

Mycotoxines et éléments traces métalliques : co-contamination et toxicité croisée

Oswald I.¹, Pinton P.¹, Richard-Forget F.²

¹ Toxalim (Research Centre in Food Toxicology), Université de Toulouse, INRA, ENVT, INP-Purpan, UPS, F-31000 Toulouse

² UR1264 MycSA (Mycology and Food Safety), INRA, 71 avenue E. Bourlaux, CS20032, F-33882 Villenave d'Ornon Cedex

Correspondance : isabelle.oswald@inra.fr

Résumé

La sécurité sanitaire des aliments est une préoccupation majeure. La plupart des données toxicologiques concernent les effets des contaminants alimentaires présents seuls. Cependant, les aliments sont généralement contaminés simultanément par plusieurs toxiques. Nous sommes intéressés à la contamination et à la toxicité du mélange d'un élément trace métallique, le cadmium (Cd) et d'une mycotoxine, le déoxynivalénol (DON). Leur cytotoxicité a d'abord été étudiée dans différentes lignées cellulaires humaines d'origine rénale, intestinale, sanguine et hépatique. L'analyse des interactions, par l'indice de combinaison, montre que le type d'interaction est organe-spécifique. Une analyse plus fine sur l'intestin montre que l'interaction entre ces deux contaminants sur la fonction de barrière varie en fonction de la dose et de la durée d'exposition. L'expression des protéines de jonction est réduite sur les cellules exposées aux contaminants, avec une réduction plus importante pour le mélange. In vivo, l'intestin des rats exposés au DON, au Cd ou au mélange a montré un score lésionnel plus élevé et une expression plus faible des protéines de jonction que les contrôles. De façon globale, nos résultats montrent qu'une exposition au mélange DON et Cd peut induire effets plus importants qu'une exposition à un seul de ces contaminants. Ils révèlent également la complexité des interactions entre les contaminants alimentaires.

Mots-clés: Deoxynivalenol, Cadmium, Céréales, Combinaison

Abstract: Mycotoxins and metallic trace elements: co-contamination and combined toxicity

Food safety is a major concern worldwide. Most of the toxicological data concern the effects of food contaminant when present alone; however, food and feedstuff are usually contaminated by more than one toxic compound. In this study, we focused on the contamination and toxicity of the mixture between a metallic chemical element, cadmium (Cd) and a mycotoxin, deoxynivalenol (DON). Their individual and combined cytotoxicity were first investigated in human cell lines from kidney, intestine, blood and liver. The types of interactions, determined by the combination index method, revealed the interaction is organ specific. When looking more precisely at the intestine, we observed that the interaction between DON and Cd on the barrier function varied according to the dose and duration of exposure. The expression of junctional proteins was greatly reduced in any exposed cells, with a greater effect with the mixture in DON+Cd. In vivo, intestine of rat exposed to DON, Cd or both, showed a higher lesional score and lower junctional-proteins expression than control animals. Taken together, our results demonstrate that combined exposure to DON and Cd can induces more effect than a single exposure. They also reveal the complexity of the interaction between food contaminants.

Keywords: Deoxynivalenol, Cadmium, Cereals, Combinaison

Introduction

L'exposition aux contaminants chimiques est une préoccupation importante de par le monde. La plupart des données toxicologiques actuellement disponibles concernent les effets des contaminants chimiques lorsqu'ils sont présents seuls. Cependant, les êtres humains et les animaux sont généralement exposés à de multiples composés toxiques pouvant avoir un impact sur la santé (Heys et al., 2016). La co-contamination des denrées et/ou de l'environnement par plusieurs substances chimiques et la toxicité de ces mélanges de contaminants sont rarement abordées. Ces dernières années, des études de co-contamination et de toxicité combinée ont été menées pour évaluer les effets de mélanges de contaminants alimentaires tels que des mycotoxines (Alassane-Kpembi et al., 2017a ; Ruiz et al., 2011), des perturbateurs endocriniens et des substances cancérigènes (Le Magueresse-Battistoni et al., 2017) ou un mélange de polluants atmosphériques (Coyle et al., 2006). Par contre à notre connaissance la co-contamination et la toxicité de mélanges de contaminants de différente nature n'ont jamais été abordées. Dans cette étude nous nous sommes intéressés à la co-contamination et à la toxicité du mélange d'un élément trace métallique, le Cadmium (Cd) et d'une mycotoxine, le Déoxynivalénol (DON). Cette étude correspond à un des axes du projet ANR CaDON intitulé «Cadmium et Deoxynivalenol dans les récoltes de blé dur : Comprendre les événements de contamination croisée et évaluer la toxicité du mélange» (projet ANR 15-C21-0001-01, 2015-2019, site web : www.cadon.inra.fr/), les deux autres axes ayant pour objectifs la caractérisation et l'analyse de l'origine des événements de co-contamination, du champ aux produits de mouture ainsi que l'élucidation des mécanismes physiologiques et biologiques à l'origine de la co-contamination.

1. Le Déoxynivalénol et le Cadmium : généralités

1.1 Le Déoxynivalénol

Le Déoxynivalénol (DON) est la mycotoxine la plus répandue, naturellement présente dans les céréales et autres produits alimentaires. Il est produit par des espèces de *Fusarium* toxigènes qui sont des agents fongiques phytopathogènes courants des cultures de céréales sous les climats tempérés (Kokkonen et al., 2010). Les humains sont principalement exposés au DON par le biais d'aliments dérivés de céréales. Une enquête européenne a montré que 61%, 89% et 47% des échantillons de blé, de maïs et d'orge, respectivement, sont contaminés par le DON (Schothorst et Van Egmond, 2004). En Europe, une dose journalière tolérable (DJT) de 1 µg / kg de poids corporel par jour pour le DON a été établie. Cependant, les jeunes enfants peuvent être exposés au DON à des niveaux proches, voire supérieurs à la DJT (EFSA, 2013). Les symptômes d'intoxication du DON peuvent inclure une consommation alimentaire et une prise de poids réduites, des modifications neuroendocriniennes et une altération des fonctions intestinale et immunitaire (Payros et al., 2016). Suite à une exposition aiguë, des nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, maux de tête, vertiges et fièvre ont été observés (Pestka, 2010). Il n'existe aucune preuve de propriétés cancérigènes du DON et ce dernier a été classé dans le groupe 3 par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (IARC, 1993; Payros et al., 2017).

1.2 Le Cadmium

Le cadmium (Cd) est l'un des métaux lourds toxiques courants que l'on trouve naturellement dans la croûte terrestre. Il est généralement présent dans l'environnement sous forme de sel inorganique. Sa présence dans l'environnement est une conséquence des processus naturels et anthropiques. Les sources naturelles de Cd incluent l'activité volcanique, les processus naturels d'altération des sols, les aérosols marins et les incendies de forêt. Les principales sources anthropiques de Cd dans l'environnement sont l'extraction et le raffinage de métaux non ferreux, la fabrication et l'application des engrais phosphatés et des pesticides, la fabrication des piles, des pigments, des stabilisants plastiques,

des dispositifs photovoltaïques, le traitement du caoutchouc et la combustion de combustibles fossiles, ainsi que l'incinération et l'élimination des déchets (ATSDR, 2012). Le Cd peut être libéré dans le sol, l'eau et l'air et s'accumule dans la matière organique en entrant dans la chaîne alimentaire. Les céréales, les produits à base de céréales, le poisson et les abats sont les principaux contributeurs de l'exposition alimentaire au Cd (IARC, 2012 ; Kabata-Pendias et Pendias, 1984). Une grande quantité de Cd s'accumule également dans les feuilles de tabac et les fumeurs sont exposés par inhalation. L'intoxication aiguë par le Cd peut entraîner des lésions du foie, des poumons et des testicules, tandis qu'une intoxication chronique peut provoquer des lésions pulmonaires, une perturbation du métabolisme, une dysrégulation de la tension artérielle, des calculs rénaux et des dommages glomérulaires et tubulaires ainsi que des lésions structurelles des os (Godt et al., 2006). Le Cd et ses dérivés ont été classés comme cancérigènes pour l'homme (groupe 1) par le CIRC (IARC, 2012).

2. Co-contamination des aliments et co-exposition du consommateur

Les résultats de la deuxième enquête de l'alimentation totale française (EAT 2), réalisée par l'Anses, ont été publiés en 2011 (ANSES, 2011). L'exposition des consommateurs a été évaluée pour 445 contaminants et pour 85% de ces substances, les niveaux d'exposition étaient inférieurs aux valeurs toxicologiques de référence, indiquant que tout risque pouvait être exclu pour la population générale. Pour les 15% restants, il a été conclu que, pour certains groupes de consommateurs, le risque ne pouvait être exclu. Cette conclusion était particulièrement vraie pour le Cd et pour le DON. Les résultats pour ces deux contaminants ont également indiqué un risque accru par rapport aux données fournies par la précédente enquête sur l'alimentation totale française (EAT 1), réalisée entre 2000 et 2004 (ANSES 2004). De plus, il a été démontré que le Cd et le DON partageaient des vecteurs communs contribuant le plus à l'exposition alimentaire: les céréales et les produits dérivés. Cette source commune d'exposition ainsi que la fréquence d'exposition du consommateur à ces contaminants soulèvent une préoccupation concernant le risque sanitaire lié au mélange de Cd et de DON.

Le problème de la contamination par le Cd et le DON de produits dérivés des céréales, est d'autant plus aigu que la contamination par ces deux toxiques se produit au champ, avant la récolte, et que leur stabilité chimique élevée rend la décontamination post-récolte inefficace ou inadaptée à la consommation en aval des denrées alimentaires.

ARVALIS-Institut du Végétal et France AgriMer réalisent chaque année des enquêtes visant à évaluer la qualité des récoltes de blé en France. D'importance stratégique pour la filière céréalière française, les données sur les contaminations par les mycotoxines demeurent cependant confidentielles. Le principe de précaution joue pleinement pour préserver les intérêts économiques de la filière. L'analyse de ces données met en évidence la grande variabilité des niveaux de contamination en fonction de l'année considérée et des conditions climatiques associées. Elle indique clairement que le DON, produit par les moisissures toxigènes du genre *Fusarium*, est la mycotoxine la plus fréquente. Les données de contamination par le Cd et le DON soulignent aussi le fait que parmi les cultures de céréales le blé dur est la plus sensible à la contamination par le DON et le Cd. D'autre part, les études de distribution de ces deux types contaminants au cours du fractionnement du blé dur semblent indiquer qu'ils se retrouvent dans les mêmes fractions (Cheli et al., 2010).

Compte tenu de leur toxicité individuelle, les concentrations de Cd et de DON dans les grains de céréales commercialisés destinés à la consommation humaine sont strictement réglementées en Europe (CE n° 1881/2006 et CE n° 856/2005). Selon les années, plus de 10% de la production française de blé dur présente des concentrations de DON supérieures à la limite européenne de 1750 µg / kg. En ce qui concerne le Cd, pour la période de récolte 2011-2013, plus de 10% de la production de blé dur ne respecte pas la limite actuelle de 0,2 mg / kg. De plus, les enquêtes indiquent également que 29% de la production française de blé dur pour la période 2011-2013 était fortement contaminée par le Cd et le DON. Ces données d'occurrence sont en cours d'actualisation dans le cadre du projet

ANR CaDON. La contamination des récoltes de blé dur et produits dérivés par le mélange de DON et de Cd est donc une préoccupation majeure.

3. Toxicité combinée du DON et du Cd

Plusieurs études toxicologiques ont analysé les effets séparés du Cd ou du DON chez les mammifères, mais la toxicité du DON et du Cd n'a jamais été abordée. La toxicité d'un mélange ne peut pas toujours être prédite sur la base de la toxicité des composés pris individuellement (Alassane-Kpembé et al., 2017a ; Sarigiannis et Hansen, 2012). L'exposition à des mélanges toxiques peut avoir des effets antagonistes, additifs ou synergiques. Diverses études ont étudié les interactions entre les mycotoxines et les effets rapportés synergiques, additifs ou antagonistes. Par exemple, la cytotoxicité *in vitro* sur des cultures de cellules de l'association entre le DON, le nivalénol et de leurs dérivés acétylés montre un effet synergique à faibles doses, tandis que des interactions additives et antagonistes sont observées à des doses plus élevées (Alassane-Kpembé et al., 2013, 2015). Sur des tissus exposés *ex vivo* à des mycotoxines, l'interaction entre le DON et le nivalénol montre à faibles doses un effet synergique sur la réponse pro-inflammatoire (Alassane-Kpembé et al., 2017b). *In vivo*, l'exposition à des mélanges de DON et d'autres mycotoxines a montré différents types d'interactions, les plus fréquentes étant un effet moins qu'additif (Grenier et Oswald, 2011). Quelques études ont également étudié les interactions entre les mycotoxines et d'autres toxines. Par exemple, une synergie a été observée entre le DON et la colibactine, une génotoxine produite par certaines souches d'*Escherichia coli* (Payros et al., 2017). De même, une interaction synergique a été mise en évidence entre l'ochratoxine A, une mycotoxine produite par *Penicillium* et *Aspergillus*, et l'acide aristolochique, un produit végétal néphrotoxique et génotoxique (Stiborova et al., 2015). En ce qui concerne le Cd, une étude d'interaction avec le chlorpyrifos, un pesticide, a montré qu'ils interagissent chez le rat de façon antagoniste sur le stress oxydatif et les dommages aux cellules neuronales (Xu et al., 2017). Une étude *in vitro* a permis de montrer des interactions entre différents métaux dont le Cd, en mélange avec du benzo(A) pyrène (Muthusamy et al., 2016).

Dans cette étude, nous avons étudié les effets combinés du DON et du Cd à la fois sur des lignées cellulaires et chez l'animal.

3.1 Cytotoxicité combinée sur plusieurs lignées cellulaires

Les effets du DON et du Cd seuls ou en association ont été étudiés dans différentes lignées cellulaires humaines provenant des reins (lignée HEK-293), de l'intestin (lignée Caco-2), du sang (lignée HL-60) et du foie (lignée HepG2). La cytotoxicité a été évaluée par la mesure de l'ATP et les types d'interactions déterminés par l'indice de combinaison (Chou, 2006 ; Alassane-Kpembé et al., 2013). Les cellules HEK-293 ont été exposées à des doses croissantes de DON, de Cd et de leur mélange. Quatre ratios de DON et de Cd ont été testés : DON/Cd de 2/1; 1/1; 1/2 et 1/8. Quel que soit le ratio, le type d'interaction observé dans les cellules rénales variait entre l'antagonisme modéré pour des niveaux de cytotoxicité faible et un effet additif pour des niveaux de cytotoxicité élevés. Dans les cellules intestinales Caco-2, les interactions allaient de l'additivité à l'antagonisme et ce quel que soit le ratio entre les deux contaminants. Dans les cellules HL-60 et HepG2, lorsque le DON et le Cd étaient testés au ratio 1/1, les interactions allaient de la synergie à l'antagonisme en fonction du niveau de cytotoxicité (Tableau 1). Ces résultats obtenus sur des cellules humaines provenant de différents organes montrent donc qu'une exposition combinée aux mycotoxines et aux éléments traces métalliques induit des interactions et que celles-ci sont spécifiques de l'organe cible étudié (Le et al., 2018).

Tableau 1 : Nature des interactions entre le DON et le cadmium au ratio 1/1 ratio dans 4 types cellulaires (HEK293, Caco-2, HL-60 et HepG2) représentant différents organes cibles (rein, intestin, cellules sanguines, foie). La fraction affectée F_a représente la cytotoxicité et augmente avec les doses croissantes du mélange DON + cadmium.

Organe cible	rein	intestin	cellules sanguines	foie
Type cellulaire	HEK293	Caco-2	HL-60	HepG2
F_a				
0.2	Fort antagonisme	Antagonisme	Antagonisme modéré	Antagonisme léger
0.3	Antagonisme	Antagonisme modéré	Antagonisme léger	Proche additivité
0.4	Antagonisme modéré	Antagonisme léger	Proche additivité	Proche additivité
0.5	Antagonisme léger	Proche additivité	Proche additivité	Proche additivité
0.6	Proche additivité	Synergie modérée	Synergie modérée	Synergie modérée
0.7	Proche additivité	Synergie	Synergie	Synergie
0.8	Proche additivité	Synergie	Forte synergie	Synergie

3.2 Effets combinés sur l'intestin: études sur la lignée intestinale Caco-2

Le DON et le Cd pouvant contaminer les aliments, il était important d'analyser plus en détail les effets de ces deux contaminants sur l'intestin. Les effets ont d'abord été analysés *in vitro* sur la lignée cellulaire Caco-2. La fonction de barrière a été examinée, par le biais de la résistance électrique transépithéliale (TEER) et de l'expression de protéines des jonctions cellulaires. La TEER a diminué de façon dose et temps dépendants dans les tapis cellulaires traités avec du DON ou du Cd. La perméabilité paracellulaire a également augmenté de manière significative dans les cellules traitées avec ces contaminants. Dans les cellules exposées au mélange (DON + Cd), la diminution du TEER était plus importante que dans les cellules exposées aux contaminants pris isolément. L'interaction entre DON et Cd sur le TEER, analysée par l'indice de combinaison, variait entre la synergie, l'additivité et l'antagonisme selon la dose et la durée de l'exposition.

L'expression des protéines de jonction, E-cadhérine et occludine était considérablement réduite dans les cellules exposées au DON, au Cd ou au mélange, avec une réduction plus importante dans les cellules traitées avec le mélange DON + Cd. Pour les doses modérées à élevées, une synergie a été observée sur l'expression de l'occludine entre le DON et le Cd.

L'expression des autres protéines de jonction, telles que Zonula Occludens 1 (ZO-1), claudine 3, claudine 4 et claudine 7 est restée stable.

3.3 Effets combinés sur l'intestin: études in vivo

Afin de ne pas limiter les observations à la lignée cellulaire Caco-2, les effets individuels et combinés du DON et du Cd ont également été analysés sur des rats exposés pendant 4 semaines à ces contaminants (nourriture contaminée avec 10 mg/kg de DON et eau de boisson contaminée avec 5 mg/L de Cd). A l'issue de l'expérience, le jéjunum des animaux a été prélevé et analysé. Les modifications histomorphométriques ainsi que l'expression de deux protéines de jonction (E-cadhérine et occludine) ont été analysées. Les rats exposés au DON et au Cd, seuls ou en association, présentaient des lésions modérées mais significatives par rapport aux animaux contrôles non-exposés. Les principales modifications histologiques étaient une atrophie et une fusion des villosités ainsi qu'un œdème interstitiel et un aplatissement apical des entérocytes. Les scores lésionnels au niveau du jéjunum étaient environ 4 fois plus élevés chez les animaux exposés aux contaminants (DON, Cd ou mélange) que chez les animaux recevant un régime de contrôle.

Les effets *in vivo* ont également été évalués sur l'expression des protéines de jonction. L'analyse de l'expression des protéines de jonction (E-cadhérine et occludine) a également montré un immunomarquage plus faible sur le jéjunum de rats exposés au DON, au Cd ou au mélange (Tableau 2).

Tableau 2 : Expression de la E-cadhérine et de l'occludine dans le jéjunum de rats exposés 4 semaines au DON et au cadmium seuls ou en mélange évaluée par le dénombrement de champs microscopiques avec un immunomarquage fort et homogène. Les moyennes qui ne sont pas affectées des mêmes lettres sont significativement différentes ($p \leq 0,05$)

	E-cadhérine	occludine
contrôle	7,5 ± 2,0 ^a	8,6 ± 1,9 ^a
DON 10 mg/kg aliment	3,2 ± 0,8 ^b	1,3 ± 2,1 ^b
Cadmium 5 mg/L eau	3,8 ± 2,5 ^b	6,5 ± 2,8 ^a
DON + Cadmium	2,2 ± 0,8 ^b	3,3 ± 2,1 ^b

Dans l'ensemble, nos résultats indiquent que l'exposition à une combinaison de DON et de Cd provoque des dommages intestinaux importants. Cependant en l'absence de dose réponse, il est impossible de caractériser l'interaction *in vivo* entre ces deux contaminants.

De façon globale, nos résultats démontrent qu'une exposition combinée au DON et au Cd peut induire effets plus importants que ceux provoqués par une exposition à un seul de ces contaminants. Ils révèlent également la complexité des interactions entre les contaminants alimentaires.

Références bibliographiques

Alassane-Kpembé I., Kolf-Clauw M., Gauthier T., Abrami R., Abiola F., Oswald I.P., Puel O., 2013. New insights into mycotoxin mixtures: The toxicity of low doses of Type B trichothecenes on intestinal epithelial cells is synergistic. *Toxicology and Applied Pharmacology* 272, 191–198.

Alassane-Kpembé I., Puel O., Oswald I.P., 2015. Toxicological interactions between the mycotoxins deoxynivalenol, nivalenol and their acetylated derivatives in intestinal epithelial cells. *Archives of Toxicology* 89, 1337–1346.

Alassane-Kpembé I., Schatzmayr G., Taranu I., Marin D., Puel O., Oswald I.P., 2017a. Mycotoxins co-contamination: Methodological aspects and biological relevance of combined toxicity studies. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 57, 3489-3507

Alassane-Kpembé I., Puel O., Pinton P., Cossalter A.M., Chou T.C., Oswald I.P., 2017b. Co-exposure to low doses of the food contaminants deoxynivalenol and nivalenol has a synergistic inflammatory effect on intestinal explants. *Archives of Toxicology* 91, 2677–2687.

ANSES, 2004. Étude de l'alimentation totale française 1 (EAT1), tome 1. Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques, persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes. Agence nationale de sécurité sanitaire, alimentation, environnement, travail. Édition scientifique, Maisons-Alfort.

ANSES, 2011. Étude de l'alimentation totale française 2 (EAT2), tome 1. Contaminants inorganiques, minéraux, polluants organiques persistants, mycotoxines, phyto-estrogènes. Agence nationale de sécurité sanitaire, alimentation, environnement, travail. Édition scientifique, Maisons-Alfort.

ATSDR, 2012. US Department of Health and Human Services. Toxicological profile for Cadmium. Available online <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>.

Cheli F., Campagnoli A., Ventura V., Brera C., Berdini C., Palmaccio E., Dell'Orto V., 2010. Effects of industrial processing on the distributions of deoxynivalenol, cadmium and lead in durum wheat milling fractions. *Food Science and Technology*, 43, 1050–1057.

Chou T., 2006. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacological Reviews* 58, 621–681.

- Coyle Y.M., Minahjuddin A.T., Hynan L.S., Minna J.D., 2006. An ecological study of the association of metal air pollutants with lung cancer incidence in Texas. *Journal of Thoracic Oncology* 1,654–661.
- EFSA, 2013. Deoxynivalenol in food and feed: occurrence and exposure. *EFSA Journal*, 11, 3379.
- Grenier B., Oswald I.P., 2011. Mycotoxin co-contamination of food and feed: meta-analysis of publications describing toxicological interactions. *World Mycotoxin Journal* 4, 285–313.
- Godt J., Scheidig F., Grosse-Siestrup C., Esche V., Brandenburg P., Reich A., Groneberg D.A., 2006. The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health. *J Occup Med Toxicol.*, 1, 22.
- Heys K.A., Shore R.F., Pereira M.G., Jones K.C., Martin F.L., 2016. Risk assessment of environmental mixture effects. *RSC Advances* 6, 47844–47857.
- IARC, 1993. International Agency for Research on Cancer. Some naturally occurring substances: food items and constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins. *IARC Monograph* 56, 1–52
- IARC, 2012. International Agency for Research on Cancer. Arsenic, metals, fibres, and dusts. *IARC Monograph*. 100, 11–465.
- Kabata-Pendias A., Pendias H., 1984. Trace elements in soils and plants. *CRC Press* 315pp.
- Kokkonen M., Ojala L., Parikka P., Jestoi M., 2010. Mycotoxin production of selected *Fusarium* species at different culture conditions. *International Journal of Food Microbiology* 143, 17–25.
- Le T.H., Alassane-Kpembé I., Oswald I.P., Pinton P., 2018. Analysis of the interactions between environmental and food contaminants in different target organs. *Science of the Total Environment*. 622–623 : 841–848
- Le Magueresse-Battistoni B., Labaronne E., Vidal H., Naville D., Magueresse-Battistoni L.B., 2017. Endocrine disrupting chemicals in mixture and obesity, diabetes and related metabolic disorders. *World Journal of Biological Chemistry* 8, 108–119.
- Muthusamy S., Peng C., Ng J.C., 2016. Effects of binary mixtures of benzo[a]pyrene, arsenic, cadmium, and lead on oxidative stress and toxicity in HepG2 cells. *Chemosphere*, 165, 41–51.
- Payros D., Alassane-Kpembé I., Pierron A., Loiseau N., Pinton P., Oswald I.P., 2016. Toxicology of deoxynivalenol and its acetylated and modified forms. *Archives of Toxicology* 90, 2931–2957.
- Payros D., Dobrindt U., Martin P., Secher T., Bracarense A.P.F.L., Boury M., Laffitte J., Pinton P., Oswald E., Oswald I.P., 2017. The food contaminant deoxynivalenol exacerbates the genotoxicity of gut microbiota. *MBio* 2017, 8: e000007-17.
- Pestka J.J., 2010. Deoxynivalenol: Mechanisms of action, human exposure, and toxicological relevance. *Archives of Toxicology* 84, 663–679.
- Ruiz M. J., Franzova P., Juan-García A., Font G., 2011. Toxicological interactions between the mycotoxins beauvericin, deoxynivalenol and T-2 toxin in CHO-K1 cells in vitro. *Toxicon* 58, 315–326.
- Sarigiannis D.A., Hansen U., 2012. Considering the cumulative risk of mixtures of chemicals - A challenge for policy makers. *Environmental Health*. 11 (Suppl 1), S18.
- Schothorst R. C., Van Egmond H.P., 2004. Report from SCOOP task 3.2.10 “collection of occurrence data of *Fusarium* toxins in food and assessment of dietary intake by the population of EU member states” Subtask: Trichothecenes. *Toxicology Letters* 153, 133–143.
- Stiborova M., Barta F., Levova K., Hodek P., Frei E., Artl V.M., Schmeiser H.H., 2015. The influence of ochratoxin A on DNA adduct formation by the carcinogen aristolochic acid in rats. *Archives of Toxicology* 89, 2141–2158.
- Xu M. Y., Wang P., Sun Y. J., Yang L., Wu Y.J., 2017. Joint toxicity of chlorpyrifos and cadmium on the oxidative stress and mitochondrial damage in neuronal cells. *Food chem. toxicol*, 103, 246–252.

Cet article est publié sous la licence Creative Commons (CC BY-NC-ND 3.0).



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Pour la citation et la reproduction de cet article, mentionner obligatoirement le titre de l'article, le nom de tous les auteurs, la mention de sa publication dans la revue « *Innovations Agronomiques* », la date de sa publication, et son URL ou DOI).