant leur stockage. Toutefois, la présence de mycotoxines reste difficilement contrôlable. De plus, la survenue de conditions climatiques exceptionnelles peut conduire à des contaminations imprévisibles et non négligeables des récoltes. Les conséquences d'une exposition à long terme des animaux d'élevages à des mycotoxines, même à des doses réduites appellent à la recherche de procédés capables de réduire cette exposition en agissant directement au niveau de l'aliment. Parmi les méthodes de décontaminations dites physiques on peut mentionner l'ajout d'adsorbants des toxines dans les rations alimentaires. L'effet attendu est prophylactique car une liaison forte des toxines sur un support non absorbé par le tube digestif permettrait de réduire leur biodisponibilité et leurs effets délétères [8, 16, 49, 69].

Auteur	Animaux	Toxines	Dose administrée	Durée expérimentale	Observations
Tapia 1985 [96]	Porcelets (18 kg)	AFB1 OTA	AFB1 0,37 ou 0,75 mg/kg OTA 1 ou 2 mg/kg AFB1 0,37 mg/kg + OTA 1 mg/kg ou AFB1 0,75 mg/kg + OTA 2 v	42 jours	<i>AF seule</i> : diminution du gain de poids, foies pâles (AF 0,75 ppm), hyperplasie des hépatocytes en périlobulaire avec des cytoplasmes vacuolés <i>OTA seule</i> : diminution du gain de poids, reins pâles et volumineux avec fibrose interstitielle de la zone corticale et infiltration de lymphocytes <i>AF + OTA</i> : diminution du gain de poids Foies : hyperplasie des hépatocytes en périlobulaire avec des cytoplasmes vacuolés Reins : décolorés et volumineux, infiltration lymphocytaire, fibrose interstitielle de la zone corticale moins sévère
Harvey 1989 [38]	Porcelets (16 kg)	AFB1 79%, AFG1 16% OTA	AF 2 mg/kg OTA 2 mg/kg AF 2 mg/kg + OTA 2 mg/kg	28 jours	<i>AF seule</i> : cf tableau III.b <i>OTA seule</i> : diminution du gain de poids, reins pâles, volumineux avec des pétéchies <i>AF + OTA</i> : diminution du gain de poids majorée Foies décolorés avec une lobulation marquée, augmentation des PAL Reins de poids normaux

TABLEAU VI. — Tableau clinique des mycotoxicoses provoquées chez le porc par associations d'aflatoxines et d'ochratoxine A.

Auteur	Animaux	Toxines	Dose administrée	Durée expérimentale	Observations
Harvey 1995 [45]	Porcelets (15 kg)	AFB1 79%, AFG1 16%, AFB2 4%, AFG2 1% FB1	AF 2,5 mg/kg FB1 100 mg/kg AF 2,5 mg/kg + FB1 100 mg/kg	35 jours	<i>AF seule</i> : idem tableau III.b <i>FB1 seule</i> : œdèmes pulmonaires, foies pâles <i>AF + FB1</i> : diminution du gain de poids majorée, syndrome hémorragique pour 1 animal Poumons : œdèmes pulmonaires Foie : fibrose et nécrose hépatique
Dilkin 2003 [22]	Porcelets (15 kg)	AFB1 FB1	AFB1 0,05 mg/kg FB1 30 mg/kg AFB1 0,05 mg/kg + FB1 30 mg/kg	28 jours	<i>AFB1 seule</i> : tableau clinique normal <i>FB1 seule</i> : animaux léthargiques, troubles respiratoires, diminution de la prise alimentaire <i>AFB1 + FB1</i> : animaux léthargiques, troubles respiratoires, diminution de la prise alimentaire

TABLEAU VII. — Tableau clinique des mycotoxicoses provoquées chez le porc par associations d'aflatoxines et de fumonisine B1.

### Les aluminosilicates

Les silicates lamellaires ou argiles sont des adsorbants minéraux dont le mode d'action est basé sur l'existence de liaisons ioniques. Ce terme regroupe les zéolites (charges positives assurées par le sodium), les aluminosilicates de sodium et calcium (HSCAS, charges positives assurées aussi par le calcium), la bentonite ou la montmorillonite. Les études conduites *in vitro* sur les mécanismes moléculaires d'adsorption des mycotoxines sur les aluminosilicates concluent à une grande affinité et sélectivité de ces structures vis-à-vis de l'aflatoxine en milieu aqueux. La fonction dicarboxyle de l'aflatoxine semble essentielle pour la formation de liaisons fortes. L'adsorption de l'aflatoxine se produirait majoritairement sur les surfaces inter-strates des particules de HSCAS. Une grande partie des études conduites *in vivo* sur l'efficacité des aluminosilicates contre les effets des mycotoxines a été entreprise sur le poulet une espèce réputée sensible aux différentes mycotoxines. Ces différentes études concluent à l'efficacité des HSCAS, zéolites et autres adsorbants inorganiques contre les aflatoxines. En revanche, cette efficacité n'a pas été retrouvée pour d'autres mycotoxines comme les trichothécènes, la zéaralénone (ZEN) ou l'OTA [2, 21, 58, 64, 80, 79]. Chez le porc, les études concernant l'efficacité des aluminosilicates pour diminuer les effets

d'une exposition prolongée aux aflatoxines sont aussi concluantes. L'ajout de 0,5% à 2% de HSCAS à une alimentation contaminée par 0,5 mg/kg d'AFB1 ou 3 mg/kg d'aflatoxines (AFB1 79%, AFG1 16%, AFB2 4%, AFG2 1%), entraîne une amélioration significative des prises alimentaires et des gains de poids. Les effets bénéfiques au niveau clinique s'accompagnent d'effets bénéfiques au niveau histologique, biochimique et immunologique [5, 10, 43, 40]. Les degrés de performance de ces adsorbants minéraux contre les effets des aflatoxines varient de l'un à l'autre. Des travaux comparatifs de SCHELL *et col.* (1993) concluent à des effets maximums pour les calcium bentonites et HSCAS inclus à raison de 0,5% dans l'aliment [86, 87].

### Les constituants de levures

En présence de contaminations par des mycotoxines autres que les aflatoxines ou de multi-contaminations, il semble que les adsorbants inorganiques soient peu efficaces [2, 49]. L'intérêt se porte actuellement vers l'utilisation de levures (*Saccharomyces cerevisiae*) et de produits dérivés comme les constituants de leur paroi. Contrairement aux aluminosilicates, les constituants de levures présentent l'avantage d'être biodégradables et les taux d'incorporation proposés pour l'alimentation sont inférieurs : 0,05 à 0,2% versus 0,5% pour les HSCAS [1, 85].

Les levures présentent de réelles propriétés adsorbantes des mycotoxines *in vitro* sur des jus de raisin contaminés par l'OTA et *in vivo* chez des volailles exposées aux aflatoxines [6, 78]. De récentes études conduites *in vitro* avec la ZEN ont caractérisé les constituants responsables de ces propriétés adsorbantes ainsi que les mécanismes moléculaires impliqués. Les  $\beta$ -D-glucanes qui composent majoritairement les parois de levure avec les mannanes et la chitine, jouent un rôle majeur dans l'adsorption de la ZEN. Leur organisation tridimensionnelle complexe (chaînes  $\beta$ -(1,3)-D-glucanes et  $\beta$ -(1,6)-D-glucanes) contrôle la flexibilité du polymère qui permet l'accessibilité à de nombreux sites d'adsorption en surface mais aussi à l'intérieur des structures en hélice des glucanes [104-107]. Des études ont été conduites sur l'effet protecteur potentiel des glucomannanes chez le poulet ou la caille, exposés à différentes mycotoxines seules ou associées (aflatoxines, OTA, ZEN, T-2, aurofusarine). Les glucomannanes ont un effet bénéfique partiel sur la prise alimentaire, le gain de poids et différents paramètres biochimiques plasmatiques [1, 24, 85]. En revanche chez le porc, les études réalisées lors d'une exposition à des fusariotoxines (DON, acide fusarique) pendant vingt et un jours n'ont conduit à aucune conclusion d'un effet protecteur comme celui observé chez le poulet [94, 95].

## Conclusion

Les aflatoxines constituent un groupe de mycotoxines qui présentent des propriétés toxiques majeures pour les animaux, se traduisant par des morbidités et mortalités importantes en comparaison d'autres toxines fongiques. Les principales manifestations toxiques lors d'une exposition aux aflatoxines sont communes d'une espèce animale à une autre mais peuvent varier en intensité selon le degré de sensibilité de l'espèce considérée. Les premiers symptômes d'une aflatoxicose sont peu spécifiques et se traduisent par une asthénie avec diminution de prise alimentaire et du gain de poids. A plus fortes doses, les aflatoxines sont surtout hépatotoxiques et les lésions organiques du foie entraînent des dysfonctionnements métaboliques concernant la glycogénogenèse, la glycogénolyse, la synthèse protéique et le métabolisme intermédiaire. Des modifications de la structure hépatique par nécrose et fibrose apparaissent ensuite, alors que d'autres systèmes biologiques sont atteints. Il en va ainsi des fonctions immunitaires avec de possibles conséquences délétères en termes de sensibilité accrue aux agents pathogènes opportunistes et de défaut d'efficacité vaccinale.

Avec les volailles, le porc demeure l'une des espèces parmi les plus sensibles aux aflatoxines. L'état morbide se manifeste quelques jours à quelques semaines après le début d'une exposition à de faibles doses d'aflatoxines et comme pour beaucoup d'espèces animales, la sensibilité aux aflatoxines est plus élevée chez les animaux jeunes et en phase de croissance que pour les porcs adultes. Si la survenue d'aflatoxicoses naturelles demeure très rare en Europe, on doit demeurer vigilant à la qualité sanitaire des aliments proposés au porc en raison de la toujours possible contamination des matières premières importées entrant dans la composition des aliments proposés à ces monogastriques d'élevage.

## Remerciements

Ce travail de synthèse intègre la dynamique d'une recherche co-financée par la société Alltech, l'ANRT (Association Nationale de la Recherche Technique) et l'INRA (Institut National de la Recherche Agronomique) dans le cadre d'une Convention Industrielle de Formation par la Recherche (CIFRE n° 486/2003). À ce titre, les auteurs remercient le Docteur Gérard Bertin (Société Alltech) pour son investissement dans les travaux de recherche qu'ils conduisent actuellement sur l'intoxication par l'aflatoxine B1 chez le porc, ainsi que le Docteur Jean-Pierre Jouany pour sa relecture attentive de cette revue.

## Références bibliographiques

1. — ARAVIND K. L., PATIL V. S., DEVEGOWDA G., UMAKANTHA B., GANPULE S. P. : Efficacy of esterified glucomannan to counteract mycotoxicosis in naturally contaminated feed on performance and serum biochemical and hematological parameters in broilers. *Poult Sci*, 2003, **82**, 571-576.
2. — BAILEY R. H., KUBENA L. F., HARVEY R. B., BUCKLEY S. A., ROTTINGHAUS G. E. : Efficacy of various inorganic sorbents to reduce the toxicity of aflatoxin and T-2 toxin in broiler chickens. *Poult Sci*, 1998, **77**, 1623-1630.
3. — BAMMLER T. K., SLONE D. H., EATON D. L. : Effects of dietary oltipraz and ethoxyquin on aflatoxin B1 biotransformation in non-human primates. *Toxicol Sci*, 2000, **54**, 30-41.
4. — BATT T. R., HSUEH J. L., CHEN H. H., HUANG C. C. : Sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in V79 cells induced by aflatoxin B1, B2, G1 and G2 with or without metabolic activation. *Carcinogenesis*, 1980, **1**, 759-763 [abstract].
5. — BEAVER R. W., WILSON D. M., JAMES M. A., HAYDON K. D., COLVIN B. M., SANGSTER L. T., PIKUL A. H., GROOPMAN J. D. : Distribution of aflatoxins in tissues of growing pigs fed an aflatoxin-contaminated diet amended with a high affinity aluminosilicate sorbent. *Vet Hum Toxicol*, 1990, **32**, 16-18.
6. — BEJAOUI H., MATHIEU F., TAILLANDIER P., LEBRIHI A. : Ochratoxin A removal in synthetic and natural grape juices by selected oenological *Saccharomyces* strains. *J Appl Microbiol*, 2004, **97**, 1038-1044.
7. — BONDY G. S., PESTKA J. J. : Immunomodulation by fungal toxins. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2000, **3**, 109-143.
8. — BRUERTON K. : Finding partial solutions to mycotoxins in commercial production : a nutritionist's perspective. In : NOTTINGHAM UNIVERSITY PRESS (éd.) : Proceedings of the Alltech's 17th annual symposium, T.P. Lyons and K.A. Jacques ed, Nottingham, 2001, 161-168.
9. — CH'IH J. J., EWASKIEWICZ J. I., TAGGART P., DEVLIN T. M. : Nuclear translocation of aflatoxin B1 - protein complex. *Biochem Biophys Res Commun*, 1993, **190**, 186-191.
10. — COLVIN B. M., SANGSTER L. T., HAYDON K. D., BEAVER R. W., WILSON D. M. : Effect of a high affinity aluminosilicate sorbent on prevention of aflatoxicosis in growing pigs. *Vet Hum Toxicol*, 1989, **31**, 46-48.
11. — COOK W. O., VAN ALSTINE W. G., OSWEILER G. D. : Aflatoxicosis in Iowa swine : eight cases (1983-1985). *J Am Vet Med Assoc*, 1989, **194**, 554-558.
12. — COPPOCK R. W., REYNOLDS R. D., BUCK W. B., JACOBSEN B. J., ROSS S. C., MOSTROM M. S. : Acute aflatoxicosis in feeder pigs, resulting from improper storage of corn. *J Am Vet Med Assoc*, 1989, **195**, 1380-1381.
13. — CORRIER D. E. : Mycotoxicosis : mechanisms of immunosuppression. *Vet Immunol Immunopathol*, 1991, **30**, 73-87.
14. — COULOMBE R. A., SHELTON D. W., SINNHUBER R. O., NIXON J. E. : Comparative mutagenicity of aflatoxins using a Salmonella/trout hepatic enzyme activation system. *Carcinogenesis*, 1982, **3**, 1261-1264 [abstract].
15. — COULOMBE R. A., JR., SHARMA R. P. : Clearance and excretion of intratracheally and orally administered aflatoxin B1 in the rat. *Food Chem Toxicol*, 1985, **23**, 827-830.
16. — COUNCIL OF AGRICULTURAL SCIENCE AND TECHNOLOGY : Mycotoxins : Risk in Plant, Animal, and Human Systems, 199, Library of Congress Cataloging-in-Publication Data ed. Ames, Iowa, 2003.

17. — CREPPY E. E. : Update of survey, regulation and toxic effects of mycotoxins in Europe. *Toxicol Lett*, 2002, **127**, 19-28.
18. — CULLEN J. M., NEWBERNE P. M. : Acute hepatotoxicity of aflatoxins. In : ACADEMIC PRESS INC (éd.) : The Toxicology of Aflatoxins : Human Health, Veterinary and Agricultural Significance, David L. Eaton, John D. Groopman ed, 1994, 3-39.
19. — CYSEWSKI S. J., PIER A. C., ENGSTROM G. W., RICHARD J. L., DOUGHERTY R. W., THURSTON J. R. : Clinical pathologic features of acute aflatoxicosis of swine. *Am J Vet Res*, 1968, **29**, 1577-1590.
20. — CYSEWSKI S. J., WOOD R. L., PIER A. C., BAETZ A. L. : Effects of aflatoxin on the development of acquired immunity to swine erysipelas. *Am J Vet Res*, 1978, **39**, 445-448.
21. — DIAZ D. E., HAGLER W. M., JR., HOPKINS B. A., WHITLOW L. W. : Aflatoxin binders I : in vitro binding assay for aflatoxin B1 by several potential sequestering agents. *Mycopathologia*, 2002, **156**, 223-226.
22. — DILKIN P., ZORZETE P., MALLMANN C. A., GOMES J. D., UTIYAMA C. E., OETTING L. L., CORREA B. : Toxicological effects of chronic low doses of aflatoxin B(1) and fumonisin B(1)-containing Fusarium moniliforme culture material in weaned piglets. *Food Chem Toxicol*, 2003, **41**, 1345-1353.
23. — DUTHIE I. F., LANCASTER M. C., TAYLOR J., THOMAS D. C., SHACKLADY C. A., ATTFIELD P. H., FULLER-LEWIS E. : Toxic groundnut meal in feeds for pigs. A trial made at two laboratories with pigs from about 40 to 200 lb. live-weight fed to a restricted scale. *Vet Rec*, 1966, **79**, 621-625.
24. — DVORSKA J. E., SURAI P. F., SPEAKE B. K., SPARKS N. H. : Protective effect of modified glucomannans against aurofusarin-induced changes in quail egg and embryo. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2003, **135C**, 337-343.
25. — EATON D. L., RAMSDELL H. S., NEAL G. E. : Biotransformation of aflatoxins. In : ACADEMIC PRESS INC (éd.) : The Toxicology of Aflatoxins : Human Health, Veterinary and Agricultural Significance, 1994, 45-65.
26. — EUROPEAN FOOD SAFETY AGENCY : Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the commission related to aflatoxin B1 as undesirable substance in animal feed (Request N°EFSA-Q-2003-035). *EFSA Journal*, 2004, **39**, 1-27.
27. — EUROPEAN FOOD SAFETY AGENCY : Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the commission related to deoxynivalenol as undesirable substance in animal feed (Request N°EFSA-Q-2003-036). *EFSA Journal*, 2004, **73**, 1-41.
28. — EUROPEAN FOOD SAFETY AGENCY : Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the commission related to ochratoxin A as undesirable substance in animal feed (Request N°EFSA-Q-2003-039). *EFSA Journal*, 2004, **101**, 1-36.
29. — EUROPEAN UNION : Directive 2002/32/EC du parlement européen et du conseil du 7 mai 2002 sur les substances indésirables dans les aliments pour animaux. *Official J Europ Commun*, 2002, **L140**, 10-21.
30. — GALLAGHER E. P., KUNZE K. L., STAPLETON P. L., EATON D. L. : The kinetics of aflatoxin B1 oxidation by human cDNA-expressed and human liver microsomal cytochromes P450 1A2 and 3A4. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1996, **141**, 595-606.
31. — GALTIER P. : Biological fate of mycotoxins in animals. *Rev Med Vet*, 1998, **149**, 549-554.
32. — GALTIER P. : Toxic effects of mycotoxins : importance of biotransformation systems. In : NOTTINGHAM UNIVERSITY PRESS (éd.) : Proceedings of Alltech's 19th international symposium, T.P. Lyons and K.A. Jacques ed, Nottingham, 2003, 489-497.
33. — GARNER R. C., MARTIN C. N., SMITH J. R., COLES B. F., TOLSON M. R. : Comparison of aflatoxin B1 and aflatoxin G1 binding to cellular macromolecules in vitro, in vivo and after peracid oxidation ; characterisation of the major nucleic acid adducts. *Chem Biol Interact*, 1979, **26**, 57-73 [abstract].
34. — GIAMBRONE J. J., DIENER U. L., DAVIS N. D., PANANGALA V. S., HOERR F. J. : Effects of aflatoxin on young turkeys and broiler chickens. *Poult Sci*, 1985, **64**, 1678-1684.
35. — GUENGERICH F. P., JOHNSON W. W., UENG Y. F., YAMAZAKI H., SHIMADA T. : Involvement of cytochrome P450, glutathione S-transferase, and epoxide hydrolase in the metabolism of aflatoxin B1 and relevance to risk of human liver cancer. *Environ Health Perspect*, 1996, **104 Suppl 3**, 557-562.
36. — HALLOY D., GUSTIN P., BOUHET S., OSWALD I. P. : Oral exposure to culture material extract containing fumonisins predisposes swine to the development of pneumonitis caused by *Pasteurella multocida*. *Toxicology*, 2005, **in press**.
37. — HARVEY R. B., HUFF W. E., KUBENA L. F., CORRIER D. E., PHILLIPS T. D. : Progression of aflatoxicosis in growing barrows. *Am J Vet Res*, 1988, **49**, 482-487.
38. — HARVEY R. B., HUFF W. E., KUBENA L. F., PHILLIPS T. D. : Evaluation of diets contaminated with aflatoxin and ochratoxin fed to growing pigs. *Am J Vet Res*, 1989, **50**, 1400-1405.
39. — HARVEY R. B., KUBENA L. F., HUFF W. E., CORRIER D. E., CLARK D. E., PHILLIPS T. D. : Effects of aflatoxin, deoxynivalenol, and their combinations in the diets of growing pigs. *Am J Vet Res*, 1989, **50**, 602-607.
40. — HARVEY R. B., KUBENA L. F., PHILLIPS T. D., HUFF W. E., CORRIER D. E. : Prevention of aflatoxicosis by addition of hydrated sodium calcium aluminosilicate to the diets of growing barrows. *Am J Vet Res*, 1989, **50**, 416-420.
41. — HARVEY R. B., KUBENA L. F., HUFF W. E., CORRIER D. E., ROTTINGHAUS G. E., PHILLIPS T. D. : Effects of treatment of growing swine with aflatoxin and T-2 toxin. *Am J Vet Res*, 1990, **51**, 1688-1693.
42. — HARVEY R. B., KUBENA L. F., ELISSALDE M. H., CORRIER D. E., HUFF W. E., ROTTINGHAUS G. E., CLEMENT B. A. : Cocontamination of swine diets by aflatoxin and diacetoxyscirpenol. *J Vet Diagn Invest*, 1991, **3**, 155-160.
43. — HARVEY R. B., KUBENA L. F., ELISSALDE M. H., CORRIER D. E., PHILLIPS T. D. : Comparison of two hydrated sodium calcium aluminosilicate compounds to experimentally protect growing barrows from aflatoxicosis. *J Vet Diagn Invest*, 1994, **6**, 88-92.
44. — HARVEY R. B., EDRINGTON T. S., KUBENA L. F., CORRIER D. E., ELISSALDE M. H. : Influence of the antibiotics lincomycin and tylosin on aflatoxicosis when added to aflatoxin-contaminated diets of growing swine. *J Vet Diagn Invest*, 1995, **7**, 374-379.
45. — HARVEY R. B., EDRINGTON T. S., KUBENA L. F., ELISSALDE M. H., ROTTINGHAUS G. E. : Influence of aflatoxin and fumonisin B1-containing culture material on growing barrows. *Am J Vet Res*, 1995, **56**, 1668-1672.
46. — HAYES A. W., KING R. E., UNGER P. D., PHILLIPS T. D., HATKIN J., BOWEN J. H. : Aflatoxicosis in swine. *J Am Vet Med Assoc*, 1978, **172**, 1295-1297.
47. — HSIEH D. P. H., WONG J. J. : Pharmacokinetics and excretion of aflatoxins. In : ACADEMIC PRESS INC (éd.) : The Toxicology of Aflatoxins : Human Health, Veterinary and Agricultural Significance, David L. Eaton, John D. Groopman ed, 1994, 73-87.
48. — HUSSEIN H. S., BRASEL J. M. : Toxicity, metabolism, and impact of mycotoxins on humans and animals. *Toxicology*, 2001, **167**, 101-134.
49. — HUWIG A., FREIMUND S., KAPPELI O., DUTLER H. : Mycotoxin detoxication of animal feed by different adsorbents. *Toxicol Lett*, 2001, **122**, 179-188.
50. — INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER : Aflatoxins. <http://monographs.iarc.fr/htdocs/monographs/vol56/09-af.htm>, 1993.
51. — INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER : Aflatoxins. <http://monographs.iarc.fr/htdocs/monographs/vol82/82-04.htm>, 2002.
52. — JOENS L. A., PIER A. C., CUTLIP R. C. : Effects of aflatoxin consumption on the clinical course of swine dysentery. *Am J Vet Res*, 1981, **42**, 1170-1172.
53. — KELLY E. J., ERICKSON K. E., SENGSTAG C., EATON D. L. : Expression of human microsomal epoxide hydrolase in *Saccharomyces cerevisiae* reveals a functional role in aflatoxin B1 detoxification. *Toxicol Sci*, 2002, **65**, 35-42.
54. — KENSLER T. W., QIAN G. S., CHEN J. G., GROOPMAN J. D. : Translational strategies for cancer prevention in liver. *Nat Rev Cancer*, 2003, **3**, 321-329.
55. — KETTERER P. J., BLANEY B. J., MOORE C. J., MCINNES I. S., COOK P. W. : Field cases of aflatoxicosis in pigs. *Aust Vet J*, 1982, **59**, 113-117.
56. — KEW M. C. : Synergistic interaction between aflatoxin B1 and hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis. *Liver Int*, 2003, **23**, 405-409.
57. — KLEIN P. J., VAN VLEET T. R., HALL J. O., COULOMBE R. A., JR. : Biochemical factors underlying the age-related sensitivity of turkeys to aflatoxin B(1). *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2002, **132**, 193-201.
58. — KUBENA L. F., HARVEY R. B., BAILEY R. H., BUCKLEY S. A., ROTTINGHAUS G. E. : Effects of a hydrated sodium calcium aluminosilicate (T-Bind) on mycotoxigenesis in young broiler chickens. *Poult Sci*, 1998, **77**, 1502-1509.
59. — LIU B. H., YU F. Y., CHAN M. H., YANG Y. L. : The effects of mycotoxins, fumonisin B1 and aflatoxin B1, on primary swine alveolar macrophages. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2002, **180**, 197-204.

60. — MARIEN K., MOYER R., LOVELAND P., VAN HOLDE K., BAI-  
LEY G. : Comparative binding and sequence interaction specificities  
of aflatoxin B1, aflatoxicol, aflatoxin M1, and aflatoxicol M1 with  
purified DNA. *J Biol Chem*, 1987, **262**, 7455-7462.
61. — MARIN D. E., TARANU I., BUNACIU R. P., PASCALE F.,  
TUDOR D. S., AVRAM N., SARCA M., CUREU I., CRISTE R. D.,  
SUTA V., OSWALD I. P. : Changes in performance, blood param-  
eters, humoral and cellular immune responses in weanling piglets  
exposed to low doses of aflatoxin. *J Anim Sci*, 2002, **80**, 1250-1257.
62. — MASSEY T. E., STEWART R. K., DANIELS J. M., LIU L. :  
Biochemical and molecular aspects of mammalian susceptibility to  
aflatoxin B1 carcinogenicity. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1995, **208**,  
213-227.
63. — MCLEAN M., DUTTON M. F. : Cellular interactions and metabo-  
lism of aflatoxin : an update. *Pharmacol Ther*, 1995, **65**, 163-192.
64. — MIAZZO R., ROSA C. A., DE QUEIROZ CARVALHO E. C.,  
MAGNOLI C., CHIACCHIERA S. M., PALACIO G., SAENZ M.,  
KIKOT A., BASALDELLA E., DALCERO A. : Efficacy of synthe-  
tic zeolite to reduce the toxicity of aflatoxin in broiler chicks. *Poult  
Sci*, 2000, **79**, 1-6.
65. — MILLER D. B., WILSON D. M. : Veterinary diseases related to afla-  
toxins. In : ACADEMIC PRESS INC (éd.) : The Toxicology of  
Aflatoxins : Human Health, Veterinary and Agricultural  
Significance, David L. Eaton, John D. Groopman ed, 1994, 347-364.
66. — MILLER D. M., CROWELL W. A., STUART B. P. : Acute aflatoxi-  
cosis in swine : clinical pathology, histopathology, and electron  
microscopy. *Am J Vet Res*, 1982, **43**, 273-277.
67. — MOCCHIGIANI E., CORRADI A., SANTARELLI L., TIBALDI  
A., DEANGELIS E., BORGHETTI P., BONOMI A., FABRIS N.,  
CABASSI E. : Zinc, thymic endocrine activity and mitogen respon-  
siveness (PHA) in piglets exposed to maternal aflatoxicosis B1 and  
G1. *Vet Immunol Immunopathol*, 1998, **62**, 245-260.
68. — NEAL G. E. : Participation of animal biotransformation in myco-  
toxicity. *Rev Med Vet*, 1998, **149**, 555-560.
69. — NELSON C. E. : Strategies of mold control in dairy feeds. *J Dairy  
Sci*, 1993, **76**, 898-902.
70. — OSUNA O., EDDS G. T. : Toxicology of aflatoxin B1, warfarin, and  
cadmium in young pigs : clinical chemistry and blood coagulation.  
*Am J Vet Res*, 1982, **43**, 1387-1394.
71. — OSUNA O., EDDS G. T. : Toxicology of aflatoxin B1, warfarin, and  
cadmium in young pigs : performance and hematology. *Am J Vet Res*,  
1982, **43**, 1380-1386.
72. — OSUNA O., EDDS G. T., SIMPSON C. F. : Toxicology of aflatoxin  
B1, warfarin, and cadmium in young pigs: metal residues and patho-  
logy. *Am J Vet Res*, 1982, **43**, 1395-1400.
73. — OSWALD I. P., COMÉRA C. : Immunotoxicity of mycotoxins. *Rev  
Med Vet*, 1998, **149**, 585-590.
74. — OSWALD I. P., DESAUTELS C., LAFFITTE J., FOURNOUT S.,  
PERES S. Y., ODIN M., LE BARS P., LE BARS J., FAIRBRO-  
THER J. M. : Mycotoxin fumonisin B1 increases intestinal coloniza-  
tion by pathogenic *Escherichia coli* in pigs. *Appl Environ Microbiol*,  
2003, **69**, 5870-5874.
75. — OSWALD I. P., MARIN D. E., BOUHET S., PINTON P., TARANU  
I., ACCENSI F. : Immunotoxicological risk of mycotoxins for  
domestic animals. *Food Addit Contam*, 2005, **22**, 354-360.
76. — PANANGALA V. S., GIAMBRONE J. J., DIENER U. L., DAVIS N.  
D., HOERR F. J., MITRA A., SCHULTZ R. D., WILT G. R. : Effects  
of aflatoxin on the growth performance and immune responses of  
weanling swine. *Am J Vet Res*, 1986, **47**, 2062-2067.
77. — PARENT-MASSIN D., PARCHEMENT R. E. : Haematotoxicity of  
mycotoxins. *Rev Med Vet*, 1998, **149**, 591-598.
78. — PARLAT S. S., OZCAN M., OGUZ H. : Biological suppression of  
aflatoxicosis in Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*) by die-  
tary addition of yeast (*Saccharomyces cerevisiae*). *Res Vet Sci*, 2001,  
**71**, 207-211.
79. — PHILLIPS T. D., KUBENA L. F., HARVEY R. B., TAYLOR D. R.,  
HEIDELBAUGH N. D. : Hydrated sodium calcium aluminosilicate :  
a high affinity sorbent for aflatoxin. *Poult Sci*, 1988, **67**, 243-247.
80. — PHILLIPS T. D. : Dietary clay in the chemoprevention of aflatoxin-  
induced disease. *Toxicol Sci*, 1999, **52**, 118-126.
81. — PIER A. C. : Major biological consequences of aflatoxicosis in ani-  
mal production. *J Anim Sci*, 1992, **70**, 3964-3967.
82. — PITTET A. : Natural occurrence of mycotoxins in foods and feeds -  
and updated review. *Rev Med Vet*, 1998, **149**, 479-492.
83. — RAFAI P., BATA A., VANYI A., PAPP Z., BRYDL E., JAKAB L.,  
TUBOLY S., TURY E. : Effect of various levels of T-2 toxin on the  
clinical status, performance and metabolism of growing pigs. *Vet  
Rec*, 1995, **136**, 485-489.
84. — RAFAI P., TUBOLY S., BATA A., TILLY P., VANYI A., PAPP Z.,  
JAKAB L., TURY E. : Effect of various levels of T-2 toxin in the  
immune system of growing pigs. *Vet Rec*, 1995, **136**, 511-514.
85. — RAJU M. V., DEVEGOWDA G. : Influence of esterified-glucoman-  
nan on performance and organ morphology, serum biochemistry and  
haematology in broilers exposed to individual and combined myco-  
toxicosis (aflatoxin, ochratoxin and T-2 toxin). *Br Poult Sci*, 2000,  
**41**, 640-650.
86. — SCHELL T. C., LINDEMANN M. D., KORNEGAY E. T., BLOD-  
GETT D. J. : Effects of feeding aflatoxin-contaminated diets with  
and without clay to weanling and growing pigs on performance, liver  
function, and mineral metabolism. *J Anim Sci*, 1993, **71**, 1209-1218.
87. — SCHELL T. C., LINDEMANN M. D., KORNEGAY E. T., BLOD-  
GETT D. J., DOERR J. A. : Effectiveness of different types of clay  
for reducing the detrimental effects of aflatoxin-contaminated diets  
on performance and serum profiles of weanling pigs. *J Anim Sci*,  
1993, **71**, 1226-1231.
88. — SILVOTTI L., DI LECCE R., BONOMI A., BORGHETTI P., PER-  
ILLO A., PIEDIMONTE G., CORRADI A., CABASSI E. : In vitro  
response of macrophages and lymphocytes of pigs fed with afla-  
toxins B1 and G1. *Eur J Vet Pathol*, 1995, **1**, 117-121.
89. — SILVOTTI L., PETTERINO C., BONOMI A., CABASSI E. :  
Immunotoxicological effects on piglets of feeding sows diets contain-  
ing aflatoxins. *Vet Rec*, 1997, **141**, 469-472.
90. — SMITH R. B., JR., GRIFFIN J. M., HAMILTON P. B. : Survey of  
aflatoxicosis in farm animals. *Appl Environ Microbiol*, 1976, **31**,  
385-388.
91. — SOUTHERN L. L., CLAWSON A. J. : Effects of aflatoxins on fini-  
shing swine. *J Anim Sci*, 1979, **49**, 1006-1011.
92. — STERN M. C., UMBACH D. M., YU M. C., LONDON S. J.,  
ZHANG Z. Q., TAYLOR J. A. : Hepatitis B, aflatoxin B(1), and p53  
codon 249 mutation in hepatocellular carcinomas from Guangxi,  
People's Republic of China, and a meta-analysis of existing studies.  
*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001, **10**, 617-625.
93. — STEYN P. S. : Mycotoxins, general view, chemistry and structure.  
*Toxicol Lett*, 1995, **82-83**, 843-851.
94. — SWAMY H. V., SMITH T. K., MACDONALD E. J., BOERMANS  
H. J., SQUIRES E. J. : Effects of feeding a blend of grains naturally  
contaminated with *Fusarium* mycotoxins on swine performance,  
brain regional neurochemistry, and serum chemistry and the efficacy  
of a polymeric glucomannan mycotoxin adsorbent. *J Anim Sci*, 2002,  
**80**, 3257-3267.
95. — SWAMY H. V., SMITH T. K., MACDONALD E. J., KARROW N.  
A., WOODWARD B., BOERMANS H. J. : Effects of feeding a  
blend of grains naturally contaminated with *Fusarium* mycotoxins on  
growth and immunological measurements of starter pigs, and the  
efficacy of a polymeric glucomannan mycotoxin adsorbent. *J Anim  
Sci*, 2003, **81**, 2792-2803.
96. — TAPIA M. O., SEAWRIGHT A. A. : Experimental combined afla-  
toxin B1 and ochratoxin A intoxication in pigs. *Aust Vet J*, 1985, **62**,  
33-37.
97. — VAN HEUGTEN E., SPEARS J. W., COFFEY M. T., KEGLEY E.  
B., QURESHI M. A. : The effect of methionine and aflatoxin on  
immune function in weanling pigs. *J Anim Sci*, 1994, **72**, 658-664.
98. — VENTURINI M. C., PERFUMO C. J., RISSO M. A., GOMEZ C.  
M., PISCOPO M. V., SALA DE MIGUEL M., GODOY H. : Effect  
of aflatoxin B1 on resistance induced by Bordetella bronchiseptica  
vaccine in rabbits. *Vet Microbiol*, 1990, **25**, 209-216.
99. — VENTURINI M. C., QUIROGA M. A., RISSO M. A., LORENZO  
C. D., OMATA Y., VENTURINI L., GODOY H. : Mycotoxin T-2  
and aflatoxin B1 as immunosuppressors in mice chronically infected  
with *Toxoplasma gondii*. *J Comp Pathol*, 1996, **115**, 229-237.
100. — WANG J. S., GROOPMAN J. D. : DNA damage by mycotoxins.  
*Mutat Res*, 1999, **424**, 167-181.
101. — WEST S., WYATT R. D., HAMILTON P. B. : Improved yield of  
aflatoxin by incremental increases of temperature. *Appl Microbiol*,  
1973, **25**, 1018-1019.
102. — WILD C. P., YIN F., TURNER P. C., CHEMIN I., CHAPOT B.,  
MENDY M., WHITTLE H., KIRK G. D., HALL A. J. :  
Environmental and genetic determinant of aflatoxin-albumin adducts in  
the Gambia. *Int J Cancer*, 2000, **86**, 1-7.
103. — WILLIAMS J. H., PHILLIPS T. D., JOLLY P. E., STILES J. K.,  
JOLLY C. M., AGGARWAL D. : Human aflatoxicosis in developing  
countries : a review of toxicology, exposure, potential health conse-  
quences, and interventions. *Am J Clin Nutr*, 2004, **80**, 1106-1122.
104. — YIANNIKOURIS A., ANDRE G., BULEON A., JEMINET G.,  
CANET I., FRANCOIS J., BERTIN G., JOUANY J. P. :  
Comprehensive conformational study of key interactions involved in  
zearalenone complexation with beta-D-glucans. *Biomacromolecules*,  
2004, **5**, 2176-2185.

105. — YIANNIKOURIS A., FRANCOIS J., POUGHON L., DUSSAP C. G., BERTIN G., JEMINET G., JOUANY J. P. : Adsorption of Zearalenone by beta-D-glucans in the *Saccharomyces cerevisiae* cell wall. *J Food Prot*, 2004, **67**, 1195-1200.
106. — YIANNIKOURIS A., FRANCOIS J., POUGHON L., DUSSAP C. G., BERTIN G., JEMINET G., JOUANY J. P. : Alkali extraction of beta-d-glucans from *Saccharomyces cerevisiae* cell wall and study of their adsorptive properties toward zearalenone. *J Agric Food Chem*, 2004, **52**, 3666-3673.
107. — YIANNIKOURIS A., FRANCOIS J., POUGHON L., DUSSAP C. G., JEMINET G., BERTIN G., JOUANY J. P. : Influence of pH on complexing of model beta-d-glucans with zearalenone. *J Food Prot*, 2004, **67**, 2741-2746.