

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE
ET BIOCHIMIE



DOMAINE : SCIENCE DE LA
NATURE ET DE LA VIE
FILIERE : SCIENCE ALIMENTAIRE
OPTION : NUTRITION ET SCIENCE
DES ALIMENTS

Mémoire présenté pour l'obtention
Du diplôme de Master Académique

Par : Lamani Hadjer

Mahdi Aicha

Intitulé

**Concentration et prévalence de l'aflatoxine M₁ dans
le lait maternel humain.**

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. Khawkha GUESMIA	Université de M'sila	Président
Dr. Yamina BEN MIRI	Université de M'sila	Promotrice
Dr. Amina BOUHADA	Université de M'sila	Examineur

Année universitaire : 2020 /2021

Remerciements

Tout d'abord, louanges à Dieu, le tout puissant de nous avoir gratifié de la force, de courage, de volonté et de patience pour entamer et achever ce travail.

Nous tenons à adresser nos sincères remerciements et reconnaissances à notre promotrice **Dr. BEN MIRI YAMINA** pour avoir bien voulu nous encadré, pour sa disponibilité, ses encouragements, ses conseils et suggestions précieux, ses critiques constructives, sa générosité scientifique ainsi que sa patience tout au long de ce travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres de jury pour avoir accepté d'examiner notre mémoire.

À tous nos amis de promotion de 2^{ème} année Master II en nutrition et science des aliments, toute personne qui occupe une place de nos cœurs.

À tous les membres de nos familles et toute personne qui porte le nom LAMANI et MAHDI

Nous remercions tous ceux ou celles qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

A ceux qui me sont les plus chers
A ceux qui ont toujours cru en moi
A ceux qui m'ont toujours encouragé
Je dédie ce travail

Lamani Hadjer

*Je tiens c'est avec grande plaisir que je dédie que ce
modeste travail :*

À l'être le plus cher de ma vie, ma mère

À l'homme le plus cher, mon père

À mes chers frères et sœurs

Mahdi Aicha

TABLE DES MATIERES

Remerciements	
Dédicaces	
Résumé	
Abstract	
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
INTRODUCTION.....	1
REVUE BIBLIOGRAPHIQUES	3
I.1. Généralité sur les mycotoxines.....	4
I.1.1. ETYMOLOGIE ET DEFINITION.....	4
I.1.1.1. La mycotoxinogénèse	6
I.1.1.2. Les mycotoxines en alimentation humaine et animal	7
I.1.1.3. Effets des mycotoxines sur la santé	8
I.2. GENERALITES SUR LES AFLATOXINES.....	10
I.2.1. Caractéristiques biochimiques	10
I.2.2. Toxicité.....	13
I.2.2.1. Toxicité aiguë.....	13
I.2.2.2. Toxicité chronique.....	13
I.2.3. Règlementations.....	14
I.2.4. Contamination en aflatoxines des denrées alimentaires.....	15
I.2.5. Mécanismes d'action et métabolisme	15
I.3. GENERALITE SUR LE LAIT MATERNEL.....	17
I.3.1. Les composants de lait humain	17
I.3.1.1. Protéines.....	17
I.3.1.2. Les lipides	18
I.3.1.3. Les glucides.....	18
I.3.2. Propriétés physico-chimiques du lait humain.....	18
I.3.2.1. Acidité.....	18
I.3.2.2. Couleur du lait humain	18

I.3.2.3. Crémant et sédimentation	18
MATÉRIELS ET MÉTHODES	19
II.1. Stratégie de recherche	20
II.2. Critères d'inclusion et d'exclusion	20
II.3. Extraction et définition des données	20
RÉSULTATS ET DISCUSSION	22
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	29
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	31

Liste des tableaux

Tableau I: principales moisissures et mycotoxines associées et leurs structures.....	5
Tableau II: moisissures et mycotoxines retrouvées dans certains aliments.....	7
Tableau III: effets identifiés ou suspectés des principales mycotoxines et mécanismes d'action cellulaire et moléculaire identifiés expérimentalement	9
Tableau IV: propriété physico-chimiques des principale aflatoxines	12
Tableau V: Occurrence et concentration d'AFM ₁ dans le lait maternel.....	28

Liste des figures

Figure 1: différentes voies métaboliques des mycotoxines.....	6
Figure 2: Structure des 5 principales AFs : AFB ₁ , AFB ₂ , AFG ₁ , AFG ₂ et AFM ₁	11
Figure 3: Différents niveaux physiologiques de la toxicité de l'AFB ₁	14
Figure 4: Bioconversion de l'AFB ₁ exo-8,9-époxyde.....	16
Figure 5: Processus de sélection des articles à inclure dans cette étude.	21
Figure 6: Nombre de publications entre 2010 et 2021 sur la base de données de Google scholar.	23
Figure 7: Nombre de publication sur la base de données de Science Direct entre 2010-2021	24
Figure 8 : Nombre de publication sur la base de données dde PubMed entre 2003-2021	24
Figure 9: Nombre de publications sur la base de données de Scopus entre 2003-2021	25

Liste des abréviations

AF: Aflatoxine

AFB₁: Aflatoxines B₁

AFM₁: Aflatoxines M₁

ALARA: As low as reasonably achievable

CM : Caséine micelle

DMAST: Diméthylallyl transférase

FB₁ : Fumonisine B₁

FDA : Food and drug administration

FUM : Fumonisine

LOD : Limite de détection

MFG : Milk fat globules

NRPS : Peptides cycliques non-ribosomique

OTA : Ochratoxine A

PAT : Patuline

PKS : Polycétide synthase

TC : Terpènes cyclique

ZEN : Zéaralenone

Résumé

Les mycotoxines sont des métabolites secondaires qui ont des effets toxiques sur les humains et animaux. L'aflatoxine M₁ (AFM₁) qui peut être transmise aux nouveau-nés par le lait maternel, est un métabolite hydrolysé de l'aflatoxine B₁ (AFB₁). Cette étude a été conçue pour examiner les rapports publiés concernant la concentration et/ou la prévalence de l'AFM₁ dans le lait maternel humain. Les bases de données PubMed et Scopus et science direct et Google scholar ont été examinées pour des études pertinentes. Entre 2003 et 2021, 44 des 52 études recueillies ont été incluses dans ce travail.

Mots- clés : AFM₁, AFB₁, concentration, Prévalence, lait maternel humain.

Abstract

Mycotoxins are secondary metabolites that have toxic effects on humans and animals. Aflatoxin M₁ (AFM₁), which can be transmitted to newborns through breast milk, is a hydrolyzed metabolite of aflatoxin B₁ (AFB₁). This study was designed to examine published reports on the concentration and/or prevalence of AFM₁ in human breast milk. The PubMed, Scopus, Direct Science, and Google scholar databases were reviewed for relevant studies. Between 2003 and 2021, 44 of the 52 studies collected were included in this work.

Key-words: AFM₁, AFB₁, concentration, Prevalence, human breast milk.

الملخص

الميكوتوكسين هي الابض الثانوي التي لها تأثيرات سميعة على البشر والحيوانات. ان الافلاتوكسين M₁ (AFM₁) الذي يمكن ان ينتقل إلى المواليد الجدد من خلال حليب الثدي، هو عبارة عن ايض مائي من الافلاتوكسين B₁ (AFB₁)، وهو مغلف بالأغذية الملوثة. قد صممت هذه الدراسة لدراسة التقارير المنشورة عن تركيز و/او انتشار AFM₁ في لبن الام البشري. واستعرض قواعد بيانات PubMed، Scopus، Direct Science، Google scholar للدراسات ذات الصلة. بين عامي 2003-2021، أدرج في هذا العمل 44 دراسة من أصل 52 دراسة تم جمعها.

الكلمات الرئيسية: AFM₁، AFB₁، التركيز، الانتشار، حليب الثدي البشري.

INTRODUCTION
GENERALE

Les mycotoxines sont des métabolites toxiques fongiques qui peuvent contaminer divers aliments. Les mycotoxines les plus couramment étudiées sont les aflatoxines (AFs), produites par *Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus* et *Aspergillus nomius*. Les aliments tels que les produits laitiers, les céréales, les fruits et légumes secs, les légumineuses et les noix sont les plus sensibles à la contamination par les AFs (**Jay, 2000; Razavilar, 2003; Cherkani-Hassani et al., 2016; Jahanian, 2016**). Les AFs sont également immunosuppressives, mutagènes et tératogènes (**Kacobas et sekrel, 2002**). Plus de 18 types d'AFs ont été identifiées, parmi lesquelles l'AFB₁ est le carcinogène le plus puissant. Chez les animaux nourris avec des aliments contaminés par l'AFB₁, la toxine est convertie en un métabolite hydroxylé secondaire appelé AFM₁, qui est ensuite sécrétée dans le lait et excrétée dans l'urine et les matières fécales (**Creppy, 2002 ; Firmin et al ., 2012**).

Le transfert transplacentaire d'AFM₁ a été établi à travers l'interface foetale. Le lait et ses produits sont l'un des principaux aliments de base chez l'homme. Cependant, il a été démontré que la consommation de lait et de produits laitiers contaminés cause de graves problèmes de santé, et les enfants, en tant que principaux consommateurs de lait, courent un risque élevé de subir les effets secondaires potentiellement mortels de l'AF (**Maleki et al., 2015**). Le Centre international de recherche sur le cancer a reconsidéré l'AFM₁ comme cancérigène du groupe 1, et comme l'AFM₁ résiste aux températures élevées utilisées dans les processus d'autoclavage et de pasteurisation (**Awsthi et al., 2012**), il est urgent de développer des stratégies pour réduire les niveaux d'AF pendant la production de lait et de produits laitiers, en particulier pendant les phases de stockage. De nombreux pays ont des réglementations pour contrôler les niveaux d'AFM₁ dans le lait et les produits laitiers. La Commission européenne recommande que la teneur maximale en AFM₁ dans le lait cru et les produits laitiers ne dépasse pas 50 ng/kg. Cependant, en Chine, le niveau maximal autorisé d'AFM₁ est de 500 mg/ kg. Les nourrissons et les nouveau-nés sont potentiellement exposés aux effets indésirables des AFs tels que les troubles de la croissance, l'insuffisance pondérale et les maladies infectieuses. Par conséquent, la recherche de la présence et du niveau d'AFM₁ dans le lait maternel humain est particulièrement préoccupante. Plusieurs études ont été menées dans différents pays pour explorer les niveaux d'AFM₁ dans le lait maternel des mères allaitantes, et divers résultats ont été obtenus (**Maleki et al., 2015**).

Introduction générale

Notre étude consiste à synthétiser les données disponibles dans la littérature sur l'AFM₁ dans le lait maternel humain. Le travail est subdivisé en deux grandes parties : une partie théorique qui englobe et rassemble des données théoriques sur les mycotoxines et le lait maternel et une partie qui présente les rapports publiés concernant la concentration et la prévalence de l'AFM₁ dans le lait maternel humain.

***REVUE
BIBLIOGRAPHIQUES***

I.1. Généralité sur les mycotoxines

I.1.1. Etymologie et définition

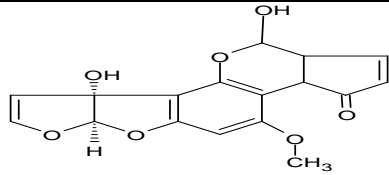
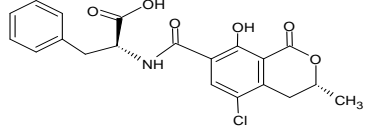
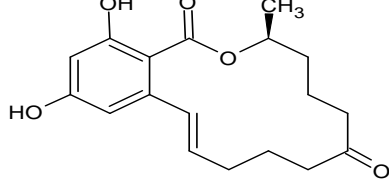
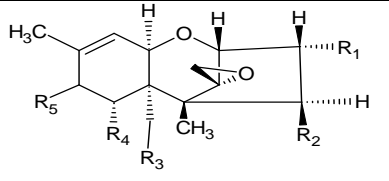
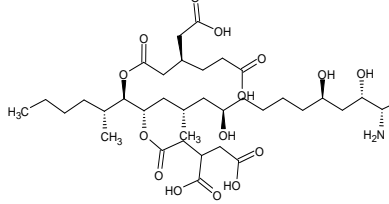
Les mycotoxines sont des métabolites secondaires à faible poids moléculaire (<1000 Daltons) produits par des champignons filamenteux (Alshannaq et Jae-HyukYu, 2017), plus particulièrement par ceux appartenant aux genres *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Alternaria* et *Claviceps* (Marin et al., 2013 ; Kebede et al., 2019). Ces métabolites sont non-essentiels au cycle de vie du champignon mais une fois produits, ils pourraient lui conférer certains avantages compétitifs (Fox et Howlett, 2008; Assunção et al, 2016).

Le terme mycotoxine est une combinaison du mot Grec *mykos*(champignon) et du Latin *toxicum*(poison) (Jouany et al., 2009). C'est à l'occasion d'accidents toxiques survenus chez les animaux, en particulier celui ayant entraîné la mort de dindons d'élevage en Angleterre (Turkey X disease) que les mycotoxines ont été initialement identifiées. La découverte de ces molécules sur les productions végétales aux champs ou ensuite au cours du stockage, est devenue le sujet d'une interaction scientifique (Abrunhosa et al., 2016). Cela a permis la découverte de nombreuses mycotoxines potentiellement dangereuses pour l'homme et l'animal (Richard, 2007). À titre d'exemple, l'ochratoxine A (OTA), une mycotoxine fortement néphrotoxique produite par des espèces appartenant aux genres *Aspergillus* et *Penicillium* a été découverte suite à une campagne destinée à identifier des mycotoxines parmi les métabolites secondaires fongiques en 1965 (Bennett et Klich).

On réserve le terme de mycotoxines aux métabolites secondaires fongiques qui présentent une toxicité pour les humains et d'autres vertébrés (Bennett et Klich, 2003).

De nos jours, 300 à 400 métabolites secondaires fongiques sont considérés comme des mycotoxines. Cependant, les recherches et les réglementations se concentrent plutôt sur une douzaine qui sont particulièrement toxiques pour l'homme et pour l'animal et qui sont donc considérés comme les plus importantes. Il s'agit des aflatoxines (AF), de l'ochratoxine A (OTA), des fumonisines (FUM, surtout FB₁), de la patuline (PAT), de la zéaralenone (ZEN) ainsi que quelques tricothécènes (HT-2, Toxin-T2 et deoxynivalénol DON) (Tableau I) (Paterson, 2006 ; Boevre et al., 2012 ; Wu et al., 2014 ; Bueno et al., 2015 ; Fabregat-Cabello et al., 2016).

Tableau I : Principales moisissures et mycotoxines associées et leurs structures.

Moisissures	Mycotoxines	Structure	Références
<i>Aspergillus flavus</i> , <i>A. parasiticus</i> , <i>A. nomius</i>	AFM ₁ , B ₁ , B ₂ , G ₁ , G ₂	 <p>Formule brute : C₁₇H₁₂O₇</p>	(Buszewska-Forajta, 2020).
<i>A. ochraceus</i> <i>P. viridicatum</i>	OTA	 <p>Formule brute : C₂₀H₁₈ClNO₆</p>	(Mohammedi et Mohammedi, 2014).
<i>Fusarium</i> <i>raminearum</i> <i>F. culmorum</i> , <i>F. verticillioides</i> <i>F. semitectum</i> ,	ZEN	 <p>Formule brute : C₁₈H₂₂O₅</p>	(Tola et Kebede, 2016).
<i>F. Stachybotrys</i> , <i>F. yrothecium</i> , <i>F. Céphalosporium</i> , <i>F. Verticimonsporium</i> <i>F. Trichotheciu</i>	Trichotécènes (DON)	 <p>Formule brute: C₁₅H₂₀O₆</p>	(wu et al., 2010).
<i>F. verticillioides</i> <i>F. proliferatum</i> <i>F. napiforme</i> , <i>F. dlamini</i> <i>F. nygamai</i>	FB ₁ , B ₂ , B ₃	 <p>Formule brute : C₃₄N₅₉NO₁₅</p>	(Marin et al., 2013).

Différentes voies métaboliques peuvent aboutir à la formation des mycotoxines. Ces dernières sont classées en 5 catégories selon leur structure et leur précurseur : les polycétides (PKS), les terpènes cycliques (TC), les peptides cycliques non-ribosomiques (NRPS), les indoles alcaloïdes (DMATS) et les hybrides (PKS/NRPS) (Keller et al., 2005) (Figure 1).

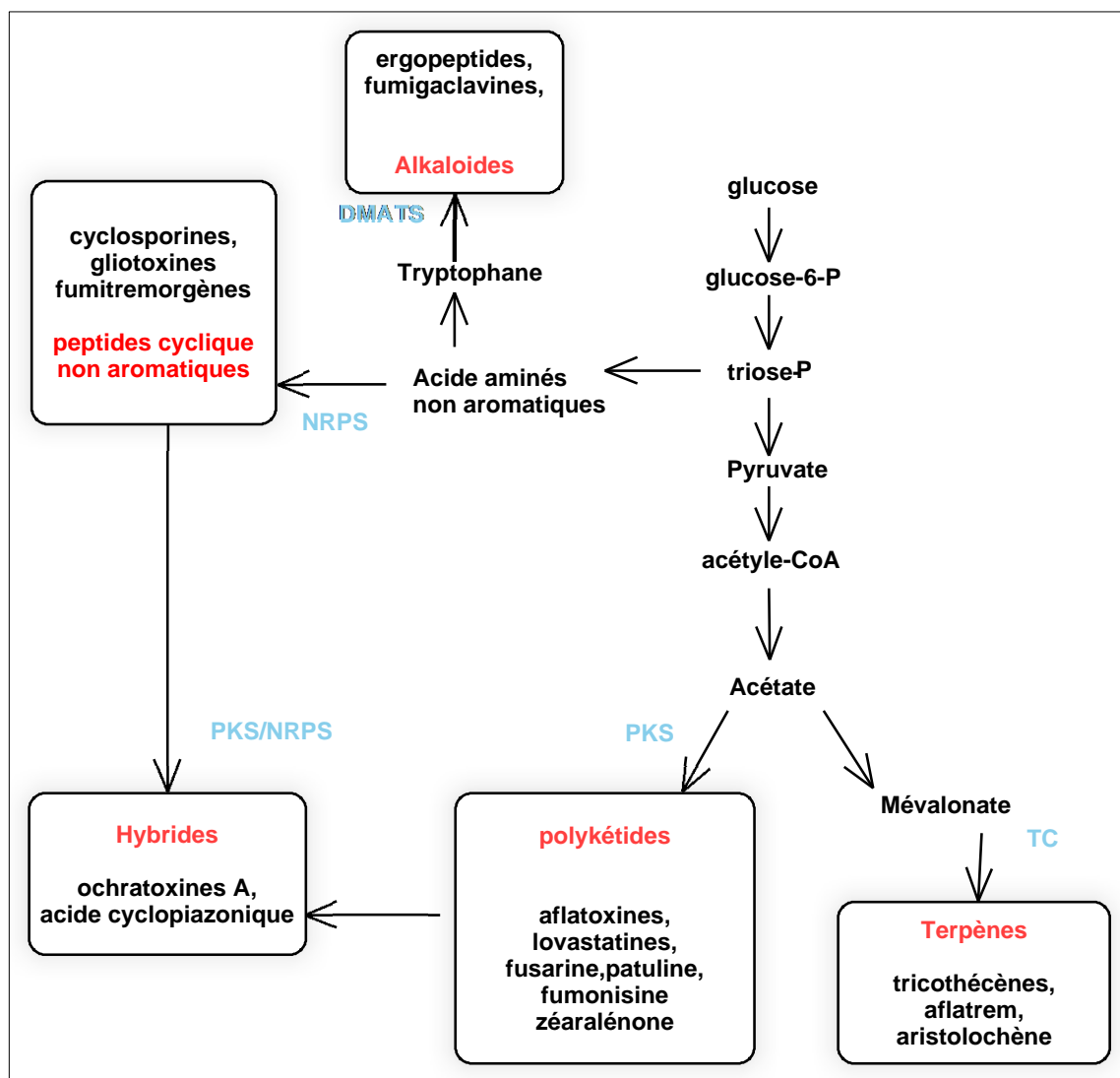


Figure 1: différentes voies métaboliques des mycotoxines (El Khoury, 2016).

NRPS, non-ribosomal peptide synthétase ; PKS, polycétide synthase ; TC, terpènes cyclase ; DMAST, diméthylallyl transférase.

I.1.1.1. La mycotoxinogénèse

La mycotoxinogénèse est définie comme étant l'ensemble de facteurs de synthèse et d'excrétion des mycotoxines. La synthèse des mycotoxines, encore appelée toxinogénèse, est un processus d'une grande complexité. Il semblerait qu'il s'agisse d'une réaction du champignon face à des conditions environnementales stressantes (température, humidité trop élevées ou trop basses). La production des mycotoxines est directement liée à la croissance fongique. Par conséquent, les facteurs capables d'influencer la croissance fongique vont aussi jouer un rôle sur la toxinogénèse (Abrunhosa *et al.*, 2016).

D'une manière générale, les conditions environnementales nécessaires à la production de mycotoxines sont plus étroites que celles permettant la croissance fongique.

Le type de mycotoxines contaminant les aliments et la quantité produite dépendent de tous ces éléments mais aussi de la stabilité des toxines dans le milieu alimentaire. En plus des facteurs environnementaux ou extrinsèques, la sécrétion des métabolites secondaires par les souches fongiques toxigènes dans les aliments dépend également d'autres facteurs liés à la nature de la souche, dis intrinsèques. Ainsi, la production de mycotoxines est une conséquence combinée des propriétés génétiques de la souche et des facteurs environnementaux (Olsen *et al.*, 2003 ; Blumenthal., 2004).

I.1.1.2. Les mycotoxines en alimentation humaine et animal

La production des mycotoxines pourrait avoir lieu dans les champs avant, au moment ou bien après récolte (post-récolte) et pendant le stockage (Jouany *et al.*, 2009).

Une fois produites, les mycotoxines peuvent être retrouvées dans toutes les parties de la colonie fongique : les hyphes, le mycélium, les spores mais aussi dans le substrat sur lequel le développement a eu lieu (Bhat *et al.*, 2010).

Les mycotoxines peuvent contaminer de nombreux produits alimentaires comme les céréales (maïs, blé, riz, orge, etc.), les graines oléagineuses (arachides, coton), les fruits secs (pistaches, noix, figues séchées, etc.), les épices, etc (Marin *et al.*, 2013 ; Alassane-Kpembi *et al.*, 2016). Le **Tableau II** regroupe les mycotoxines moisissures, mycotoxines et les denrées les plus souvent contaminées.

Tableau II: Moisissures et mycotoxines retrouvées dans certains aliments (Tozlovanu, 2008)

Moisissures	Mycotoxines	Denrées
<i>Aspergillus</i>	AFs OTA	Maïs, cacahuète, graine de coton, riz, tissus d'animaux (jambon, lard, saucisse), lait et dérivés
<i>Fusarium</i>	ZEN, FUM, Trichothécènes	Blé, maïs, orge, riz, seigle, avoine.
<i>Penicillium</i>	PAT, OTA, Citrinine	Fruits et jus de fruits, blé, riz, fromage, noix
<i>Alternaria</i>	Alternariol	Fruits, légumes et produits dérivés de pommes et tomates.
<i>Claviceps</i>	Alcaloïdes de l'ergot	Blé et dérivés, seigle

I.1.1.3. Effets des mycotoxines sur la santé

Les mycotoxines sont des molécules très toxiques pour l'Homme et l'animal. Les organes et tissus cibles sont très divers : foie, reins, peau, système immunitaire, système nerveux, glandes endocrines, etc., où des lésions organiques irréversibles peuvent être produites.

Certaines mycotoxines exercent un pouvoir hépatotoxique, d'autres se révèlent oestrogéniques, immuno/hématotoxiques, dermonécrosantes, néphrotoxiques ou neurotoxiques (**Prakash *et al.*, 2010 ; Reddy *et al.*, 2011 ; Singh *et al.*, 2010 ; Wu *et al.*, 2014 ; Nadj *et al.*, 2016**). Le **tableau III** résume les effets et les mécanismes d'action des principales mycotoxines. Certaines d'entre elles sont reconnues ou suspectées d'être cancérogènes. En outre, plusieurs mycotoxines peuvent être présentes dans le même produit ou la même ration alimentaire.

Nous reviendrons sur les effets des aflatoxines de façon plus détaillée dans la partie consacrée à ces toxines.

Tableau III: effets identifiés ou suspectés des principales mycotoxines et mécanismes d'action cellulaire et moléculaire identifiés expérimentalement (A.F.S.S.A, 2009).

Toxine	Effets	Mécanismes d'action cellulaire et moléculaire
AFB ₁ + M ₁	Hépatotoxicité. Génotoxicité. Cancérogénicité. Immunomodulation	Formation d'adduit à l'ADN. Péroxydation lipidique. Bioactivation par le cytochrome P450. Conjugaison aux GS-transférases.
OTA	Néphrotoxicité. Génotoxicité. Immunomodulation.	Impact sur la synthèse des protéines. Inhibition de la production d'ATP. Détoxification par les peptidases.
PAT	Neurotoxicité. Mutagenèse in vitro.	Inhibition indirecte d'enzymes.
Trichothécènes (toxine T-2, DON, etc.)	Hématotoxicité. Immunomodulation. Toxicité cutanée.	Induction de l'apoptose sur progéniteur. Tissu hématopoïétique et cellules immunitaires. Impact sur la synthèse des protéines. Altération des immunoglobulines.
ZEN	Fertilité et reproduction.	Liaison aux récepteurs oestrogéniques. Bioactivation par des réductases. Conjugaison aux glucuronyltransférases.
FB ₁	Lésion du système nerveux central. Hépatotoxicité. Génotoxicité. Immunomodulation.	Inhibition de la synthèse de céramide. Altération du rapport sphinganine/sphingosine. Altération du cycle cellulaire

I.2. Généralités sur les aflatoxines

Le nom aflatoxine est un acronyme formé de la combinaison de la lettre « A » pour *Aspergillus* et « FLA » pour *flavus*. Ce nom est issu de l'espèce impliquée dans la contamination des aliments responsables de la Turkey « X » disease : *Aspergillus flavus*. On y associe le mot anglais « TOXIN » signifiant poison (El khoury, 2016).

I.2.1. Caractéristiques biochimiques

Les AFs sont une famille regroupant plusieurs molécules dont quatre membres peuvent être retrouvés dans les denrées contaminées par les espèces fongiques productrices de ces toxines : l'AFB₁, B₂, G₁ et G₂. Les lettres utilisées font référence à la fluorescence de couleur bleue (B) ou verte (G) sous rayons UV et les numéros désignent les molécules majeures et mineures. Il s'agit de molécules à structure polycyclique appartenant à la classe des furanocoumarines (Figure 2). Il existe également d'autres AFs ; on en compte au total plus d'une douzaine (M₁, P₁, Q₁, B_{2a}, G_{2a}, etc.). La plupart sont des produits issus de la métabolisation hépatique des quatre molécules produites par les moisissures dans les aliments (IARC Monograph, 2002). Par exemple, après une ingestion d'aliments contaminés, l'AFB₁ est transformée dans le foie des mammifères par le cytochrome P4₅₀ en plusieurs métabolites dont le principal est l'AFM₁ qui est produit par hydroxylation du carbone tertiaire du cycle difuranocoumarin.

Le groupement hydroxyl formé rend l'AFM₁ plus soluble dans l'eau et donc rapidement excrétée dans le lait, l'urine, la bile et les fèces des mammifères. L'AFM₁ doit d'ailleurs son nom à sa présence dans le lait (ou « Milk ») des animaux consommant une alimentation contaminée par l'AFB₁ (Becker-Algeri *et al.*, 2016).

Les AFs sont des molécules stables et très résistantes aux différents procédés de transformation alimentaire tels la torréfaction, l'extrusion et la cuisson (Marin *et al.*, 2013).

En effet, la décomposition des AFs a lieu à de très hautes températures qui sont difficilement compatibles avec les procédés de fabrication ou de transformation des aliments. Par exemple, l'AFG₂ est dénaturée à partir de 237°C, l'AFG₁ se décompose entre 244-246°C, tandis que l'AFB₁ et l'AFB₂ s'avèrent être encore plus résistantes, se décomposant respectivement à partir de 268-269 et 286-289 °C (Tableau IV) (IARC Monograph, 2002).

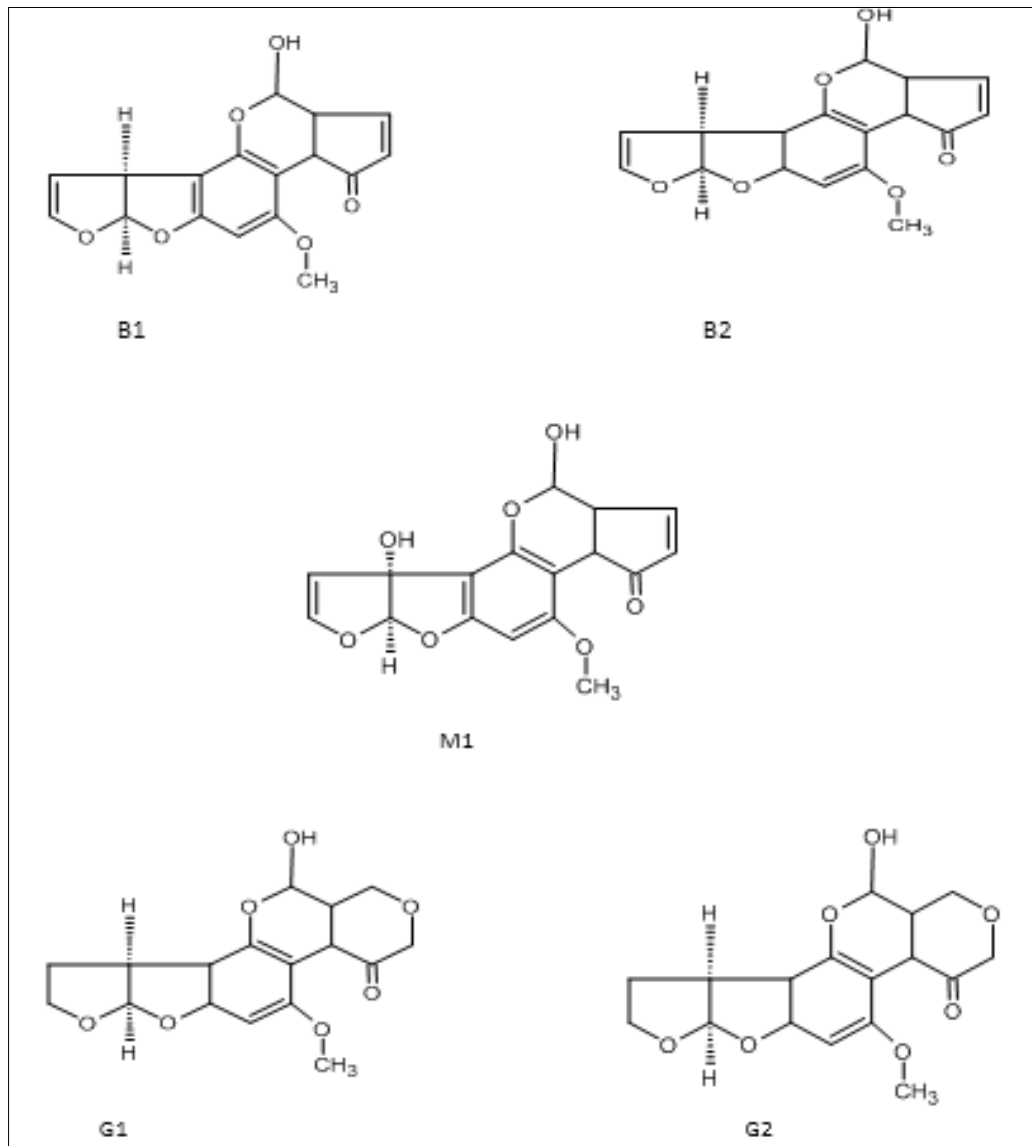


Figure 2: Structure des 5 principales AFs : AFB₁, AFB₂, AFG₁, AFG₂ et AFM₁ (El khoury, 2016).

Bien que le terme « AF» englobe toute la famille, il est souvent utilisé pour désigner uniquement l'AFB₁, cette dernière étant la molécule la plus fréquente dans les aliments mais aussi la plus toxique.

Tableau V: propriété physico-chimiques des principale AFs (Seifia et derfalou, 2020 ; Lucienne *et al.*, 2021)

Aflatoxines		Formule brute	PM	RF	Point de fusion °C	Spectre	
Propriété	Type					Max (nm)	ε
-Cristaux fluorescents	B ₁	C ₁₇ H ₁₂ O ₆	312	0,56	268-269 (décomposition) (cristallisation dans le chloroforme).	223 265 362	25 600 13 400 21 800
	B ₂	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	314	0,53	287-289 (décomposition) (cristallisation dans un mélange de chloroforme et de pentane).	222 265 363	17 000 11 700 23 400
- Ces couleurs de fluorescence sont à l'origine du nom des mycotoxines	G ₁	C ₁₇ H ₁₂ O ₇	328	0,48	244-246 (décomposition) (cristallisation dans un mélange de chloroforme et de méthanol).	243 257 264 362	11 500 9 900 10 000 16 100
	G ₂	C ₁₇ H ₁₄ O ₇	330	0,46	237-239 (décomposition) (cristallisation dans une solution d'acétate d'éthyle).	214 265 363	28 100 11 600 21 000
	M ₁	C ₁₇ H ₁₂ O ₇	328	0,40	299 (décomposition) (cristallisation dans une solution de méthanol).	226 265 357	23 100 11 600 19 000
	M ₂	C ₁₇ H ₁₄ O ₇	330	-	293	264 357	12100 22900
	Aflatoxicol	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	314	-	230 – 234	261 325	10800 14100

I.2.2. Toxicité

La toxicité des aflatoxines et en particulier de l'AFB₁ dépend de la concentration et de la durée d'exposition mais aussi d'autres paramètres tels que l'âge, le sexe, l'espèce concernée et sa tolérance, le statut nutritionnel, etc. Si les effets de ces toxines sont bien documentés chez les animaux, leurs effets chez l'homme ont aussi pu être rapportés à l'occasion d'accidents toxiques aigus ou à cause de l'exposition fréquente de certaines populations, dans les zones géographiques où la contamination des aliments est fréquente (**El Khoury, 2016**).

I.2.2.1. Toxicité aiguë

Les cas d'aflatoxicoses aiguës chez les humains sont très rares de nos jours. Ces accidents toxiques ont lieu suite à l'ingestion de grandes quantités d'aflatoxines et ne semblent apparaître que dans certaines conditions particulières de pénurie, qui obligent la population à consommer des matières premières normalement écartées de la consommation. Par exemple, la plus grande intoxication due aux aflatoxines a eu lieu au Kenya en 2004, où 317 cas d'aflatoxicoses aiguës ont été signalés entraînant la mort de 125 personnes à cause de l'ingestion de maïs contaminé par de fortes concentrations d'AFB₁ (> 1000 ppb) (**Lewis et al., 2005**). L'organe cible des aflatoxines est le foie. En effet, au cours de la métabolisation hépatique, l'apparition d'un dérivé époxyde très instable entraîne une interaction de ce dernier avec les macromolécules des cellules hépatiques et une mort cellulaire lorsque ces interactions sont trop nombreuses. Ainsi, les signes d'une aflatoxicose aiguë incluent une jaunisse liée à une nécrose hémorragique du foie et une encéphalopathie hépatique ; ces symptômes pouvant être létaux dans 25% des cas. Les adultes ont généralement une plus grande tolérance aux AFs que les enfants dont le renouvellement cellulaire plus rapide augmente la sensibilité (**Williams et al., 2004; Wu et al., 2014**).

I.2.2.2. Toxicité chronique

Si l'organe cible majeur de l'AFB₁ est le foie, elle peut également agir sur d'autres fonctions physiologiques représentés dans la **Figure 3**.

Néanmoins, l'effet toxique principal de l'AFB₁ reste lié à son hépatotoxicité et à l'interaction entre le dérivé époxyde et l'ADN des hépatocytes. En effet, cette interaction est à l'origine de l'apparition de cancers du foie lors d'exposition prolongée à de faibles concentrations en AFB₁.

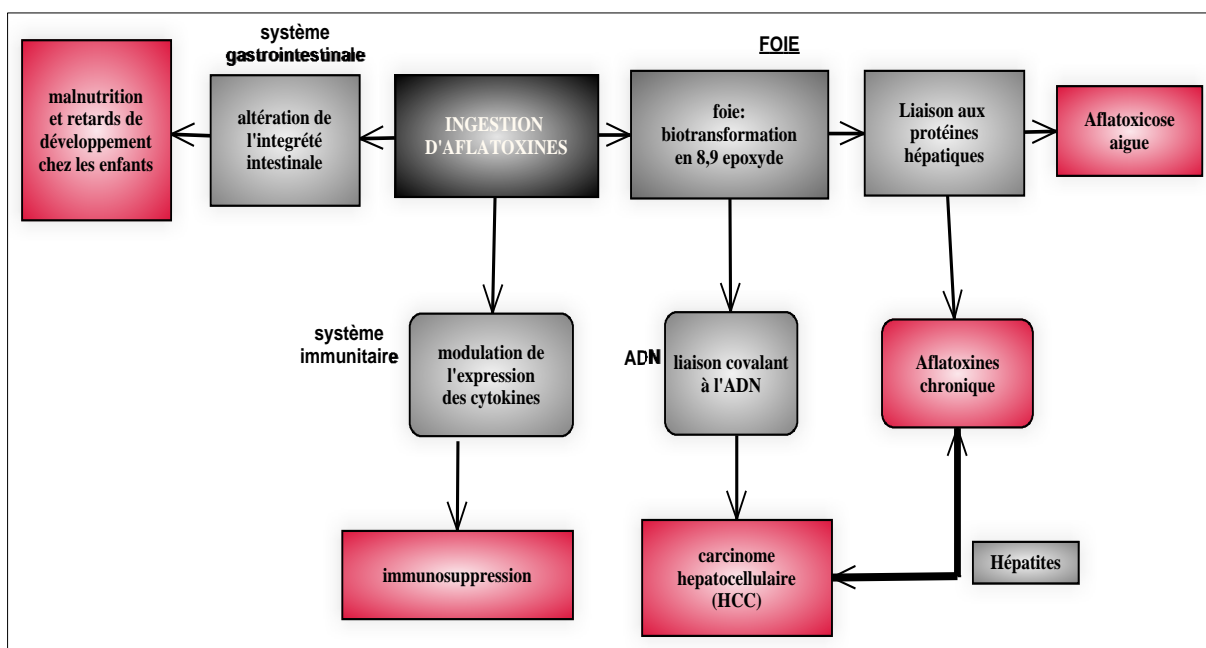


Figure 3: Différents niveaux physiologiques de la toxicité de l'AFB1 (El Khoury, 2016).

I.2.3. Règlementations

Compte tenu de leur toxicité (agent génotoxique), le JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), n'a pas fixé une dose maximale tolérable de consommation quotidienne d'aflatoxines. Selon ce comité, pour protéger les consommateurs des effets délétères des aflatoxines, l'objectif doit être de réduire l'exposition aux aflatoxines au plus faible niveau possible : c'est la règle ALARA (« As Low As Reasonably Achievable »). Le principe ALARA est appliqué quand une substance ne peut être éliminée d'un aliment sans le rejet entier de ce dernier ou sans compromettre sévèrement la disponibilité de ses réserves nutritives majeures (Hymery *et al.*, 2014).

Selon les directives de la FDA (« Food and Drug Administration ») aux Etats Unis, le niveau total d'AFs dans les aliments destinés à la consommation humaine ne devrait pas dépasser 20 ppb (particules par billion équivalent au $\mu\text{g}/\text{kg}$). La dose maximale pour les AFt dans les aliments destinés au bétail et aux volailles est de 100 ppb (F.A.O., 2004). L'AFM₁ est-elle réglementée dans le lait utilisé ou les produits dérivés (0,05-0,5 ppb) aux Etats Unis, en Europe et en Chine (Hymery *et al.*, 2014).

I.2.4. Contamination en aflatoxines des denrées alimentaires

La présence des aflatoxines dans l'alimentation humaine et animale est le résultat d'une contamination par des espèces fongiques aflatoxinogènes. Le taux et le degré de contamination dépendent étroitement de la température, de l'humidité et des conditions de stockage.

Les AFs sont couramment rencontrées sur les cultures dans les champs avant la récolte dans les pays chauds et humides. La contamination après la récolte et/ou pendant le stockage est également possible lorsque le séchage des cultures est retardé. L'AFB₁ contamine les arachides, les pistaches, les amandes, mais aussi les graines de coton (Klich, 2007), ainsi que certaines céréales (maïs, blé, sorgho) et leurs produits dérivés. L'AFB₁ peut également être retrouvée dans les épices (El Mahgubi *et al.*, 2013), les fruits secs (Juan *et al.*, 2008). Des traces d'AFB₁ peuvent être détectées dans les produits animaux (Bailly et Guerre, 2009; Herzallah, 2008; Hymery *et al.*, 2014). Des quantités plus importantes peuvent être détectées dans la viande et les œufs qui semblent être plus sensibles à une contamination par l'AFB₁ (Herzallah, 2013).

L'AFM₁, dérivé de L'AFB₁, peut être retrouvée dans le lait et ses dérivés issus d'animaux consommant des aliments contaminés par l'AFB₁. L'accumulation des aflatoxines dans les viandes et les produits de charcuteries semble être peu probable (Nemati *et al.*, 2010; Elzupir *et al.*, 2012).

I.2.5. Mécanismes d'action et métabolisme

Les AFs sont des composés hautement liposolubles et sont facilement absorbées par le site d'exposition. Généralement par le tractus gastro-intestinal et les voies respiratoires (Larsson et Tjalve, 1999 ; Agag, 2004).

Après ingestion, l'AFB₁ est absorbée au niveau de l'intestin. Ensuite va subir de nombreuses réactions de métabolisation hépatique c'est une étape essentielle à son activité toxique xénobiotiques (Wild et Turner, 2002; Wu et Khlangwiset, 2010).

La biotransformation des groupements fonctionnels de l'AFB₁ soit lors un hydroxylation qui est élaboré à la formation de l'AF de type Q₁ ou lors O-déméthylation en formant l'AF de type P₁ (AFP₁), tout ça entraîne une réduction de la toxicité (Prakash *et al.*, 2012). Cependant, certains métabolites de l'AFB₁ conservent une certaine toxicité résiduelle plus faible que la molécule mère : l'aflatoxicol, un autre métabolite, l'AFB₁ 8,9-époxyde est

plus toxique que la molécule mère et est responsable de la toxicité cellulaire. L'élimination des AFs et de leurs métabolites se fait par excrétion urinaire (AFM₁, AFP₁, AFQ₁), biliaire et lactée sous forme d'AFM₁ qui conserve une toxicité importante chez les femelles des mammifères et cette voie d'élimination constitue une source possible d'exposition des nouveaux nés (Guengerich, 2001) (Figure 4).

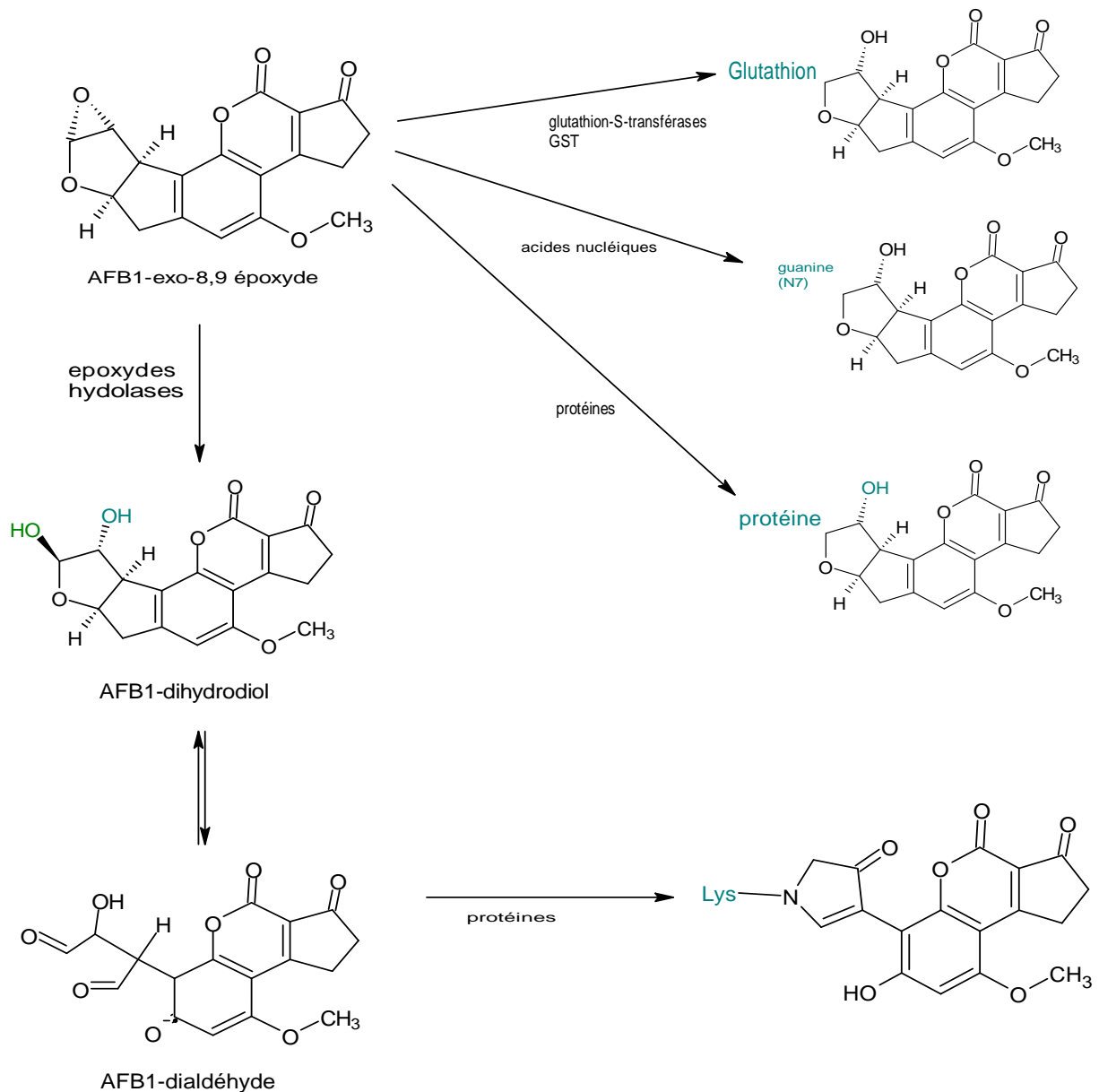


Figure 4: Bioconversion de l'AFB₁ exo-8,9-époxyde (Guengerich, 2001).

I.3. Généralité sur le lait maternel

Le lait maternel de la mère du nourrisson est la source optimale de la nutrition infantile parce que (1) elle fournit les nutriments essentiels nécessaires, notamment les protéines, les graisses, les glucides et les minéraux; (2) elle fournit des facteurs bioactifs, en particulier des facteurs immunologiques, pour protéger les nourrissons contre les micro-organismes envahissants (3) il contribue au développement du microbiome du nourrisson et donc au système immunitaire des nouveau-nés et (4) certains composants du lait maternel sont considérés comme influençant l'expression des gènes chez les nouveau-nés, l'allaitement maternel offre également de nombreux autres avantages à court et à long terme pour les nourrissons; comme la réduction du risque d'entérocolite nécrosante (chez les bébés prématurés) et l'obésité plus tard dans la vie (**Fanyu et al., 2021**).

La plupart des composants du lait humain, y compris la caséine, le lactose et les oligosaccharides du lait humain (HMO), sont synthétisés et sécrétés à partir des cellules épithéliales mammaires spécialisées (MEC) dans la glande mammaire des mères (**Fanyu et al., 2021**).

I.3.1. Les composants de lait humain

I.3.1.1. Protéines

D'après des études protéomiques, le lait humain en contient plus de 400. Protéines, avec des fonctions dans la réponse immunitaire, le métabolisme cellulaire et le métabolisme des protéines. En général, les protéines de lait humain peuvent être classées en trois groupes : les protéines de lactosérum, les caséines et les protéines MFGM, qui représentent respectivement 60 à 80 %, 20 à 40 % et 1 à 4 % des protéines totales (**Fanyu et al., 2021**).

Les caséines sont une famille de phosphoprotéines trouvés dans le lait de tous les mammifères qui comprend habituellement quatre isoformes : α 1- caséine, α 2- caséine, β - caséine, k- caséine, Parmi celles-ci, α 2-caséine, présente dans le lait bovin, n'est pas présente dans le lait humain. Dans le lait humain, 70 % de la caséine totale est de la β - caséine (**Fanyu et al., 2021**).

I.3.1.2. Les lipides

En fournissant de 50 à 60 % de l'énergie totale, les lipides du lait humain (4,1 0,7 % à terme lait mûr) sont essentiels à la croissance du nourrisson, ainsi que le développement du cerveau, la fonction nerveuse et l'absorption de vitamines. Les lipides du lait humain sont principalement composés de triacylglycérols (TG, 98 %), de phospholipides (PL, 0,8 %) et de cholestérols (0,5 %) (Fanyu *et al.*, 2021).

I.3.1.3. Les glucides

Le lactose est le principal sucre dans le lait humain, qui demeure constant pendant la lactation à des niveaux mesurés à 6,2 0,9 % dans le lait à maturité (Fanyu *et al.*, 2021).

I.3.2. Propriétés physico-chimiques du lait humain**I.3.2.1. Acidité**

Les principales sources d'acidité du lait humain sont les caséines, les minéraux et les acides organiques. Le pH typique du lait humain mûr varie entre 7 et 7,5 à température ambiante (Fanyu *et al.*, 2021).

I.3.2.2. Couleur du lait humain

La couleur du lait dépend principalement de la micelle de caséine (CM) et globules de matière grasse laitière (MFG), qui diffusent la lumière et, par conséquent, donnent l'impression que le lait est blanc) Fanyu *et al.*, 2021).

I.3.2.3. Crémant et sédimentation

Le lait maternel est une émulsion de globules de matières grasses du lait dans le plasma du lait, qui se sépare naturellement en couches de crème et de sérum sous gravité. Les propriétés crémantes du lait humain pendant le stockage ont été étudiées par le lait humain a montré un taux de crémation plus rapide à 40 ° C mais un taux de crémation plus lent à 5 ° C, par rapport au lait de bovin (Fanyu *et al.*, 2021).

***MATÉRIEL
ET
MÉTHODES***

II.1. Stratégie de recherche

Les articles pertinents ont été collectés à partir des bases de données internationales telles que Science Direct, PubMed, Scopus et Google scholar, entre 2003 et 2021. Les mots clés de recherche utilisés ont compris :

- Titre -résumé- mots clés (Mycotoxines),
- Titre -résumé- mots clés (Aflatoxine),
- Titre -résumé- mots clés (Aflatoxine et M₁),
- Titre -résumé- mots clés (AFM₁),
- Titre -résumé- mots clés (lait maternel).

Les listes de références dans les articles sélectionnés ont également été mises en jeu pour récupérer des articles supplémentaires.

II.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Le texte intégral des articles jugés acceptables a été téléchargé sur la base du résumé. Seuls les articles dont le texte intégral est disponible pour l'extraction des données ont été vérifiés. Nos critères de sélection d'articles étaient : l'étude originale, les données fournies sur la concentration et/ou la prévalence de l'AFM₁ dans le lait maternel, le texte intégral disponible, publié entre 2003 et 2021, y compris les rapports des agences fédérales, des conférences et des instituts de recherche n'ont pas été considérés en raison de l'absence de processus d'évaluation par les pairs. Les articles qui ne répondent pas à nos critères ont été exclus (**Figure 5**).

II.3. Extraction et définition des données

Les données de chaque article ont compris :

- L'année de publication et l'année de l'étude ;
- La taille totale de l'échantillon ;
- Les données positives, c'est-à-dire les données dont l'AFM₁ est supérieure aux limites de la FDA ;
- La prévalence de l'AFM₁, la moyenne et l'écart-type, et l'intervalle de concentration de l'AFM₁, les pays et la méthode de détection.

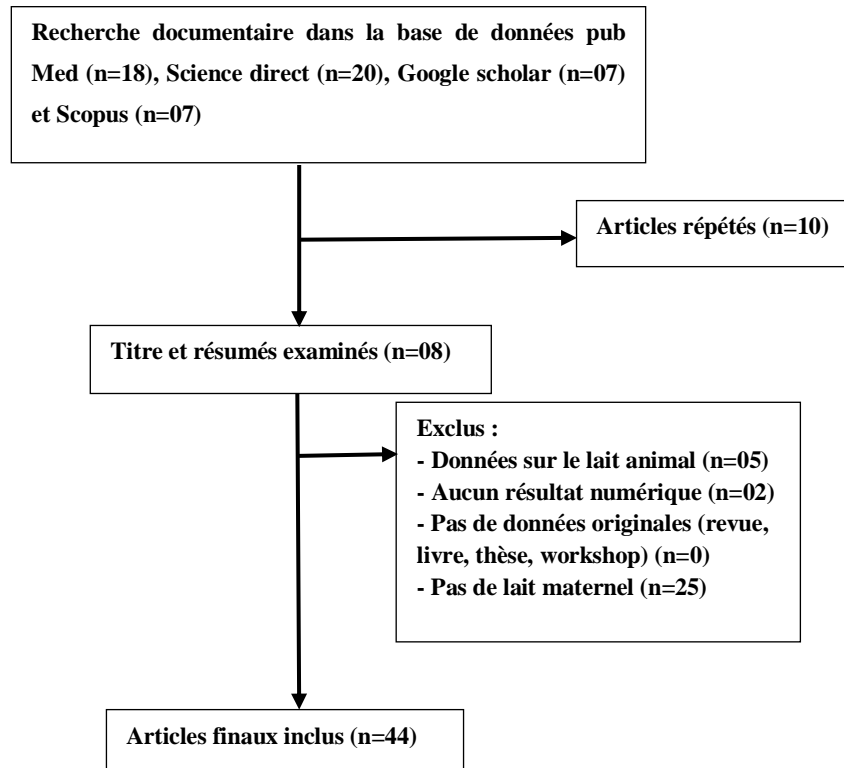


Figure 5: Processus de sélection des articles à inclure dans cette étude.

RÉSULTATS
ET
DISCUSSION

En raison des effets indésirables de l'AFM₁ sur les nourrissons, leur exposition reste toujours une question de préoccupation. Cependant, une large gamme de concentrations d'AFM₁ dans le lait maternel a été documenté dans plusieurs études (Tableau V et Figure 6, 7, 8, et 9).

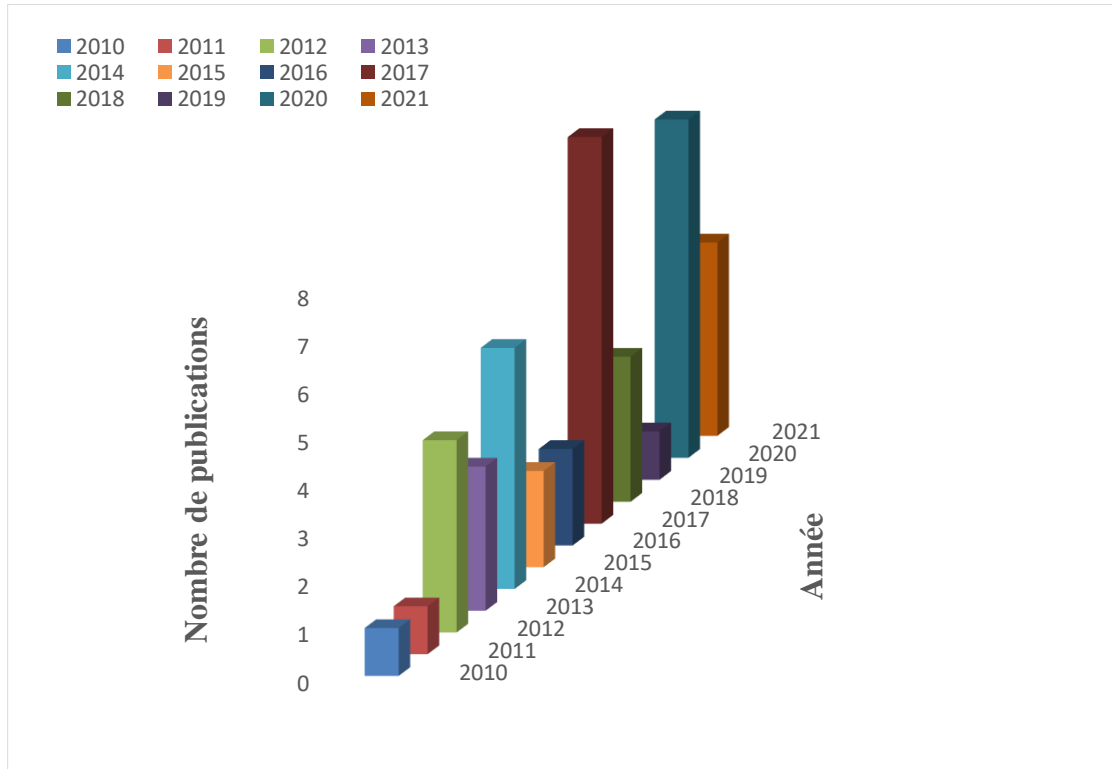


Figure 6: Nombre de publications entre 2010 et 2021 sur la base de données de Google Scholar.

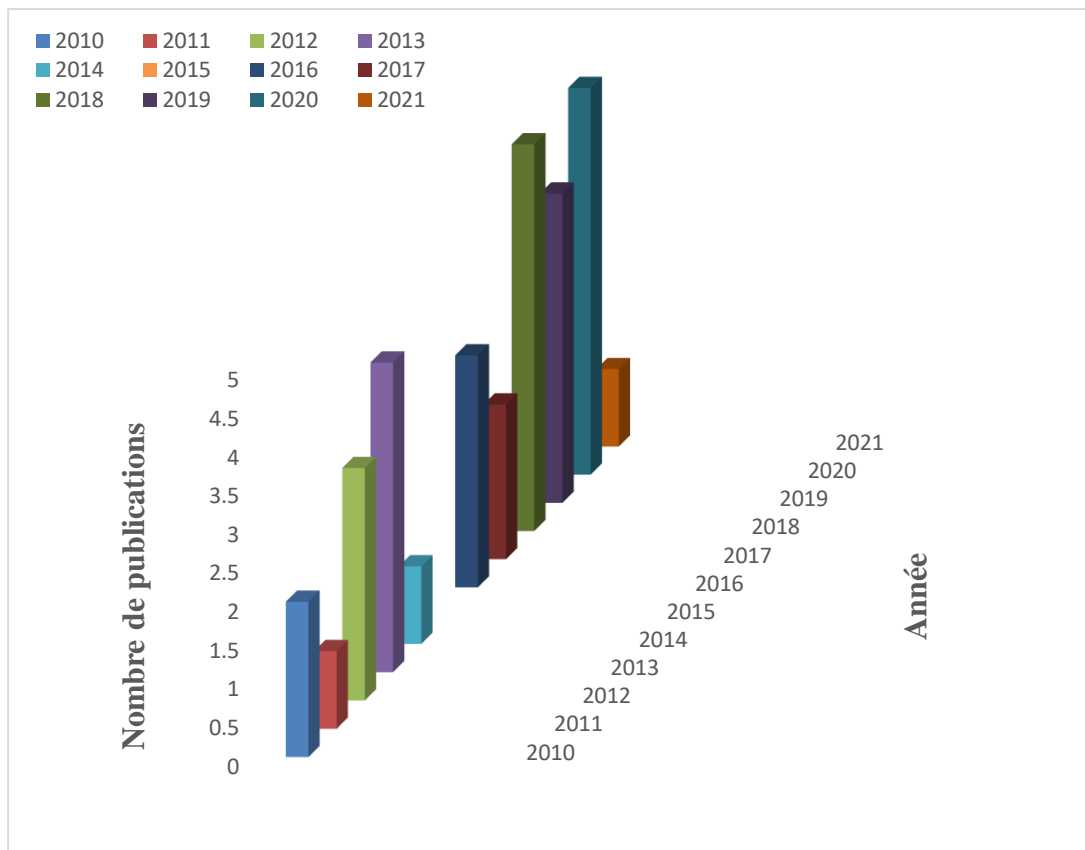


Figure 7: Nombre de publication sur la base de données de science direct entre 2010-2021.

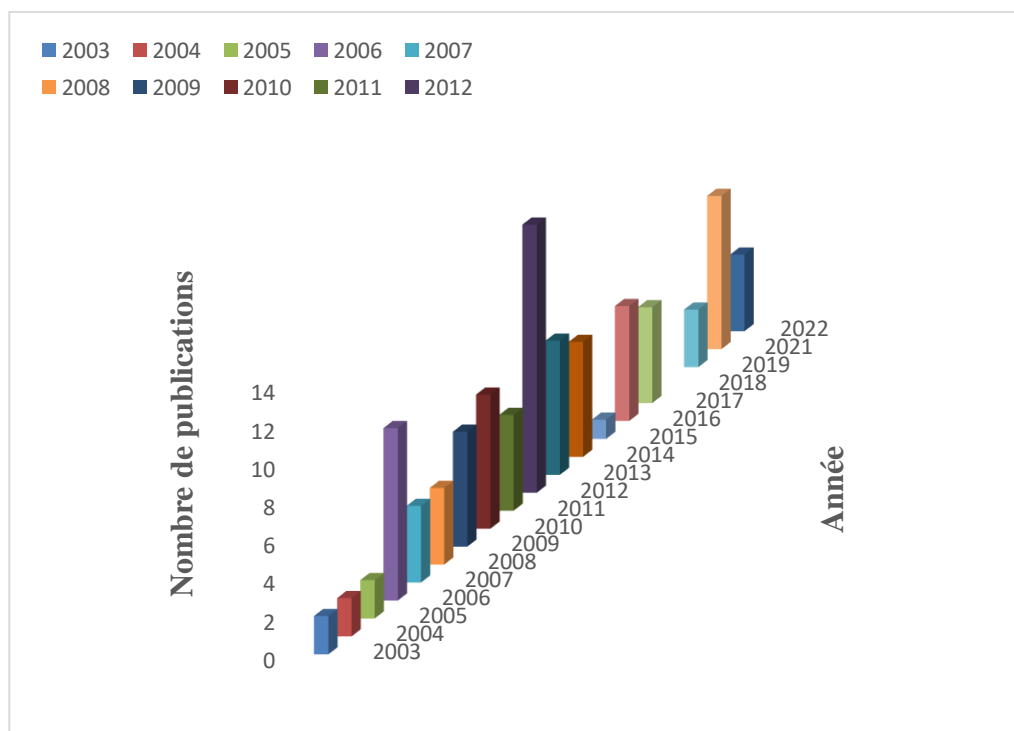


Figure 8 : Nombre de publication sur la base de données de Pub Med entre 2003-2021.

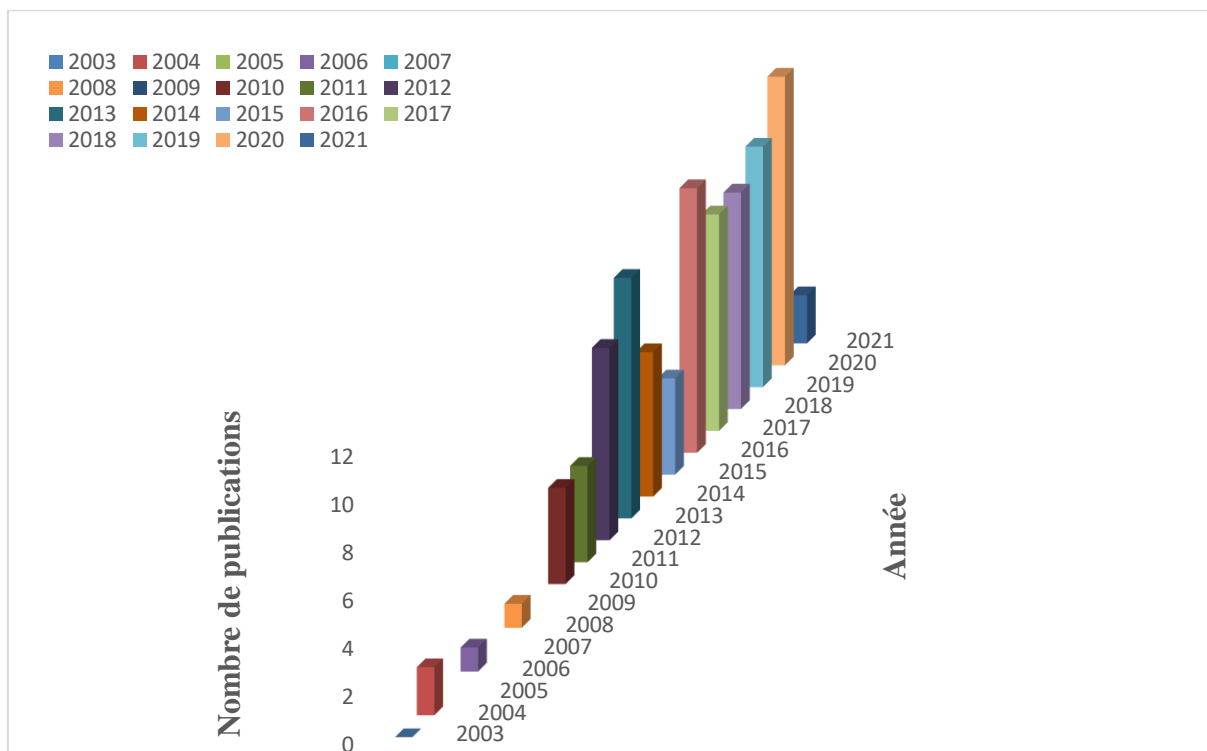


Figure 9: Nombre de publications sur la base de données de Scopus entre 2003-2021.

En Turquie, **Kılıç Altun *et al.*, (2016)** ont analysés un total de 74 échantillons de lait maternel humain par la méthode immuno-enzymatique ELISA pour détecter la présence d'AFM₁. L'AFM₁ a été détecté dans 66 (89,2 %) échantillons sur 74 à une concentration de $19,0 \pm 13,0$ ng/l. Les auteurs ont déclaré que les études menées dans différentes parties de la Turquie ont trouvé des résultats variables, la prévalence des résultats positifs allant de 10,5 à 100 %. La prévalence et les niveaux d'AFM₁ observés à Afyon (**Kuyucuoglu, 2007**), à Istanbul (**Keskin *et al.*, 2009**), à Ankara (**Barut Uyar 2013**) et à Erzurum (**Atasever *et al.*, 2014**) étaient inférieurs à ceux observés dans leur étude. D'autre part, **Gürbay *et al.* (2010)** ont trouvé 100% de prévalence à Ankara à des concentrations élevées variant entre 60,9 ng/l et 300 ng/l. Selon une étude réalisée par **Radonić *et al.* (2016)**, un nombre total de 60 échantillons de lait humain serbe (colostrum et lait maternel prélevés de 4 à 8 mois après l'accouchement) ont été analysés pour détecter la présence d'AFM₁. La toxine a été trouvée dans 20 des 55 échantillons de colostrum (36,4 %). La valeur moyenne de 369,59 ng/l a été obtenue ; dans les 5 échantillons de lait maternel, les concentrations détectées dans les échantillons de lait maternel allant de 58,18 ng/l à 570,16 ng/l.

Jafari *et al.* (2017) ont effectué une analyse de 250 échantillons de lait maternel de mères allaitantes Iraniennes par ELISA et chromatographie liquide à haute performance avec un détecteur par fluorescence (HPLC-FLD). L'AFM₁ a été détectée dans 39 échantillons

(15,6 %), de concentration allant de 11,1 à 39,3 ng/l. **Sadeghi et al. (2009)** ont constaté que 98,1 % des échantillons de lait maternel provenant de mères allaitantes à Téhéran étaient contaminés par l'AFM₁ et qu'un seul échantillon était supérieur de 25 ng/l. **Maleki et al. (2015)** ont signalé que l'AFM₁ a été détecté dans le lait maternel de toutes les femmes allaitantes (85) dont le niveau moyen de contamination était de 2 ng/l à 10 ng/l. Les concentrations moyennes d'AFM₁ de 80 échantillons de lait déterminées par ELISA et HPLC étaient respectivement de $5,98 \pm 1,47$ et $4,36 \pm 1,23$ ng/l, respectivement (**Samiee et al., 2020**). **Rafti et al. (2014)** ont constaté que 27,6% des échantillons de lait maternel des régions rurales de Khurum étaient contaminés avec une concentration moyenne de 0,56 à 1,23 pg /ml (0,13 à 4,13 à 4,91 pg /ml).

Gavarian Decordi et Burady (2013) ; Afshar et al. (2013) ont rapporté une faible incidence d'AFM₁ (1,5%) à Ispahan (Iran). **Bogalho et al. (2018)** ont déterminé la présence d'AFM₁ dans le lait maternel dans 67 échantillons de lait de mères allaitantes vivant au Portugal. Sur les 67 échantillons, 22 (32,8 %) ont présenté des concentrations d'AFM₁ supérieures aux limite de détection (5 ng/l). Les concentrations dans les échantillons positifs variaient entre 5,1 et 10,6 ng/l, avec une moyenne de 7,4 ng/l. Parmi les échantillons de lait maternel provenant du maroc, 43 sur 82 au total (52,4 %) étaient positifs, avec une concentration moyenne de 5,75 ng/l et une moyenne de 5,64 ng/l (**Cherkani-Hassania et al., 2020**). Dans des études précédentes, les concentrations d'AFM₁ rapportées par Diaz et Sanchez (2015) de Columbia étaient : 5,2 ng/l, **Keskin et al. (2009)** et **Uyar et al. (2014)** de Turquie : 5,58 ng/l et 5,73µg/l, respectivement. Dans certains pays méditerranéens comme l'Égypte, par exemple, les concentrations d'AFM₁ étaient de 7100 ng/l (**Tomerak et al., 2011**) et de 74,41ng/l (**Al Traset et al., 2011**). **Elaridi et al. (2017)** ont analysé 111 échantillons de lait maternel du Liban. La concentration moyenne d'AFM₁ dans les échantillons était de 4,31 à 6 1,8 ng/l, et 93,8 % des échantillons étaient de 0,2 à 7,9 ng/l. Cette prévalence élevée au Liban est cohérente avec d'autres pays comme les Emirats Arabes Unis (92 %) (**Abdulrazzaq et al., 2003**), et le Mexique (89,0 %) (**Cantu-Cornelio et al., 2016**). Cependant, la prévalence au Liban était plus élevée que celles signalées en Égypte (56 à 65,3 %) (**Polychronaki et al., 2007 ; Tomerak et al., 2011**), en Italie (0,4 %) (**Turconi et al., 2004**) et au Brésil (2 %) (**Navas et al., 2005**). D'après **Ishikawa et al. (2016)**, L'AFM₁ a été détecté dans 5,3 % des échantillons (94) de lait maternel provenant du Brésil, avec des concentrations allant de 0,013 à 0,025 ng/g. En Colombie, des échantillons ont été prélevés de 50 mères allaitantes. Un total de 90 % des échantillons étaient positifs, avec une moyenne de 5,2 ng /l (**Diaz et marlip, 2015**). Au Népal, environ 94 % (1355 sur 1439) des échantillons

ont présenté des concentrations détectables d'AFM₁ de 0,78 ng/l et de 0,04 ng/l à 315,99 ng/l. **Mehta et al. (2020)** ont trouvé de l'AFM₁ dans 41 des 100 échantillons de lait maternel analysés en Inde avec des concentrations comprises entre 7,98 et 1200 ng/l. **Fakhriet al. (2019)**, dans une revue systématique, ont observé une concentration globale commune d'AFM₁ dans 196 études mondiales à des concentrations comprises entre 26,67 à 28,67 ng/l.

Francesco et al. (2018) ont analysé le lait maternel de 35 femmes allaitantes suivant un régime sans gluten et de 30 témoins en Italie. Les auteurs ont noté que l'AFM₁ a été détectée dans 37 % des échantillons du premier groupe avec une concentration de 0,012 ng/ml et le deuxième groupe dans 24% des échantillons avec 0,009 ng/ml. Dans une étude menée par **Jelena et al. (2016)**, l'AFM₁ a été trouvé dans 35% des échantillons de colostrum avec une concentration comprise entre 5,4 et 503 ng/l dans 60 échantillons prélevés 4 à 8 mois après la naissance en Voïvodine (Serbie). Dans le sud de l'Éthiopie, **Mesfinet al. (2020)** ont constaté que sur 360 échantillons de lait maternel analysés, 64,4 % avaient l'AFM₁ et 5,3 % ont dépassé la limite de 0,025 ppm fixée par l'Union européenne pour le lait infantile.

Dans les échantillons de lait maternel prélevés, sur 50 mères allaitantes à Famagouste, Chypre, 80% étaient contaminés par l'AFM₁, tous les échantillons étaient positifs à différents niveaux avec une concentration moyenne de $7,84 \pm 1,72$ ng /l (**Imge et al., 2016**). Une autre étude a indiqué que la concentration d'AFM₁ était de 0,401 ng/g à 2,561 ng/g au soudan (**Amin et al., 2012**). **Maria et al. (2014)** ont constaté que sur 100 échantillons de lait maternel Brésilien, 78,1% étaient positifs pour l'AFM₁ avec une concentration de 20 ng/l. La concentration de l'AFM₁ dans le lait maternel provenant des banques de lait humain ont déjà été évalués au Brésil (São Paulo) était de 74,5 ng/ml (**Patricia et al., 2013**).

Tableau VI: Occurrence et concentration d'AFM₁ dans le lait maternel .

Pays	Taux d'incidence (%)	Moyenne ± SD ng/l	Intervalle (ng/l)	Analytique (LD, ng/l)	Références
Egypte	87/125 (69,6 %)	74,413±7,070	7,3-328,6	ELISA (5)	El-Traset <i>al</i> .(2011)
Jordan	80/80 (100 %)	67,78 ±4,6	9,71-137,18	ELISA (5)	Omar (2012)
Iran	8/132 (6,06 %)	9,45±1,50	7,1-10,8	ELISA (5)	Ghiasain et Maghsood (2012)
Nigeria	41/50 (82,0 %)	-	4,65 -92,14	HPLC (10)	Adejumo <i>et al.</i> (2013)
Egypte	138/338(36%)	13,5	10,27–21,43	HPLC (10)	Polychronaki <i>et al.</i> (2006)
Egypte	248/443(56%)	64	6,3-497	HPLC (10)	Polychronaki <i>et al.</i> (2007)
Iran	20/91(22%)	6,96 ± 0,94	5,1 – 8,1	ELISA (5)	Mahdavi <i>et al.</i> (2008)
Soudain	51/94(54,25%)	0,401±0,525	0,007 - 2,561	HPLC (10)	Elzupiret <i>al.</i>, (2012)
Egypte	98/150(65,33%)	7,1±5,0	0,2 -19,0	ELISA (5)	Tomerak <i>et al.</i> (2011)
mexique	100/112(89%)	10,35	3,01-34,24	ELISA (5)	Cantú-Cornelio <i>et al.</i> (2016)

(LOD, limite de détection ; -, non disponible ; SD, écart type).

CONCLUSION
ET
PERSPECTIVES

Conclusion générale et perspectives

Le lait maternel est la meilleure source de nutrition infantile, offrant une gamme d'avantages pour la croissance, l'immunité et le développement. L'observation du potentiel d'un large éventail de contaminants dans le lait maternel soulève des problèmes de santé, bien que les conséquences de telles expositions sur le nourrisson en développement soient mal comprises, en partie en raison des lacunes dans les connaissances et des niveaux d'exposition actuels. Il est donc important de surveiller l'exposition des mères et des jeunes enfants et de déterminer l'exposition à un certain nombre de polluants hautement toxiques qui peuvent passer dans le lait maternel, notamment les mycotoxines. L'AFM₁, dans le lait maternel est un marqueur de l'exposition alimentaire maternelle à l'AFB₁ et donc à l'aflatoxine chez les nourrissons.

***RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES***

- A.F.S.S.A (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) (2009). Evaluation des risques liés à la présence de mycotoxines dans les chaînes alimentaires humaine et animale. Rapport synthétique, p 181.
- Abdulrazzaq, Y. M., Osman, N., Yousif, Z. M., & Al-Falahi, S. (2003). Aflatoxin M1 in breast-milk of UAE women. *Annals of tropical paediatrics*, **23**(3), 173-179.
- Adejumo, O., Atanda, O., Raiola, A., Somorin, Y., Bandyopadhyay, R., & Ritieni, A. (2013). Correlation between aflatoxinM1 content of breast milk, dietary exposure to aflatoxin B1 and socioeconomic status of lactating mothers in Ogun State, Nigeria. *Food and Chemical Toxicology*, **56** (2013) ,171–177
- Afshar, P., Shokrzadeh, M., Kalhori, S., Babae, Z., Saravi, S.S., 2013. Occurrence of Ochratoxin A and Aflatoxin M1 in human breast milk in Sari, Iran. *Food Control*, **31**, 525–529.
- Alassane-Kpembé, I., Schatzmayr, G., Taranu, I., Marin, D., Puel, O., & Oswald, I. P. (2017). Mycotoxins co-contamination: Methodological aspects and biological relevance of combined toxicity studies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **57**(16), 3489-3507.
- Andrade, P. D., da Silva, J. L. G., & Caldas, E. D. (2013). Simultaneous analysis of aflatoxins B1, B2, G1, G2, M1 and ochratoxin A in breast milk by high-performance liquid chromatography/fluorescence after liquid–liquid extraction with low temperature purification (LLE–LTP). *Journal of Chromatography A*, **1304**, 61-68.
- Anthony, M. H., Ojochenemi, A. D., Mulunda, M., Oriyomi, S. T., Jidefor, N. F., Tunde, O., & Isah, A. (2016). Aflatoxin M1 in breast milk, cow milk and milk products in Minna, Nigeria and their predisposing factors. *Biochemistry & analytical biochemistry*, **5**(4), 1-6.
- Atasever, M., Yildirim, Y., Atasever, M., & Tastekin, A. (2014). Assessment of aflatoxin M1 in maternal breast milk in Eastern Turkey. *Food and Chemical Toxicology*, **66**, 147-149.
- Bailly, J. D., & Guerre, P. (2009). Mycotoxins in meat and processed meat products. In *Safety of meat and processed meat* (pp. 83-124). Springer, New York, NY.
- Becker-Algeri, T. A., Castagnaro, D., de Bortoli, K., de Souza, C., Drunkler, D. A., & Badiale-Furlong, E. (2016). Mycotoxins in bovine milk and dairy products: a review. *Journal of food science*, **81**(3), R544-R552.
- Bennett, J. W. (2003). KlichM. Mycotoxins. *clinical microbiology Reviews*, **16**(3), 497-516.
- Bhat, R., Rai, R. V., & Karim, A. A. (2010). Mycotoxins in food and feed: present status and future concerns. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, **9**(1), 57-81.

Références Bibliographiques

- Bogalho, F., Duarte, S., Cardoso, M., Almeida, A., Cabeças, R., Lino, C., & Pena, A. (2018). Exposure assessment of Portuguese infants to Aflatoxin M₁ in breast milk and maternal social-demographical and food consumption determinants. *Food Control*, **90**, 140-145.
- Buszewska-Forajta, M. (2020). Mycotoxins, invisible danger of feedstuff with toxic effect on animals. *Toxicon*.
- Cano-Sancho, G., Marin, S., Ramos, A. J., Peris-Vicente, J., & Sanchis, V. (2010). Occurrence of aflatoxin M₁ and exposure assessment in Catalonia (Spain). *Revista Iberoamericana de Micología*, **27**(3), 130-135.
- Cantú-Cornelio, F., Aguilar-Toalá, J. E., de León-Rodríguez, C. I., Esparza-Romero, J., Vallejo-Cordoba, B., González-Córdova, A. F., ... & Hernández-Mendoza, A. (2016). Occurrence and factors associated with the presence of aflatoxin M₁ in breast milk samples of nursing mothers in central Mexico. *Food Control*, **62**, 16-22.
- Cherkani-Hassani, A., Ghanname, I., Zinedine, A., Sefrioui, H., Qmichou, Z., & Mouane, N. (2020). Aflatoxin M₁ prevalence in breast milk in Morocco: Associated factors and health risk assessment of newborns "CONTAMILK study". *Toxicon*, **187**, 203-208.
- Díaz, G. J., & Sánchez, M. P. (2015). Determination of aflatoxin M₁ in breast milk as a biomarker of maternal and infant exposure in Colombia. *Food additives & contaminants: part A*, **32**(7), 1192-1198.
- El Khoury, R. (2016). *Maîtrise du risque aflatoxique: utilisation d'extraits naturels et mise en évidence de leurs mécanismes d'action* (Doctoral dissertation).
- El Mahgubi A., Bailly S., Tadrist S., Querin A., Ouadia A., Oswald I.P. et Bailly J.D. (2013). Distribution and toxigenicity of *Aspergillus* section *Flavi* in spices marketed in Morocco. *Food Control*, **32**, 143-148.
- Elaridi, J., Bassil, M., Kharma, J. A., Daou, F., & Hassan, H. F. (2017). Analysis of aflatoxin M₁ in breast milk and its association with nutritional and socioeconomic status of lactating mothers in Lebanon. *Journal of food protection*, **80**(10), 1737-1741.
- Altun, S. K., Gürbüz, S., & Ayağ, E. (2017). Aflatoxin M₁ in human breast milk in southeastern Turkey. *Mycotoxin research*, **33**(2), 103-107.
- Elzupir, A.O., Abas, A.R. a, Fadul, M.H., Modwi, A.K., Ali, N.M.I., Jadian, A.F.F., Ahmed, N.A. a, Adam, S.Y. a, Ahmed, N. a M., Khairy, A. a & Khalil, E. a G. (2012) Aflatoxin M₁ in breast milk of nursing Sudanese mothers. *Mycotoxin research*, **28**, 131-4.
- Eshete, M., Gebremedhin, S., Alemayehu, F. R., Taye, M., Boshe, B., & Stoecker, B. J. (2021). Aflatoxin contamination of human breast milk and complementary foods in southern Ethiopia. *Maternal & Child Nutrition*, **17**(1), e13081.

Références Bibliographiques

- F.A.O. (Food and Agriculture Organization of the United Nations) (2004). Worldwide regulations for mycotoxins in food and feed in 2003. FAO : Food and Nutrition paper 81. FAO, Rome.
- Fakhri, Y., Rahmani, J., Oliveira, C. A. F., Franco, L. T., Corassin, C. H., Saba, S., ... & Khaneghah, A. M. (2019). Aflatoxin M1 in human breast milk: a global systematic review, meta-analysis, and risk assessment study (Monte Carlo simulation). *Trends in food science & technology*, **88**, 333-342.
- Fox, E. M., & Howlett, B. J. (2008). Secondary metabolism: regulation and role in fungal biology. *Current opinion in microbiology*, **11**(6), 481-487.
- Ghiasian, S. A., & Maghsood, A. H. (2012). Infants' exposure to aflatoxin M1 from mother's breast milk in Iran. *Iranian Journal of Public Health*, **41**(3), 119.
- Guengerich F. P. et al. (1998). Activation and detoxication of aflatoxin B₁. *Mutation Research*, **402**, 121-128.
- Gürbay, A. Y. L. İ. N., Sabuncuoğlu, S. A., Girgin, G. Ö. Z. D. E., Şahin, G. İ. Z. E. M., Yiğit, Ş. U. L. E., Yurdakök, M. U. R. A. T., & Tekinalp, G. Ü. L. S. E. V. İ. N. (2010). Exposure of newborns to aflatoxin M1 and B1 from mothers' breast milk in Ankara, Turkey. *Food and chemical toxicology*, **48**(1), 314-319.
- Herzallah S.M. (2013). Aflatoxin B₁ residues in eggs and flesh of laying hens fed aflatoxin B₁ contaminated diet. *American Journal of Agricultural and Biological Science*, **8**, 156-161.
- Herzallah S., Alshawabkeh K. et Al Fataftah A. (2008). Aflatoxin decontamination of artificially contaminated feeds by sunlight, γ -radiation, and microwave heating. *Journal of Applied Poultry Research*, **17**, 515-521.
- Hymery N., Vasseur V., Coton M., Mounier J., Jany J.L., Barbier G. et Coton E. (2014) Filamentous fungi and mycotoxins in Cheese: A review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, **13**, 437-456.
- Hymery N., Vasseur V., Coton M., Mounier J., Jany J.L., Barbier G. et Coton E. (2014) Filamentous fungi and mycotoxins in Cheese: A review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, **13**, 437-456.
- IARC Monograph (2002) Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene, International Agency for Research on Cancer, 82.
- Iha, M. H., Barbosa, C. B., Heck, A. R., & Trucksess, M. W. (2014). Aflatoxin M1 and ochratoxin A in human milk in Ribeirão Preto-SP, Brazil. *Food Control*, **40**, 310-313.
- Jafari, T., Fallah, A. A., Kheiri, S., Fadaei, A., & Amini, S. A. (2017). Aflatoxin M1 in human breast milk in Shahrekord, Iran and association with dietary factors. *Food Additives & Contaminants: Part B*, **10**(2), 128-136.

Références Bibliographiques

- Jouany, J. P., Yiannikouris, A., & Bertin, G. (2009). Risk assessment of mycotoxins in ruminants and ruminant products. *Options méditerranéennes, A*, **85**, 205-224.
- Juan C., Zinedine A., Moltó J.C., Idrissi L. et Mañes J. (2008) .Aflatoxins levels in dried fruits and nuts from Rabat-Salé area, Morocco. *Food Control*, **19**, 849-853.
- Keller, N. P., Turner, G., & Bennett, J. W. (2005). Fungal secondary metabolism—from biochemistry to genomics. *Nature Reviews Microbiology*, **3**(12), 937-947.
- Keskin, Y., Başkaya, R., Karsli, S., Yurdun, T., & ÖZYARAL, O. (2009). Detection of aflatoxin M1 in human breast milk and raw cow's milk in Istanbul, Turkey. *Journal of food protection*, **72**(4), 885-889.
- Klich M.A. (2007). *Aspergillus flavus*: the major producer of aflatoxin. *Molecular plant pathology*, **8**, 713-22.
- Kunter, İ., Hürer, N., Gülcan, H. O., Öztürk, B., Doğan, İ., & Şahin, G. (2017). Assessment of aflatoxin M1 and heavy metal levels in mothers breast milk in Famagusta, Cyprus. *Biological trace element research*, **175**(1), 42-49.
- Lewis, L., Onsongo, M., Njapau, H., Schurz-Rogers, H., Luber, G., Kieszak, S., ... & Kenya Aflatoxicosis Investigation Group. (2005). Aflatoxin contamination of commercial maize products during an outbreak of acute aflatoxicosis in eastern and central Kenya. *Environmental health perspectives*, **113**(12), 1763-1767.
- Lucienne, E. D. A. H., Christelle, E. Z. I. N., Christiane, A. D. D. A., LATIFOU, A. B., VISSIENON, C., VISSIENON, Z., & Virgile, A. H. Y. I. (2021). Mycotoxines: Effets sur Santé Humaine. *International Journal of Progressive Sciences and Technologies*, **24**(2), 310-333.
- Mahdavi, R., Nikniaz, L., Arefhosseini, S. R., & Jabbari, M. V. (2010). Determination of aflatoxin M 1 in breast milk samples in Tabriz–Iran. *Maternal and child health journal*, **14**(1), 141-145.
- Maleki, F., Abdi, S., Davodian, E., Haghani, K., & Bakhtiyari, S. (2015). Exposure of infants to aflatoxin M1 from mother's breast milk in Ilam, Western Iran. *Osong public health and research perspectives*, **6**(5), 283-287.
- Marin, S., Ramos, A. J., Cano-Sancho, G., & Sanchis, V. (2013). Mycotoxins: Occurrence, toxicology, and exposure assessment. *Food and chemical toxicology*, **60**, 218-237.
- Mehta, R. V., Wenndt, A. J., Girard, A. W., Taneja, S., Ranjan, S., Ramakrishnan, U., ... & Young, M. F. (2021). Risk of dietary and breastmilk exposure to mycotoxins among lactating women and infants 2–4 months in northern India. *Maternal & child nutrition*, **17**(2), e13100.

Références Bibliographiques

- Meng, F., Uniacke-Lowe, T., Ryan, C. A., & Kelly, A. L. (2021). The composition and physico-chemical properties of human milk: A review. *Trends in Food Science & Technology*.
- Mohammedi, D., & Mohammedi, S. (2014). Ochratoxine A dans les aliments, les fluides et les tissus de volaille en Algérie. *Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux*, **67**(1), 35-39.
- Navas, S. A., Sabino, M., & Rodriguez-Amaya, D. B. (2005). Aflatoxin M1 and ochratoxin A in a human milk bank in the city of Sao Paulo, Brazil. *Food additives and contaminants*, **22**(5), 457-462.
- Nemati M., Mehran M. A., Hamed P. K. et Masoud A. (2010). A survey on the occurrence of aflatoxin M1 in milk samples in Ardabil, Iran. *Food Control*, **21**(7), 1022-1024.
- Omar, S. S. (2012). Incidence of aflatoxin M1 in human and animal milk in Jordan. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, **75**(22-23), 1404-1409.
- Paterson, R. R. M. (2006). Fungi and fungal toxins as weapons. *Mycological research*, **110**(9), 1003-1010.
- Polychronaki, N., C. Turner, P., Mykkänen, H., Gong, Y., Amra, H., Abdel-Wahhab, M., & El-Nezami, H. (2006). Determinants of aflatoxin M1 in breast milk in a selected group of Egyptian mothers. *Food Additives and Contaminants*, **23**(7), 700-708.
- Polychronaki, N., West, R. M., Turner, P. C., Amra, H., Abdel-Wahhab, M., Mykkänen, H., & El-Nezami, H. (2007). A longitudinal assessment of aflatoxin M1 excretion in breast milk of selected Egyptian mothers. *Food and Chemical Toxicology*, **45**(7), 1210-1215.
- Prakash B., Singh P., Kedia A., Dubey N.K. (2012). Assessment of some essential oils as food preservatives based on antifungal, antiaflatoxin, antioxidant activities and *in vivo* efficacy in food system. *Food Research International*, **49**, 201-208.
- Radonić, J. R., Kocić Tanackov, S. D., Mihajlović, I. J., Grujić, Z. S., Vojinović Miloradov, M. B., Škrinjar, M. M., & Turk Sekulić, M. M. (2017). Occurrence of aflatoxin M1 in human milk samples in Vojvodina, Serbia: Estimation of average daily intake by babies. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, **52**(1), 59-63.
- Rafiei, H., Dehghan, P., Pakshir, K., Pour, M. C., & Akbari, M. (2014). The concentration of aflatoxin M1 in the mothers' milk in Khorrambid City, Fars, Iran. *Advanced biomedical research*, **3**.
- Reddy K. R. N., Raghavender C. R., Salleh B., Reddy C. S. et Reddy B. N. (2011). Potential of aflatoxin B₁ production by *Aspergillus flavus* strains on commercially important food grains. *International Journal of Food Science and Technology*, **46**, 161-165.

Références Bibliographiques

- Richard, J. L. (2007). Some major mycotoxins and their mycotoxicoses—An overview. *International journal of food microbiology*, **119**(1-2), 3-10.
- Sadeghi, N., Oveisi, M. R., Jannat, B., Hajimahmoodi, M., Bonyani, H., & Jannat, F. (2009). Incidence of aflatoxin M1 in human breast milk in Tehran, Iran. *Food control*, **20**(1), 75-78.
- Singh, P., Shukla, R., Prakash, B., Kumar, A., Singh, S., Mishra, P. K., & Dubey, N. K. (2010). Chemical profile, antifungal, antiaflatoxigenic and antioxidant activity of *Citrus maxima* Burm. and *Citrus sinensis* (L.) Osbeck essential oils and their cyclic monoterpene, DL-limonene. *Food and Chemical Toxicology*, **48**(6), 1734-1740.
- Tola, M., & Kebede, B. (2016). Occurrence, importance and control of mycotoxins: A review. *Cogent Food & Agriculture*, **2**(1), 1191103.
- Tozlovanu M. (2008). Evaluation du risque de contamination alimentaire en mycotoxines néphrotoxiques et cancérigènes (notamment l'ochratoxine A) : Validation de biomarqueurs d'exposition et d'effet. Thèse de doctorat, p 25.
- Turconi, G., Guarcello, M., Livieri, C., Comizzoli, S., Maccarini, L., Castellazzi, A. M., ... & Roggi, C. (2004). Evaluation of xenobiotics in human milk and ingestion by the newborn. *European Journal of Nutrition*, **43**(4), 191-197.
- Valitutti, F., De Santis, B., Trovato, C. M., Montuori, M., Gatti, S., Oliva, S., ... & Catassi, C. (2018). Assessment of mycotoxin exposure in breastfeeding mothers with celiac disease. *Nutrients*, **10**(3), 336
- Wael, F., El-Kady, N. N., & Tayel, A. A. (2011). Infants exposure to aflatoxin M1 as a novel foodborne zoonosis. *Food and Chemical Toxicology*, **49**(11), 2816-2819.
- Wild, C. P. et Turner P. C. (2002). The toxicity of aflatoxins as a basis for public health decisions. *Mutagenesis*, **17**, 471-481.
- Williams, J. H., Phillips, T. D., Jolly, P. E., Stiles, J. K., Jolly, C. M., & Aggarwal, D. (2004). Human aflatoxicosis in developing countries: a review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions. *The American journal of clinical nutrition*, **80**(5), 1106-1122.
- Wu, F., & Khlangwiset, P. (2010). Health economic impacts and cost-effectiveness of aflatoxin-reduction strategies in Africa: case studies in biocontrol and post-harvest interventions. *Food Additives and Contaminants*, **27**(4), 496-509.
- Wu, F., Groopman, J. D., & Pestka, J. J. (2014). Public health impacts of foodborne mycotoxins. *Annual review of food science and technology*, **5**, 351-372.
- Wu, Q., Dohnal, V., Huang, L., Kuča, K., & Yuan, Z. (2010). Metabolic pathways of trichothecenes. *Drug metabolism reviews*, **42**(2), 250-267.