

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement
Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université Chadli Bendjedid
El Tarf



جامعة الشاذلي بن جديد
UNIVERSITE CHADLI BENDJEDID

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الشاذلي بن جديد
الطارف

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا



THESE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME
DE DOCTORAT EN SCIENCES
THÈME

Etude de l'impact des Cyanotoxines et de la qualité des eaux
d'abreuvement sur les animaux d'élevage dans le Nord-Est
Algérien

Soutenue le : 10/07/2025

Présentée Par : M^{me} BENSALÉM Mounira

Devant le jury composé de :

Dr ZEROUAL Fayçal	Président	Univ. Chadli Bendjedid- El Tarf
Pr NASRI Hichem	Promoteur	Univ. Chadli Bendjedid- El Tarf
Pr DJEMLI Samir	Examineur	Univ. Badji Mokhtar- Annaba
Pr SIFI Karima	Examinatrice	Univ. Badji Mokhtar- Annaba
Dr SAHI Sameh	Examinatrice	Univ. Chadli Bendjedid- El Tarf

≈ Année universitaire 2024 - 2025 ≈

Remerciements

Mes sincères remerciements et toute ma gratitude vont à mon directeur de thèse le Pr NASRI Hichem qui, tout au long de ces années, m'a orienté, formé, soutenu et impliqué dans cet univers fabuleux qu'est la recherche scientifique. Je le remercie de m'avoir accordé sa confiance dans la réalisation de ce travail. Merci encore Professeur NASRI pour votre professionnalisme et vos qualités humaines.

Je tiens à remercier le président du jury; Dr ZEROUEL Faicel et les membres du jury : Pr SIFI Karima, Pr DJEMLI Samir et Dr SAHI Sameh, d'avoir pris le temps de lire ce document et d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury et d'évaluer ce manuscrit de thèse.

Qu'aurais-je pu faire sans une famille comme la mienne. Merci à vous d'avoir su m'épauler et d'avoir su faire face à mes humeurs, des parents comme les miens, quelle chance que j'ai eu. Vous m'avez transmis l'amour du savoir et la curiosité intellectuelle. Mes souvenirs d'enfance se dorlotent avec les contes du petit prince, les contes de fées de Hans Christian Andersen et d'Alice au pays des merveilles Je ferme les yeux et je me rappelle la lumière jaune pâle de la lampe de chevet... vos livres et vos marques pages... quelle chance de vous avoir eu comme papa et maman. Merci chère maman Ounassa, un exemple de ténacité et de passion. Merci cher papa Abdessalem, j'aurais tellement souhaité que tu sois là, tu es parti si tôt... Tu me manques tellement. Repose en paix.

Merci à mon époux, merci à la lumière de mes jours, à mes petites joies, Dana, Limar, Mozn et Afnan.

A mes chers grands parents Fatima et Khalifa, je ne pourrais témoigner de mon affection pour vous, ni de votre amour inconditionnel ; ni de votre dévouement pour nous tous, vous nous manquez tellement. Reposez en paix.

A mes chères sœurs, Nessrine, Sawssen et Belkiss, à mes chères frères Oussama et Zaid, à ma belle soeur Meriem et mes petits choux d'amour Anya, Adem et Haroun.

Je remercie également ma belle-famille, particulièrement ma belle-mère Zaineb, toujours disponible et attentionnée.

Mes remerciements vont particulièrement au Dr Amina AMRANI, Pr Souad REGHI, Dr Mounira RACHEDI et Mme Saoussene Zaidi de leurs professionnalisme et leurs sa gentillesse

Un grand merci également, au Pr Zhi Wang, Pr RAMDANI Mohamed Saleh, Pr BENAKHLA Ahmed, Pr BOUMENDJEL Mahieddine, chacun de vous a laissé une empreinte positive dans ma vie professionnelle.

Mes remerciements vont aussi à Mr Bouteldja et au Dr Khatabi pour la patience, la gentillesse, le dévouement et le sérieux dont ils ont fait preuve au cours de ce travail.

Merci également à tous les membres du Laboratoire de recherche Pollution et biodiversité des écosystèmes et particulièrement Fateh et Hadjer.

Mes remerciements vont aussi à toutes les autres personnes qui, de près ou de loin, scientifiquement ou humainement, ont participé à la réalisation de ce travail.

Je n'oublierai pas de remercier mes collègues de travail de la Faculté des Sciences et du Rectorat à l'université du 20 Août 1955 – Skikda.

La liste est longue et je ne saurais remercier tout le monde convenablement pour tous les beaux moments passés ensemble.

A la mémoire de nos collègues disparus : Mme Mezhoud, ingénieure au Laboratoire de recherche, Dr Atef AOUADI et Pr Djamel FADEL, enseignants chercheurs à l'université de Souk Ahras, mes chers collègues, que vos âmes si pures reposent en paix.

Dédicaces

Je dédie ce travail à l'oubli en espérant qu'il le refuse

Résumé

Les efflorescences de cyanobactéries représentent, pour la sécurité de l'eau, une menace sérieuse, le forçage anthropique étant l'un des importants moteurs de la nouvelle recrudescence et de l'expansion universelle des cyanobactéries à l'époque récente. Les effets probables des changements de l'utilisation des terres et du réchauffement climatique peuvent mener à des scénarios alambiqués et moins prévisibles dans leur gestion, en particulier lorsqu'il s'agit de prévoir les menaces liées à leurs toxines. L'estimation des effets de l'exposition à long terme du cheptel dans la vie réelle est encore insuffisamment étudiée.

L'eau du lac des Oiseaux est une eau douce ayant connu des proliférations corpulentes de *Microcystis spp* au cours des dix dernières années, elle irrigue les terres agricoles et abreuve le cheptel autour du lac. Ce travail vise à détecter l'impact des microcystines (MCs) sur les bovins, en tant qu'êtres vivants et sentinelles de la santé humaine et environnementale selon le concept « une seule santé ». Un échantillonnage aléatoire de bovins (20 taureaux et 20 vaches) en tant que groupe exposé (EG), pendant la saison estivale (3 mois) de l'année de 2019 a été effectué. Un échantillon de sang et de tissu hépatique a été prélevé pour chacun afin d'évaluer les effets de la consommation journalière de MCs. Les données recueillies ont été comparées à celles obtenues de bovins élevés autour du lac Fetzara en tant que groupe non exposé (NEG).

Les résultats montrent un accroissement des paramètres biochimiques sanguins (ALT, AST, ALP, GGT, TP, TC, LDH), une stéatose macrovacuolaire et une dilatation des canaux biliaires avec fibrose hépatique. L'exposition chronique suite à la consommation d'eau contaminée par les cyanotoxines a provoqué un déséquilibre du système redox par la diminution des enzymes de défense, GPx, CAT et SOD, l'accroissement de la LPO et le dérèglement de la production de GSH. Le transfert de cyanotoxines de l'eau d'abreuvement au cheptel dévoile un risque pour la santé humaine, animale et leur environnement ; cela nécessite des interventions immédiates pour sauver toutes les personnes impliquées dans la seule santé.

Mots clés : Microcystine, stress oxydatif, bovins, lac des Oiseaux, prévention environnementale, seule santé.

Abstract

Cyanobacterial blooms pose a significant threat to water security, with anthropogenic forcing being a key driver behind the recent upsurge and global expansion of cyanobacteria in modern times. The potential effects of land-use alterations and climate change can lead to complicated, less-predictable scenarios in cyanobacterial management, especially when forecasting cyanobacterial toxin risks. The evaluation of the impact of long-term exposure of cattle in real life is still insufficiently investigated.

Water from Lake des Oiseaux, a freshwater lake that has experienced massive blooms of *Microcystis spp* in the last ten years, irrigates agricultural land around the lake and waters livestock. This study aims to detect the effects of microcystins (MCs) on cattle, as living beings and sentinels of environmental and human Health, in line with the "One Health" concept. A random sampling of a herd (20 bulls and 20 cows) as an exposed group (EG), during the summer season (3 months) of 2019 has been performed. For each, a blood and liver tissue samples were taken to test the effect of the daily consumption of MCs. The obtained data were compared with data on cattle that live on the Fetzara Lake as a non-exposed group (NEG).

The results show increased blood biochemical parameters (ALT, AST, ALP, GGT, TP, TC, LDH), macrovascular steatosis, and dilatation of the bile ducts with fibrosis in the liver. Chronic exposure to cyanotoxins via drinking contaminated water by cyanotoxins has caused an imbalance of the redox system by the reduction of the defense enzymes, GPx, CAT, and SOD, increased LPO and disruption of GSH production. The transfer of cyanotoxins from drinking water to livestock presents a risk to human-animal Health and their environment; it requires immediate interventions to save all those involved in One Health.

Keywords : Microcystin, Oxydative Stress, Cattle, Lake des Oiseaux, Environmental Prevetion, One Health.

الملخص

يعد تكاثر البكتيريا الزرقاء أو السيانوبكتيريا تهديدًا كبيرًا لأمن الماء، حيث أن التأثيرات البشرية هي الدافع الرئيسي وراء ارتفاعهم والتوسع لها في العالم وفي العصر الحديث. ويمكن أن تؤدي التأثيرات المتوقعة للتغيرات في استعمال الأراضي وتغير المناخ إلى سيناريوهات معقدة لا يمكن التخمين لها في إدارة هذه البكتيريا خاصة عند التنبؤ بمخاطر السموم الزرقاء. لا يزال تقييم تأثير تعرض الماشية في الحياة الواقعية على المدى الطويل غير مدروس بشكل كافٍ.

المياه من بحيرة الطيور، وهي تحتوي على مياه عذبة شهدت تكاثرًا هائلًا من الميكروسيستين (بكتيريا) في السنوات العشر الأخيرة، تسقي الأراضي الزراعية حول البحيرة و تروي الماشية. هذه الدراسة تهدف إلى الكشف عن آثار الميكروسيستين على الماشية، باعتبارها كائنات حية وتحرس الصحة البشرية و البيئية، بما يتوافق مع مفهوم "الصحة الواحدة".

تم أخذ عينات من قطيع ابقار بطريقة عشوائية (20 بقرة و 20 ثورًا) كمجموعة معرضة للتلوث (EG)، خلال الصيف لعام 2019 (3 أشهر). أُخذت عينات دراسية من الدم وأنسجة الكبد، لاختبار تأثير الاستهلاك اليومي لبكتيريا الميكروسيستين. تمت مقارنة البيانات مع بيانات ماشية االابقار التي تعيش في بحيرة فتزارا كمجموعة غير معرضة للتلوث (NEG). أظهرت النتائج ارتفاع العناصر الكيميائية الحيوية (ALT، AST، ALP، GGT، TP، TC، LDH) في الدم ، وتوسع القنوات الصفراوية وتشحم الأوعية الدموية الكبيرة مع تليف كبدي. وقد احدث التعرض المزمن لهذه السموم الزرقاء التي تلوث مياه الشرب عن طريق الارتواء في اختلال توازن وظيفة الأوكسدة والاختزال عن طريق انقاص والحد من إنزيمات الدفاع، GPx، وCAT وSOD، وارتفاع الأوكسدة الدهنية LPO وتعطيل إنتاج GSH.

يمثل انتقال السموم عن طريق مياه الشرب إلى الماشية (الابقار) خطرًا جسيمًا على صحة الإنسان والحيوان وبيئتهما؛ مما يدعي تدخلات فورية لإنقاذ كل عناصر الصحة واحدة.

الكلمات المفتاحية: مايكروسيستن، الإجهاد التأكسدي، اللابقار، بحيرة الطيور، الوقاية البيئية،

صحة واحدة

Table des matières

Introduction générale	i
I. Synthèse bibliographique	1
1. Cyanobactéries	1
1.1. Historique.....	1
1.2. Définitions.....	2
1.3. Structure.....	4
1.4. Taxonomie et classification	4
2. Cyanotoxines	10
2.1. Hépatotoxines.....	12
2.1.1. Microcystines (MCs)	12
2.1.1.1. Microcystin-LR (MC-LR).....	13
2.1.1.2. Autres Microcystines.....	14
2.1.2. Nodularines (NODs)	15
2.1.3. Cyindrospermopsines (CYNs)	15
2.2. Neurotoxines	16
2.2.1. Anatoxines (ATX)	16
2.2.1.1. Anatoxine-a	16
2.2.1.2. Anatoxine-a (s) (L'ATX-a(s))	16
2.2.2. Aphantoxines (saxitoxine (STXs) et Néosaxitoxines).....	17
2.2.3. β -N-méthylamino-L-alanine (BMAA).....	17
2.3. Dermatotoxines	18
2.4. Toxines irritantes.....	18
3. Impact des cyanotoxines sur le One Health et voies d'exposition.....	18
3.1. Impact des cyanotoxines sur la santé humaine	19
3.2. Impacts des cyanotoxines sur la santé animale	21

3.3. Impacts des cyanotoxines sur la santé environnementale.....	22
3.4. Impacts socio-économiques	23
4. Développement des efflorescences cyanobactériennes	24
5. Facteurs favorables à la croissance et au maintien de la biomasse cyanobactérienne	24
5.1. Stratégies d'adaptation écophysiological	24
5.2. Eutrophication	26
5.3. Actions anthropiques	28
5.4. Variables hydrodynamiques.....	28
5.5. Changement climatique	29
II. Matériels et Méthodes	33
Zone géographique d'étude	33
1.1 Site 1	33
1.2. Site 2	34
2. Echantillonnage	35
3. Analyses	36
3.1. Analyses sanguines.....	36
3.2. Analyse tissulaire hépatique.....	37
3.2.1. Analyse anatomo-histologique	37
3.2.1.1. Analyse macroscopique.....	37
3.2.1.2. Analyse histologique (microscopique)	37
3.2.2. Analyse des biomarqueurs du stress oxydatif	40
3.2.2.1. Peroxydation lipidique (LPO)	41
3.2.2.2. Glutathion (GSH)	41
3.2.2.3. Enzymes antioxydants.....	42
3.2.2.3.1. Dosage de l'activité du glutathion-S-transférase (GST).....	42
3.2.2.3.2. Dosage de glutathion peroxidase (GPx)	43
3.2.2.3.3. Dosage de Catalase (CAT)	43

3.2.2.3.4. Dosage de Superoxide dismutase (SOD)	44
4. Analyse des données	44
II. Résultats.....	47
1. Indicateurs biochimiques sanguins	47
2. Evaluation anatomo-histopathologique.....	50
2.1. Evaluation macroscopique	51
2.2. Evaluation microscopique.....	51
Stress oxydatif biochimique	56
3.1. Peroxydation lipidique (LPO).....	57
3.2. Evaluation du taux de glutathion GSH	57
3.3. Enzymes antioxydantes	58
3.3.1. Dosage de l'activité du Glutathion-S-transférase (GST).....	58
3.3.2. Dosage de glutathion peroxidase (GPx)	59
3.3.3. Dosage de la Catalase (CAT)	59
3.3.3.4. Dosage de la Superoxide dismutase (SOD).....	60
IV. Discussion	65
Conclusion générale et Recommandations	80
Références.....	86
Annexe	131

Listes des figures

Figure 1 : Juments gestantes de <i>Propalaeotherium pavulum</i> , avec leurs fœtus. Du milieu de l'Eocène de Messel (Darmstadt - Allemagne) (Wighart et al., 2004).	2
Figure 2 : Cinq groupes des cyanobactéries (a : fausse-ramification, b : akinète, c : hétérocyste, d : vraie-ramification) (Castenholz, 2001).....	5
Figure 3 :Arbre phylogénétique de la nouvelle classification des cyanobactéries (Komárek et al., 2014).....	9
Figure 4 : Structures chimiques de : microcystine (1), microcystine-LR (2), microcystine-LA (3), microcystine-YR (4), microcystine-RR (5), microcystine-LF (6), Nodularine (7), Cylindrospermopsine (8), Anatoxine-a (9), Homoanatoxine (10), Oscillatoxine A (11), and Nakienones A–C (12–14) (Thawabteh et al., 2023).....	14
Figure 5 : Systèmes et Urganes affectés par les cyanotoxines (Igwara et al., 2024).	21
Figure 6 : Facteurs et voies de l'eutrophisation des écosystèmes aquatiques (Artebjerg et al., 2003).	27
Figure 7 : Relations entre le réchauffement climatique et la prolifération des cyanobactéries (Kosten et al., 2012).....	30
Figure 8 : Localisation de la zone d'étude et les sites d'échantillonnage : - Site 1: Lac des Oiseaux (efflorescence de <i>Microcystis</i> spp.) - Site 2: Lac de Fetzara (google earth, 2023).	33
Figure 9 : Episodes de blooms au Lac des Oiseaux - été 2019.....	34
Figure 10 : Pâturage des bovins de race locale, élevages et pratiques agricoles autour du Lac des Oiseaux.....	34
Figure 11 : Prélèvement sanguin des sujets.....	36
Figure 12 : Evaluation macroscopique de foie des bovins.	37
Figure 13 : Préparation des échantillons tissulaires hépatiques.	40
Figure 14 : Parenchyme hépatique d'aspect normal en (a) et (b), sclérose des canaux biliaires en (a), canaux biliaires dilatés en (b).	51
Figure 15 : Parenchyme hépatique sans particularité dans les figures (a), (b) et (c). Coloration : H&E.....	52
Figure 16 : Dilatation biliaire : Illustrations (c) et (d) Coloration: H&E.....	52
Figure 17 : Fibrose et calcifications de la paroi biliaire. Coloration: H&E (A: X 32, B: X 250).	53

Figure 18 : (g): Flèches noires : Stéatose macro-vacuolaire, flèches bleues : Infiltrat inflammatoire mononucléaire. (h): Flèches noires : Stéatose macro-vacuolaire. Flèches bleues : Fibrose portale et infiltrat inflammatoire mononucléaire. (Coloration : H&E) ..	53
Figure 19 : (i) Flèches noires : Stéatose macro-vacuolaire. Flèches blanches : Fibrose portale. (Histochimie au Trichrome de MASSON). ..	54
Figure 20 : Valeurs de LPO dans le foie des bovins exposés à des MCs dans le lac des Oiseaux. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm S.E. Le nombre de mesures réalisées dans chaque groupe a été de trois (n=10/Groupe). ..	57
Figure 21 : Valeurs de GSH dans le foie des bovins exposés aux MCs dans le lac des Oiseaux. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm S.E. Le nombre de mesures effectuées dans chaque groupe a été de trois (n=10/Groupe). ..	58
Figure 22 : Valeurs de GST dans le foie des bovins exposés aux MCs dans le lac des Oiseaux. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm S.E. Le nombre de mesures accomplies dans chaque groupe a été de trois (n=10/Groupe). ..	58
Figure 23 : Valeurs de GPx dans le foie des bovins exposés aux MCs dans le lac des Oiseaux. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm S.E. Le nombre de mesures réalisées dans chaque groupe a été de trois (n=10/Groupe). ..	59
Figure 24 : Valeurs de CAT dans le foie des bovins exposés aux MCs dans le lac des Oiseaux. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm S.E. Le nombre de mesures effectuées dans chaque groupe a été de trois (n=10/Groupe). ..	60
Figure 25 : Valeurs de SOD dans le foie des bovins exposés à des MCs dans le lac des Oiseaux. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm S.E. Le nombre de mesures effectuées dans chaque groupe a été de trois (n=10/Groupe).....	60

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des cyanobactéries selon les deux systèmes ; bactériologique (I.C.N.B, Lapage et al., 1992) et botanique (I.C.B.N, Mc Neill et al., 2006).....	6
Tableau 2 : Nomenclature bactériologique des cyanobactéries (Rippka, 1979 ; Castenholz, 2001 ; Paerl et al., 2014 ; Lévesque et al., 2017).....	7
Tableau 3 : Toxines produites par les genres /espèces de cyanobactéries (Cheung et al., 2013 ; Igwaran et al., 2024).	11
Tableau 4 : METAVIR; Echelle dévaluation de l'inflammation et de la fibrose (Labine et al., 2017).	39
Tableau 5 : Concentrations moyennes des paramètres biochimiques sanguins des bovins exposés et des bovins de contrôle (N=40).....	48
Tableau 6 : Concentrations moyennes des paramètres biochimiques sanguins chez les animaux exposés et les animaux témoins en fonction des groupes et du sexe (N=40). ...	49
Tableau 7 : Moyennes des indices d'inflammation, de fibrose et de stéatose chez les bovins en fonction des groupes (période d'exposition).	55
Tableau 8 : Niveaux des lésions hépatiques chez les bovins en fonction des groupes et du sexe.	56
Tableau 9 : Niveaux moyens des indices biochimiques de stress oxydatif chez les bovins en fonction des groupes.....	61
Tableau 10 : Niveaux des indices biochimiques de stress oxydatif chez les bovins en fonction des groupes et du sexe.....	62

Liste des abréviations

Abréviations	Définition
µg	Mico-gramme
ALB	Albumin
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate-t-aminotransferase
bw	Body weight
CAT	Catalase
CDNB	1-Chloro-2,4-Dinitrobenzen
CR	Creatinine
Da	Delta
DL	Dose létale
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DTNB	5,5'-Dithiobis(2-Nitrobenzoic Acid)
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic Acid

EG	Exposed group
G	Gramme
GGT	γ -glutamyltransferase
GLU	Glucose
GPx	Glutathione peroxidase
GR	Glutathion réduit
GSH	Glutathione
H&E	Hematoxylin and Eosin
H2O2	Hydrogen peroxide
LDH	Lactate dehydrogenase LDH (U/L).
LPO	lipid peroxidation
MC-LR	Microcystin-LR
MC-RR	Microcystin-RR
MCs	Microcystins
MDA	Malondialdehyde
NEG	Non-exposed group
NOD	Nodular cyanotoxin

OATPs	Organic anion-transporting polypeptides
PP1	Protein phosphatase 1
SOD	Superoxide dismutase
TBA	Thiobarbituric acid
TBIL	Total bilirubin
TBS	Tris-Buffered Saline
TC	Total cholesterol
TCA	Trichloroacetic acid
TDI	Tolerable Daily Intake
TG	Triglycerides
TP	Total protein
Tris-EDTA	Tris- Ethylenediaminetetraacetic Acid
Tris-HCl	Tris- Hydrochloride
WHO	World Health Organization
L	Litre
Mdha	N- méthyl-déshydroalanine
mM	Milli-mole

ng	Nano-gramme
nm	Nanomètre
Rpm	round per minute (tour par minute)
HAB	efflorescences algales nuisibles
DJE	Doses Journalières Estimées
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ROS /ERO	Espèce Réactive d' Oxygène
FAO	Food Agriculture organisation



Introduction

Introduction générale

Les cyanobactéries sont présentes sur la planète depuis environ trois milliards d'années (**Paerl et Paul, 2012**), ce sont des procaryotes ubiquitaires ayant contribué au développement de la biosphère aérobie depuis la première existence de la vie terrestre grâce à la photosynthèse oxygénique (**Yadav et al. 2011 ; Cardona et al. 2018**). Elles sont communément appelées "Algues bleues" et représentent des microorganismes photosynthétiques peuplant une grande variété d'écosystèmes aquatiques allant des eaux douces tel les zones humides aux environnements marins.

Bien que ces micro-organismes soient des acteurs majeurs dans les cycles biogéochimiques et qu'elles contribuent à la productivité des écosystèmes, certaines espèces sont capables de produire des métabolites secondaires toxiques connus sous le nom de cyanotoxines. Ces toxines, libérées lors des proliférations massives des cyanobactéries (efflorescences ou "blooms") provoquées essentiellement par l'augmentation des températures essentiellement au cours des saisons chaudes (**Johnk et al., 2008 ; Paerl et Huisman, 2008 ; El-Shehawy et al., 2012**).

Ces cyanotoxines constituent une menace significative pour la santé humaine, animale et environnementale (**Hilborn et Beasley, 2015 ; Wood, 2016**), ainsi, la qualité de l'eau dans les écosystèmes d'eau douce, d'eau de mer et d'eau saumâtre est sérieusement menacée. Les différentes études et analyses de leurs multiples effets délétères, de leurs mécanismes pathologiques sur la seule santé (One Health) s'accordent à dire qu'il s'agit là d'un sujet de choix et d'intérêt global et collectif (**Bashir et al., 2023 ; Redouane et al., 2023**).

Les cyanotoxines sont classées en fonction de leurs structures chimiques et de leurs mécanismes d'action. Parmi les plus étudiées, on trouve les microcystines ou MCs qui, à elles seules, comptent plus de 240 congénères (**Spoof et Catherine, 2017**) et dont les plus célèbres sont la microcystine-LR (MC-LR) et la microcystine-RR (MC-RR), les nodularines, les cylindrospermopsines, les anatoxines et les saxitoxines (**Stoner et al., 1989 ; Graham et al., 2010 ; Loftin et al., 2016**).

Chacune de ces toxines cible des organes ou des systèmes spécifiques, provoquant ainsi des effets allant de simples troubles gastro-intestinaux à des atteintes hépatiques, neurologiques, ou même des décès dans les cas d'atteintes sévères. L'exposition à ces toxines peut survenir par ingestion d'eau contaminée, par consommation de produits pollués, par contact avec les surfaces cutanées ou enfin par inhalation.

Ces dernières années, la fréquence, l'étendue, la durée, l'ampleur et l'intensité des blooms de cyanobactéries ont augmenté à travers le monde, vraisemblablement en raison de facteurs tels que le réchauffement climatique, l'eutrophisation des masses d'eau et les modifications des pratiques agricoles (**Dokulil et Teubner, 2011 ; Kosten et al., 2011 ; O'Neil et al., 2012 ; Paerl et Paul, 2012**).

Cette augmentation soulève de sérieuses préoccupations quant aux risques sanitaires liés aux cyanotoxines pour tous les acteurs de l'environnement. Malgré les avancées scientifiques significatives dans la compréhension des mécanismes de toxicité et des voies d'exposition, de nombreuses questions restent en suspens concernant les effets directs et indirects à long terme d'une exposition chronique à de faibles concentrations de cyanotoxines, in situ ainsi que les interactions potentielles entre différentes toxines (**Huber et al., 2012 ; Falkowski et al., 2000 ; Bukowska et al., 2017**).

L'absorption des cyanotoxines dans l'organisme humain ou animal est influencée par plusieurs facteurs, notamment la durée et la voie d'exposition (ingestion, inhalation, ou contact cutané), le type de cyanotoxine, leur concentration et les caractéristiques physiologiques de l'individu exposé.

Dans le tractus gastro-intestinal, les cyanotoxines comme les microcystines (MCs) et les cylindrospermopsines peuvent traverser la paroi intestinale et gagner la circulation sanguine alors que lors d'une inhalation, les toxines passent directement dans le sang via les membranes alvéolo-capillaires des voies pulmonaires (**Dahlem et al., 1989 ; Ito et al., 1997 ; Bury et al., 1998 ; Fawell et al., 1999 ; Djediat et al., 2010 ; Trinchet et al., 2011 ; Ito et al., 2000 ; Chen et al., 2009**).

Une fois dans les milieux intérieurs, les cyanotoxines se distribuent dans divers organes tel que le foie, le rein ou le cerveau et provoquent des effets toxiques allant de symptômes

légers comme les nausées et vomissements à des atteintes graves sublétales ou létales. Dans l'hépatocyte, les MCs sont transportées à travers la double couche phospho-lipidique par des transporteurs d'anions organiques (OATP), notamment l'OATP1B2 chez la souris et les orthologues humains de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 (**Hagenbuch et Meier, 2004 ; Fischer et al., 2010**).

La cytotoxicité hépatocytaire de la MC-LR se fait par le biais d'une inhibition des protéines phosphatases 1 (PP1) et 2A (PP2A), ce qui provoque une hyperphosphorylation, une perturbation de la structure du cytosquelette, une dégradation cellulaire et une apoptose (**Runnegar et al., 1995 ; Zhou et al., 2015**).

Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre entre la production de radicaux libres (espèces réactives de l'oxygène, ou ROS) et la capacité de l'organisme à les neutraliser via des systèmes antioxydants (enzymes comme la superoxyde dismutase, le glutathion, etc.), ce déséquilibre conduit également à l'apoptose et à des altérations de l'ADN (**Weng et al., 2005 ; Ding et al., 2011**).

Les dommages Hépatiques que génère l'intoxication hépatique aiguë par les MC se résument en une nécrose cellulaire provoquée par l'inhibition par les microcystines des protéines phosphatases, ce qui aboutit à la déstabilisation du cytosquelette conduisant ainsi à leur nécrose et par la suite à des hémorragies hépatiques en raison d'une destruction conjointe des cellules endothéliales des capillaires sinusoides (**Chernoff et al., 2022**).

Les politiques des organisations mondiales et des gouvernements des différents états vis-à-vis du risque des cyanotoxines varient en fonction des régions et des législations, mais elles partagent généralement des objectifs communs : Protéger la santé publique, préserver les écosystèmes aquatiques et garantir la qualité de l'eau potable. Ces politiques reposent sur une combinaison de surveillance, de réglementation, de gestion des nutriments, de communication et de recherche pour minimiser les risques pour la santé et l'environnement.

Le lieu de notre étude est situé au « lac des oiseaux », une localité située dans le Nord-Est Algérien, il est classé Ramsar d'importance internationale depuis 1999 car il abrite une faune riche et diversifiée comptant des espèces rares. Depuis quelques années, de

nombreux blooms sont enregistrés chaque année durant l'été et l'automne avec la prolifération intensive du genre toxique *Microcystis spp.*

La prolifération est modérément toxique avec une concentration équivalente à 0,062 mg/g et plus de 21 variantes de microcystine où prédominent les congénères hydrosoluble « MC-RR » et le liposoluble « MC-LR » qui sont les variantes les plus toxiques détectées dans le monde entier (**Bouhaddada et al., 2016**), et ce, en raison de la dégradation subie par le lac causée vraisemblablement par de multiples facteurs tel que l'assèchement, le réchauffement climatique, la pollution anthropique (rejets d'eaux usées domestiques et industrielles, résidus de pesticides...etc), la pêche, la chasse incontrôlée et le surpâturage (**Brinson et Malvárez, 2002**).

L'agriculture et l'élevage sont les activités les plus fréquemment exercées dans cette zone et l'eau contaminée du lac des Oiseaux par les cyanotoxines est utilisée pour l'irrigation et l'abreuvement du bétail. L'objectif principal de notre étude est de rechercher les différents effets délétères de la consommation chronique et quotidienne de l'eau du lac sur des échantillons de vaches et de taureaux dans la zone en question, et ce par le biais d'une batterie de tests toxicologiques sanguins et tissulaires hépatiques.

L'ensemble de ces analyses constitue notre outil pour tenter d'apporter des réponses aux questions suivantes :

1. Quel est l'impact des microcystines sur les bovins en tant que sentinelles de la santé environnementale, animale et humaine ?
2. L'exposition chronique in situ à des blooms produisant des MCs, affecte-elle le parenchyme et la fonction du foie des bovins ?
3. Est-ce que le bloom a induit des dommages oxydatifs, une fibrose et une activation des systèmes de défense ?
4. Quelles sont les mesures préventives qui doivent être prises avec un système d'évaluation efficace pour réduire les risques potentiels pour les animaux d'élevage et les humains en tant que principaux consommateurs ?

Ces interrogations se transcrivent à la fois dans une démarche scientifique agréant une contribution aux études sur les effets d'une exposition chronique aux cyanobactéries, et d'un point de vue appliqué, nos résultats consentiront de proposer des mesures pour mieux gérer les étendues d'eaux soumis à des proliférations de cyanobactéries nocives. En plus, la connaissance sur les cyanotoxines et leurs effets sur la santé humaine et animale nous aidera sans doute à faire une évaluation la plus précise possible quant aux risques associés à ces substances toxiques et à dresser des stratégies de prévention adaptées afin de mieux préserver la santé humaine et animale dans un contexte global de « One Health » d'une part et sera une contribution non négligeable pour une meilleure préservation des écosystèmes de nos régions.

Organisation du manuscrit

En tenant compte des objectifs fixés par l'étude et les questions posées précédemment, le manuscrit s'organise comme suit :

- ✚ Un premier chapitre dans lequel nous allons approfondir le contexte général de l'étude dans une brève synthèse bibliographique.
- ✚ Un second chapitre où nous allons décrire les sites d'études, le matériel utilisé et les méthodes d'échantillonnage dans chacune des zones.
- ✚ Un troisième chapitre où les résultats de l'étude seront présentés.
- ✚ Le dernier chapitre est réservé à l'interprétation et à la discussion de notre travail.

Les références sont citées à la fin du document, en suivant le style « Vancouver ».



Etat de connaissances



I. Synthèse bibliographique

1. Cyanobactéries

1.1. Historique

Gramling rapporte, en **2017**, que le paléontologue Nicholas Pyenson de la Smithsonian Institution à Washington (USA) propose que la cause d'une série spectaculaire d'os fossiles appartenant à des espèces différentes d'animaux regroupés au même endroit a été découverte dans le Nord-ouest de Madagascar et remontant à l'époque tertiaire (1200 spécimens ont été découverts dans une identique et unique couche sur une surface très étroite). Cette constatation est éventuellement attribuée à une probable intoxication collective par des cyanotoxines.

Il s'interroge aussi sur l'étrange posture incurvée des animaux agonisants ce qui conduit à la suspicion de convulsions pré-mortem semblables à celles observées lors d'intoxication de chiens et de ruminants par les neurotoxines produites par les cyanobactéries lors d'abreuvement par une eau contaminée. Il ajoute à l'éventuelle hypothèse que les croûtes de carbonates présentes sur les os squelettiques seraient des restes de biofilm d'algues ou de bactéries, ou encore les deux à la fois.

Un autre chercheur paléontologue Allemand de l'Université de Bonn ; **Wighart von Koenigswald** incrimine les cyanotoxines dans l'intoxication aquatique massive des zones mortes, constatée sur la cote du Chili il y a de cela 11 millions d'années. La même suggestion est émise pour le gisement de Messel remontant à l'Eocène où des milliers de cadavres d'animaux de différents stades physiologiques et de différents âges fossilisés ont été découverts (Fig N°1).

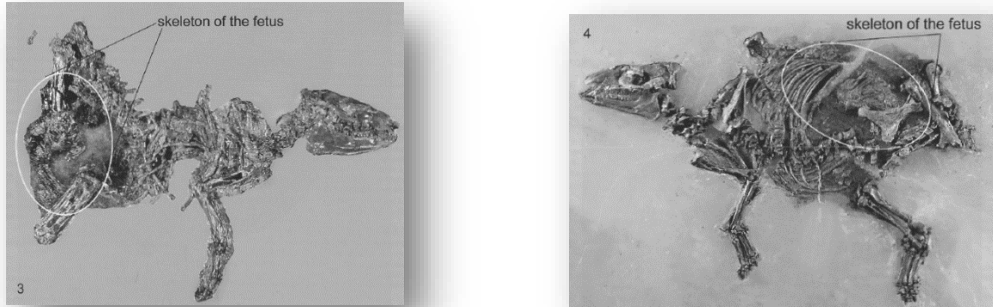


Figure 1 : Juments gestantes de *Propalaeotherium pavulum*, avec leurs fœtus. Du milieu de l'Eocène de Messel (Darmstadt - Allemagne) (Wighart et al., 2004).

Par ailleurs, d'autres travaux ont montré l'intérêt des études paléolimnologiques qui se sont focalisées sur les sédiments lacustres (carottes), sur les microcystines (MCs) et sur les cylindropermopsines à travers les akinètes, les pigments sédimentaires et l'ADN ancien après isolement et analyse (Henao et al. 2020).

1.2. Définitions

Autrefois dénommées les algues bleues ou algues bleu-verts, leur premier système de classification a été proposé et adopté par **Gomont** en **1892** et ensuite par **Bornet** et **Flahault** entre **1886** et **1888** mais c'est **Stanier** et son équipe qui suggèrent, en **1978**, la nomenclature des cyanobactéries, et qui sera adoptée par les dispositions du Code international de nomenclature des bactéries (ICNB) et par la suite repositionnées en systématique bactérienne au code international de nomenclature des procaryotes (ICNP) (Stanier et al., 1978 ; Lapage et al., 1992 ; Orren et Garrity, 2014). Ces microorganismes sont répertoriés aussi dans un autre système de classification ; qui est le code international de la nomenclature botanique (I.C.B.N.) (Greuter et al., 1994).

Il s'agit de bactéries à Gram négatif (procaryotes) unicellulaires ou coloniales. Les chercheurs ont pu dénombrer 7500 espèces, dont presque 200 ont une vie indépendante et peuvent prendre plusieurs couleurs selon leurs pigmentations ; la phycocyanine (bleue) et la phycoérythrine (rouge) collectées dans les phycobilisomes. Suite à leur contribution dans l'introduction des chloroplastes dans les cellules eucaryotes, les plantes vasculaires sont nées (Delwiche et Palmer, 1997).

Ces oxyphotobactéries ont la faculté de transformer l'énergie solaire en énergie chimique en fixant le CO₂ et en libérant l'O₂ et elles peuvent même dans certaines situations fixer le diazote. Depuis leurs existences qui remonte à environ 3,5 milliards d'années, elles ont contribué au processus de puits biologiques de carbone, de la grande oxydation et de la formation de la couche d'ozone (**Schopf, 2002 ; Tomitani et al., 2006**). Elles ont aussi contribué à l'apparition des stromatolithes et du travertin, ont produit le calcaire et ont désacidifié les océans (**Pentecost, 2003**).

Les cyanobactéries sont présentes dans tous les milieux terrestres ou aquatiques, qu'ils soient marins, saumâtres ou dulçaquicoles et on les rencontre même dans les environnements extrêmes tels que les eaux hypersalines, les sources thermales, les régions polaires et les déserts les plus arides (**Seckbach, 2007 ; Paerl et Huisman, 2009 ; Paerl, 2014 ; Rastogi et al., 2014 ; Anses, 2020**).

L'efflorescence, ou bloom est la prolifération rapide et massive des cyanobactéries, ce phénomène s'installe lorsque les conditions environnementales leur sont favorables tel que la température élevée et la présence de nutriments. La prolifération est massive et rapide atteignant son apogée en seulement quelques jours (**Funari et Testai, 2008 ; Anses, 2020**).

Elle est enregistrée d'une manière quantitative lorsqu'il y a présence de plus de 2000 cellules / mL ce qui correspond au niveau 1 d'alerte de l'OMS et de façon qualitative quand l'eau devient verte, présente une mousse ou écume blanche ou verte ou qu'elle présente une odeur nauséabonde qui se dégage par la formation de produits biochimiques tels que la géosmine. Lors de la sénescence cellulaire, la phycocyanine est libérée et elle colore les rochers, les feuilles ou encore les bords des rives (**Izaguirre et al., 1982 ; Chorus et Bartram, 1999 ; Uwins et al., 2007**).

De nos jours, leur présence croissante observée dans tous les milieux et sur tous les continents représente une préoccupation d'envergure car elles affectent la santé humaine, animale et écologique parce que certaines espèces produisent des toxines causant des perturbations allant des troubles chroniques aux intoxications aiguës létales (**Funari et Testai, 2008 ; Chorus et al., 2001 ; Anses, 2020**).

1.3. Structure

Ces procaryotes mixotrophes sont dépourvus de noyaux proprement dits, de membranes nucléaires, de réticulum endoplasmique, de mitochondries, de flagelles et de plastes aussi, et elles ne se reproduisent pas d'une manière sexuée. Leur ADN est disposé soit au centre sous forme d'aiguilles dans la zone du centroplasme soit en périphérie (chromoplaste) où se situent les Thylakoïdes qui assurent la photosynthèse, la respiration et parfois la fixation de l'azote.

La présence de pigments tels que la chlorophylle a, les phycobiliprotéines, les caroténoïdes ou encore la phycoérythrine, la phycocyanine et la phycoérythrocyanine leur procurent la propriété autotrophe phototrophe et photoprotectrice (**Kirilovsky et Kerfeld, 2013**).

En outre, les cyanobactéries ont une capacité d'adaptation chromatique complémentaire ; en modifiant leurs pigmentations selon le spectre lumineux disponible afin d'optimiser l'absorption et entrent ainsi en compétition dans de nombreuses niches écologiques (**Bryant, 1982 ; Tandeau de Marsac, 1983 ; Samsonoff et MacColl, 2001**).

Elles sont une taille qui varie entre pico, micro ou nanoplancton. Certaines espèces sont de forme filamenteuse unicellulaire de plus d'un mètre de long ou se coupent en hormogonies et d'autres se présentent sous forme de colonies ou de biofilms en coussins ou de plaques.

1.4. Taxonomie et classification

La classification taxonomique des cyanobactéries est basée sur les propriétés morphologiques très diversifiées en premier lieu et parfois sur les caractères moléculaires et écologiques (**Komarek, 2006**). Les cinq groupes isolés d'un point de vue morphologique sont présentés dans la Fig N°2.

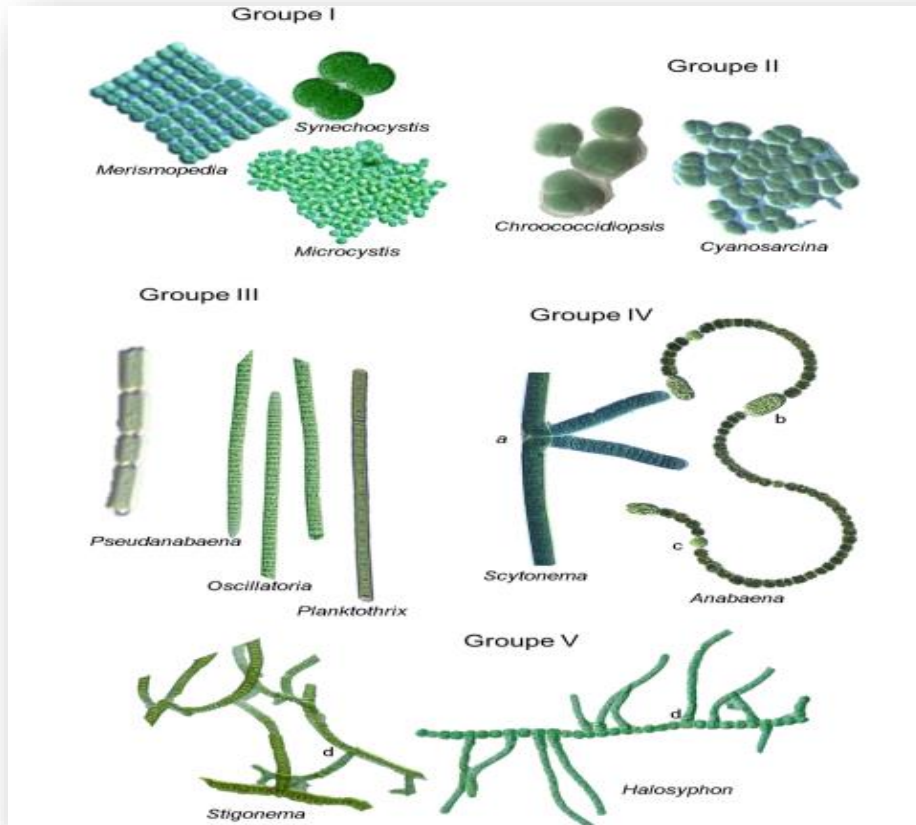


Figure 2 : Cinq groupes des cyanobactéries (a : fausse-ramification, b : akinète, c : hétérocyste, d : vraie-ramification) (Castenholz, 2001).

La classification dépend à la fois du Code International de Nomenclature des Bactéries (I.C.N.B) (Lapage et al., 1992) et du Code International de Nomenclature Botanique (I.C.B.N) (Mc Neill et al., 2006) (Tab N°1).

Tableau 1 : Classification des cyanobactéries selon les deux systèmes ; bactériologique (I.C.N.B, Lapage et *al.*, 1992) et botanique (I.C.B.N, Mc Neill et *al.*, 2006).

BACTERIOLOGIQUE	BOTANIQUE
<p>Sous-section I Unicellulaires / coloniales, multiplication par fission binaire et / formation d'exospores</p>	<p>Chroococcales Unicellulaires / coloniales</p>
<p>Sous-section II Unicellulaires / coloniales, multiplication par fissions multiples (baecocytes) / en combinaison par fission binaire</p>	
<p>Sous-section III Filamenteuses unisériées, non hétérocystées, sans ramification, à division cellulaire perpendiculaire à l'axe du trichome</p>	<p>Oscillatoriales Filamenteuses unisériées, non hétérocystées</p>
<p>Sous-section IV Filamenteuses, différenciation cellulaire (hétérocystes et akinètes), à division cellulaire dans un seul plan</p>	<p>Nostocales Filamenteuses, pas de ramification vraie, différenciation cellulaire (hétérocystes et akinètes)</p>
<p>Sous-section V Filamenteuses, différenciation cellulaire (hétérocystes et akinètes), présentant des ramifications, à division cellulaire dans plusieurs plans</p>	<p>Stigonematales Filamenteuses, différenciation cellulaire (hétérocystes et akinètes), présentant des ramifications</p>

Elles sont divisées dans la nomenclature bactériologique en 5 ordres ou sous-sections rangeant un taxon monophylétique (Tab N°2), d'environ 150 genres et 2000 espèces (Castenholz, 2001).

Tableau 2 : Nomenclature bactériologique des cyanobactéries (**Rippka, 1979 ; Castenholz, 2001 ; Paerl et al., 2014 ; Lévesque et al., 2017**).

Sous-section	Description	Exemples
I	Forme : Unicellulaire Mode de division cellulaire : Fission binaire	<i>Gloeocapsa</i> , <i>Synechococcus...</i> (<i>non coloniales</i>) <i>Microcystis (coloniales)</i>
II	Forme : Unicellulaires Mode de division cellulaire : Fission multiple	<i>Dermocarpa</i> , <i>Myxosarcina</i> , <i>Dermocarpella...</i>
3	Filamenteuses ; des filaments simples non ramifiés et sans cellules spécialisées	<i>Spirulina</i> , <i>Oscillatoria</i> , <i>Pseudanabaena</i>).
4	Forme : Filamenteuses, avec des fausses ramifications. Présence : Hétérocystes et akinètes. Potentiel de fixer l'azote atmosphérique	<i>Anabaena</i> , <i>Cylindrospermum</i> , <i>Nodularia</i> , <i>Scytonema...</i>
5	Forme : Filamenteuses, avec de vraies ramifications. Présence : Hétérocystes et akinètes. Potentiel de fixer l'azote atmosphérique	<i>Chlorogloeopsis</i> , <i>Fischerella...</i>

Mais la différenciation des espèces est limitée pour la caractérisation morphologique stricto sensu (**Bittencourt-oliveira et al., 2001**). La taxonomie contemporaine s'ajoute en se basant sur des approches biomoléculaires et génomiques incluant les arbres phylogénétiques et la cytomorphologie des importants genres, le marqueur le plus utilisé est le gène qui code pour la petite sous unité de l'ARNr (**Neilan et al., 1995 ; Nübel et al., 1997 ; Komarek, 2010a et b ; Crosbie et al., 2003 ; Hoffman et al., 2005 ; Větrovský et Baldrian, 2013**).

De nombreux changements s'ajoutent de temps à autre, en 2013, la classe des Melainabacteria (non photosynthétiques) a été découverte dans les eaux de surface et dans l'intestin humain (**Rienzi, 2013**). En 2017, une autre classe non photosynthétique a été décrite et rattachée à Sericytochromatia (**Blankenship, 2017 ; Soo et al., 2017**).

Komárek et son équipe proposent une nouvelle classification en **2014**, cette classification proposée se base sur une approche polyphasique réunissant des données microscopiques, biochimiques et moléculaires et elle est composée de huit ordres (Fig N°3).

Une autre approche écophysiological s'ajoute à la classification de ces micro-organismes où les écologistes les regroupent selon leurs caractéristiques fonctionnelles et écologiques similaires qui seraient une réponse adaptative aux changements environnementaux (**Salmaso et al., 2015**).

Basée sur les caractéristiques des habitats, **Reynolds** propose en **1980** la première classification et la complète quelques années après (2002) (**Reynolds, 1980 ; Reynolds et al., 2002**).

Salmaso et Padisák proposent en **2007** une approche morpho-fonctionnelle reposant sur la surface cellulaire et son volume, la présence d'aérotopes, la dimension linéaire maximale, la présence de flagelles, le rapport entre surface et volume, la production de mucilage et la présence d'un exosquelette en silice.

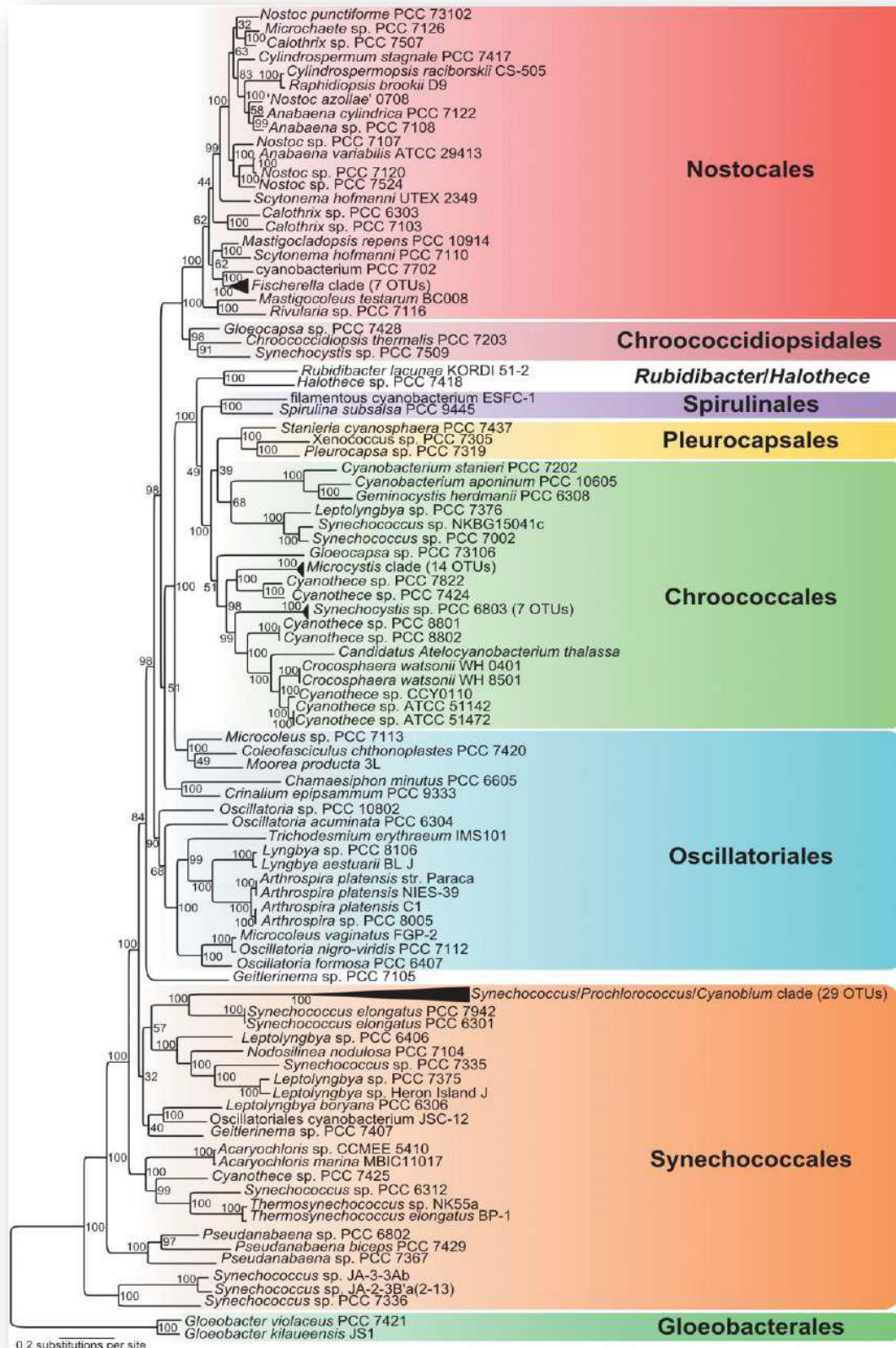


Figure 3 :Arbre phylogénétique de la nouvelle classification des cyanobactéries (Komárek et al., 2014).



2. Cyanotoxines

Les cyanobactéries forment des efflorescences ou blooms vertes ou rouges dans les masses d'eau calmes et moins turbulentes et présentent un excès en nutriments dans une température ambiante moyenne de 25°C, les deux tiers de ces blooms sont considérés comme toxiques, car elles synthétisent une large gamme de métabolites secondaires nommées « les cyanotoxines » dont certaines sont nuisibles pour la santé de l'homme, la faune et l'environnement. Ces endotoxines sont libérées au cours de la lyse algale dans le milieu où elles se trouvent suite à leurs vieillissement ou suite à l'utilisation d'algicides (**Sivonen et Jones, 1999 ; Vasconcelos, 1995 ; Duy et al., 2000 ; Chorus et al., 2001 ; Azevedo et al., 2002 ; Funari et Testai, 2008 ; Cheung et al., 2013**).

Ces métabolites toxiques sont sécrétés dans l'objet de favoriser la compétitivité concurrentielle potentielle pour les nutriments et la lumière mais cette nuisance ne concerne pas uniquement la cible principale, elle agit d'une façon néfaste sur les autres organismes (**Igwaran et al., 2024**).

Ces molécules présentent des variétés chimiques ; elles peuvent être constituées de petits peptides, des alcaloïdes, ou encore des lipopolysaccharides, elles peuvent être également classées selon leur champs d'action (**Chorus et Mur, 1999 ; Merel et al., 2013 ; Niamien-Ebrottie et al., 2015 ; Mowe et al., 2015**).

Tableau 3 : Toxines produites par les genres /espèces de cyanobactéries (Cheung et al., 2013 ; Igwaran et al., 2024).

Classe de cyanotoxines / Genres toxigènes	Références
<p>Neurotoxines</p> <p>Saxitoxines (>60) (<i>Cylindrospermopsis</i>, <i>Lyngbya</i>, <i>Anabaena</i>, <i>Planktothrix</i> et <i>Aphanizomenon</i>)</p> <p>Anatoxines-a (<i>Anabaena</i>, <i>Raphidiopsis</i>, <i>Cylindropermum</i> <i>Aphanizomenon</i>, <i>Placktothrix</i> et <i>Oscillatoria</i>,)</p> <p>Anatoxine-a(s) (<i>Dolichospermum</i>)</p> <p>Beta-N-methylamino-Lalanine (BMAA) (<i>Microcystis</i>, <i>Cylindrospermopsis</i>, <i>Nostoc</i>, <i>Anabaena</i>, et <i>Planktothrix</i> (<i>Oscillatoria</i>))</p> <p>Saxitoxines (<i>Aphanizomenon flos-aquae</i>, <i>Dolichospermum</i> (previously <i>Anabaena</i>) <i>circinalis</i>, <i>Lyngbya wollei</i>, <i>Planktothrix</i> spp., et a a Brazilian isolate of <i>Raphidiopsis raciborskii</i>)</p>	<p>(Cheung et al., 2013 ; Mejean et al., 2014 ; Lago et al., 2015 ; Huisman et al., 2018 ; Kasan et al., 2021 ; Benayache et al., 2022 ; USEPA, 2022)</p>
<p>Endotoxines</p> <p>Lipopolysaccharides (toutes les cyanobactéries)</p>	<p>(Blaha et al., 2009 ; Barsanti et Gualtieri, 2014)</p>
<p>Cytotoxines</p> <p>Cylindrospermopsines (3) (<i>Cylindrospermopsis</i>, <i>Aphanizomenon</i>, <i>Anabaena</i>, <i>Raphidiopsis</i>, <i>Umezakia</i>, et l'espèce <i>Oscillatoria</i>)</p>	<p>(Dittmann et al., 2013 ; Moreira et al., 2013 ; Moreira et al., 2014 ; USEPA, 2022)</p>
<p>Hépatotoxines</p> <p>Nodularines (10) (<i>Nodularia</i>)</p> <p>Microcystines (>100) (<i>Anabaena</i>, <i>Nostoc</i>, <i>Anabaenopsis</i>, <i>Oscillatoria</i>, <i>Aphanocapsa</i>, <i>Arthrospira</i>, <i>Hapalosiphon</i>, <i>Microcystis</i>, <i>Planktothrix</i>, <i>Snowella</i>, <i>Synechocystis</i>, et <i>Woronichinia</i>)</p>	<p>(Lopez et al., 2008 Carmichael et Boyer, 2016 ; Catherine et al., 2017).</p>
<p>Dermatotoxines</p> <p>Aplysiatoxines (<i>Lyngbya</i>, <i>Schizotrix</i> et <i>Oscillatoria</i>)</p> <p>Lyngbyatoxines (>8) (<i>Lyngbya</i>, <i>Schizotrix</i> et <i>Oscillatoria</i>)</p>	<p>(Jia-Fong et al., 2014 ; Han et al., 2018 ; Miglione et al., 2021).</p>
<p>Non identifiées</p>	<p>(Manning et Nobles, 2017)</p>

Aeruginosines (>15) (<i>Microcystis</i> , <i>Oscillatoria</i> , <i>Nostoc</i> et <i>Planktothrix</i>) Ambigol (3) (<i>Fischerella</i>)	
--	--

2.1. Hépatotoxines

2.1.1. Microcystines (MCs)

Les MCs sont les toxines les plus répandues lors des blooms. Ce sont des molécules heptapeptidiques cycliques d'un poids moléculaire variant entre 900 et 1100 Da, se composent de deux originaux et de deux acides aminés variables : Adda (3-amino-9-methoxy-2,6,8-trimethyl-10-phenyldeca-4,6-dienoic acid) et Mdha (N-methyldehydroalanine) (Fig N°4). Une diversité de plus de 200 variants structuraux ont été répertoriés et nommés par rapport à leurs deux variables acides aminés, et qui touchent principalement la Leucine et l'Arginine en position 2 et 4 respectivement. Elles sont produites par les genres de *Microcystis*, *Planktothrix*, *Dolichospermum* (*Anabaena*), *Umezakia*, *Nodularia*, et *Nostoc*. L'acide aminé « Adda » est le responsable de leurs toxicités car il témoigne d'une forte affinité pour le site actif des protéines phosphatases 1 et 2A, ces dernières provoquent une inhibition responsable de l'élimination des groupes phosphates des protéines et cela peut conduire à la désorganisation cytosquelettique, à des manifestations du stress oxydatif et à une apoptose cellulaire. Elles possèdent des niveaux de toxicité très variables et peuvent agir comme des perturbateurs endocriniens, des immunotoxiques et aussi comme des promoteurs de tumeurs (MacKintosh et al., 1990 ; Carmichael, 1992 ; Dawson, 1998 ; Sivonen et Jones, 1999 ; Messineo et al., 2006 ; Van Apeldoorn, 2007 ; Neilan et al., 2013 ; Puddick et al., 2014 ; Niedermeyer et al., 2015 ; Catherine et al., 2017 ; Buratti et al., 2017 ; Meriluoto, et al., 2017 ; Mckay et al., 2018 ; Skafi et al., 2021).

Leur biosynthèse chemine par la voie non-ribosomale et implique un complexe enzymatique de plusieurs fonctionnalités et codée par le cluster de gènes *Mcy* (codent pour des peptides polyketide synthases – PKS, des peptides synthétases non ribosomales -NRPS, et aussi des enzymes de finalisation des queues peptidiques) (Tillett et al., 2000).

Ces métabolites secondaires ont la capacité de préserver leur stabilité et leur résistance à l'oxydation à pH neutre ou encore à l'hydrolyse chimique. Elles sont solubles dans l'eau

et préservent leur activité même après ébullition mais à l'exposition à la lumière, la majorité se dégradent (90 %) durant 2 à 6 semaines par contre en l'absence de la luminosité, elles persistent plusieurs mois voire des années (**Sivonen et Jones, 1999**).

2.1.1.1. Microcystin-LR (MC-LR)

C'est la variante la plus toxique et la plus explorée dans le monde (**Janssen, 2019 ; Kim, et al., 2020**), elle est considérée comme une hépatotoxique à effet aiguë (nécrose et hémorragies) et ce, par l'inhibition des phosphatases PP1/PP2A et qui est une liaison irréversible au site catalytique. Elle peut provoquer aussi un stress oxydatif, des dommages à l'ADN, une néphrotoxicité et neurotoxicité à fortes doses. Elle comporte également un risque cancérigène (CIRC Groupe 2B). L'Adda (acide 3-amino-9-méthoxy-2,6,8-triméthyl-10-phényldéca-4,6-diénoïque) est le composant clé de sa toxicité et la dose létale est de 50 µg/kg.

Elle présente 995,16 g/mol comme masse moléculaire et Cyclo[D-Ala¹-L-Leu²-D-MeAsp³-L-Arg⁴-Adda⁵-D-Glu⁶-Mdha⁷] de formule chimique (Fig N°4). Cet Heptapeptide cyclique est produit principalement par *Microcystis aeruginosa* et *Planktothrix agardhii* via des enzymes tels que ; NRPS/PKS (gènes *mcyA-J*) dans les eaux chaudes et eutrophes (excès de phosphore et d'azote) (**Chorus et Bartram, 1999 ; Sivonen et Jones, 1999 ; MacKintosh et al., 1990 ; Tillett, 2000 ; Meriluoto et al., 2017**).

La Ligne directrice de sa concentration est décrite par l'OMS et elle est de 1 µg/L dans l'eau potable, et de 1,5 µg/L pour le Canada (**WHO, 2020**). Pour sa décontamination, le charbon actif est utilisé pour l'adsorption des toxines, l'ozonation pour la dégradation de l'Adda, ou encore les UVs combinés au peroxyde pour la photo-oxydation (**He et al., 2016**).

Sa présence nécessite une surveillance rigoureuse à travers les méthodes analytiques avancées (HPLC-MS/MS). Actuellement, les recherches se focalisent sur l'optimisation des procédés de détoxification et surtout sur l'évaluation des risques chroniques (**Hassel et al., 2022**).

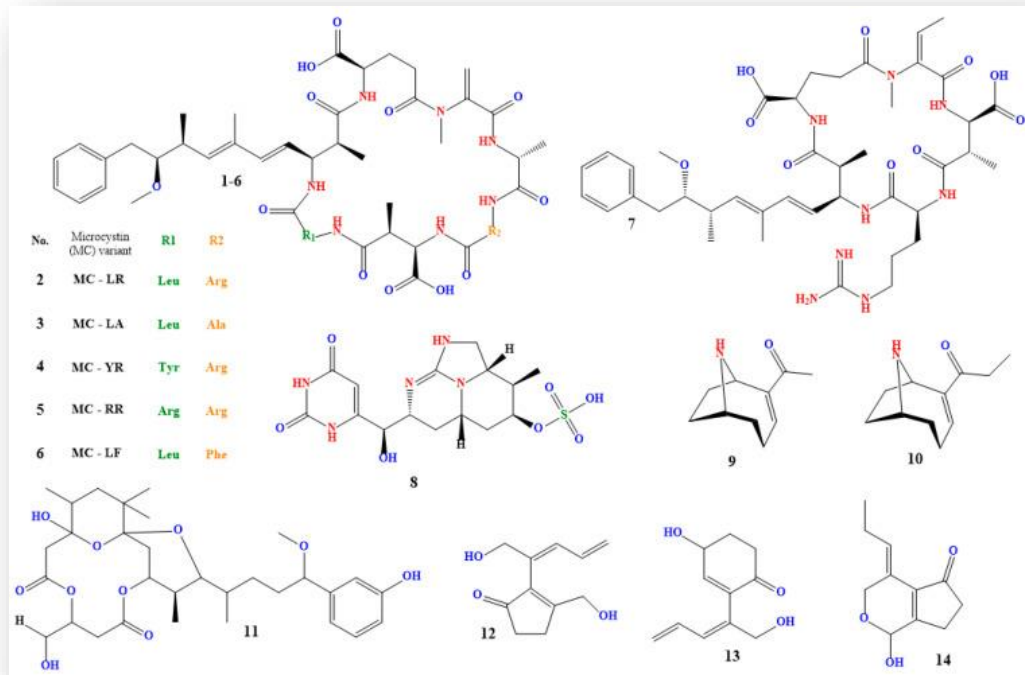


Figure 4 : Structures chimiques de : microcystine (1), microcystine-LR (2), microcystine-LA (3), microcystine-YR (4), microcystine-RR (5), microcystine-LF (6), Nodularine (7), Cylindrospermopsine (8), Anatoxine-a (9), Homoanatoxine (10), Oscillatoxine A (11), and Nakienones A–C (12–14) (Thawabteh et al., 2023).

2.1.1.2. Autres Microcystines

Microcystine-YR (MC-YR) : Est présente dans les systèmes d'eau douce à l'échelle mondiale. Elle coexiste fréquemment avec d'autres variantes comme la MC-LR et la MC-RR Elle est caractérisée par le groupe ADDA et par des acides aminés variables aux positions 2 (Tyrosine, Y) et 4 (Arginine, R). De masse moléculaire : 1045,2 g/mol. Sa formule comprend deux groupes méthyl sur l'acide D-érythro-β-méthylaspartique (MeAsp), l'ADDA et une substitution tyrosine-arginine distinctive (Fig N°4). Elle est produite par *Microcystis*, *Dolichospermum* et *Planktothrix*. Elle provoque les mêmes perturbations au sein de la cellule que les autres MCs.

Sa toxicité varie entre 70 et 100 µg/kg (DL₅₀) chez la souris. Cette dose, bien qu'elle soit inférieure à celle de la MC-LR, elle demeure significative. L'OMS recommande une limite provisoire de 1 µg/L d'équivalents microcystine-LR dans l'eau potable (**Rinehart et al.**,

1994 ; Chorus et Bartram, 1999 ; Sivonen et Jones, 1999 ; Zurawell et al., 2005 ; Hoeger et al., 2005 ; Meriluoto et Spoof, 2008 ; OMS, 2020 ; Puddick et al., 2014).

Microcystine-RR (MC-RR) : Est présente dans les réservoirs, lacs, et rivières du globe terrestre, elle peut atteindre jusqu'à 200 µg/L de concentration lors de proliférations massives. Elle a une masse moléculaire de 1038,2 g/mol et contient le groupe ADDA (3-amino-9-méthoxy-2,6,8-triméthyl-10-phényldéca-4,6-diénoïque) (Fig N°4), une méthylation sur l'acide D-érythro-β-méthylaspartique (MeAsp), et deux arginines (R). Elle présente une toxicité de 3 à 5 fois inférieure à celle de la MC-LR et sa DL₅₀ varie entre 300 et 600 µg/kg. Elle peut causer des vomissements, des hépatites à l'état aiguë et des tumeurs hépatiques par l'activation de voies oncogéniques en exposition chronique. La limite provisoire est de 1 µg/L dans l'eau potable (Kusumi et al., 1987 ; Namikoshi et al., 1992 ; Rinehart et al., 1994 ; Codd et al., 2005 ; Meriluoto et Spoof, 2008 ; Zegura et al., 2011 ; OMS, 2020).

Il existe d'autres tels que : MC-AR, MC-FR, MC-LY, MC-LA, MC-WR, avec une DL₅₀ est de 250, 90, 250, 50, 200 µg/kg, respectivement chez la souris (Namikoshi et al., 1992 ; Stoner et al., 1989 ; Kaya et Watanabe, 1990). (Fig N°4).

2.1.2. Nodularines (NODs)

Ce sont des peptides cycliques possédant cinq acides aminés, produits principalement par *Nodularia spumigena*, avec 9 variantes, elles sont considérées comme des inhibitrices de la serine /threonine des PP1 et PP2A hépatiques. Elles impactent la régulation de la division cellulaire par la perturbation des enzymes cytosqueletiques. Elles peuvent provoquer des symptômes de gastro entérites, des états de coma ou encore des tumeurs musculaires (Runnegar et al., 1988 ; Rinehart et al., 1988 ; Carmichael et al., 1988 ; Rinehart et al., 1988 ; Ohta et al., 1994 ; Lahti, 1997 ; Fladmark et al., 1998 ; Humpage et Falconer, 1999 ; Chorus et Bartram, 1999 ; Falconer, 1999 ; Codd, 2000).

2.1.3. Cylindrospermopsines (CYNs)

Ce sont des alcaloïdes hépatotoxiques, de poids moléculaire de 415 Da, avec une unité guanidine tricyclique, de structure de zwitterion, elles sont fortement solubles dans l'eau et polaires. Elles sont synthétisées par *Cylindrospermopsis raciborskii*, *Anabaena*,

Aphanizomenon, *Raphidiopsis*, *Lyngbya* et *Umezakia*. Ces métabolites sont répandus dans les zones tropicales et peuvent induire des gastro-entérites en cas de forte exposition et atteindre d'autres organes en dehors du foie et de l'intestin, comme le rein, le thymus, le poumon, la rate, les glandes surrénales et le cœur. La DL₅₀ est de 2,1 mg.kg⁻¹ chez la souris (24 h par voie injectable ; intra péritonéale) (**Hawkins et al., 1985 ; Ohtani et al., 1992 ; Harada et al., 1994 ; Banker et al., 1997 ; Chiswell et al., 1999 ; Li et al., 2001 ; Saker et Griffiths, 2001 ; Neilan et al., 2003 ; Saker et al., 2003 ; Griffiths et Saker, 2003 ; Briand et al., 2003 ; Seifert et al., 2007**).

2.2. Neurotoxines

2.2.1. Anatoxines (ATX)

2.2.1.1. Anatoxine-a

Il s'agit d'un alcaloïde de poids moléculaire est de 165 Da, elle est considérée comme une amine secondaire bi-cyclique, dite, 2-acetyl-9azabicyclo(4-2-1)non-2-ene. Elle est synthétisée par plusieurs genres de *Anabaena*, *Aphanizomenon*, *Cylindrospermum*, *Microcystis*, *Oscillatoria*, *Planktothrix* et *Raphidiopsis*...etc. Son homologue est l'homoanatoxine-a et cette toxine est soluble dans l'eau, se dégrade rapidement à l'exposition à la lumière du jour et en milieu alcalin. Elle touche les deux systèmes nerveux central et périphérique en mimant l'effet de l'acétylcholine. Elle agit comme un agent puissant de dépolarisation postsynaptique et présente une affinité pour la jonction neuromusculaire pouvant conduire à une paralysie corporelle et un arrêt respiratoire. (**Huber, 1972 ; Harada et al., 1989 ; Sivonen et al., 1989 ; Stevens et Krieger, 1991 ; Carmichael, 1992 ; Ressom et al., 1994 ; Singh et al., 1999 ; Sivonen et Jones, 1999 ; Falconer, 1999 ; Duy et al., 2000 ; Namikoshi et al., 2003 ; Viaggiu et al., 2004 ; Wiegand et Pflugmacher, 2005 ; Selwood et al., 2007**).

2.2.1.2. Anatoxine-a (s) (L'ATX-a(s))

Cette toxine est un ester phosphate d'une N-hydroxy-guanine cyclique, de poids moléculaire de 252 Da. Elle est synthétisée par *Anabaena flos-aquae* et *Anabaena lemmermannii*. Elle perd sa stabilité à la chaleur et au pH alcalin. Elle possède une affinité

pour le système lacrymal et salivaire d'où elle induit une hypersalivation et une hyperlacrymation car elle agit comme un inhibiteur irréversible de l'acétylcholinestérase. Elle est dix fois plus puissante que l'ATX-a et sa DL₅₀ ip est 20 µg/kg (chez la souris) (Mahmood et Carmichael, 1986 ; Mahmood et Carmichael, 1987 ; Matsunaga et al., 1989 ; Resson et al., 1994 ; Henriksen et al., 1997 ; Carmichael et al., 1997 ; Carmichael, 2001).

2.2.2. Aphantoxines (saxitoxine (STXs) et Néosaxitoxines)

Ce sont des alcaloïdes possédant un noyau tetrahydropurique, présentant 30 variantes avec des poids moléculaires allant de 241 à 491 Da. Certains sont non sulfatés (STXs), ou mono-sulfatés comme les gonyautoxines (GTXs) ou encore doublement (C-toxines). Elles possèdent une grande stabilité dans l'eau dans laquelle elle peut persister pendant plusieurs mois. Elles sont produites par *Anabaena*, *Aphanizomenon*, *Cylindrospermopsis*, *Lyngbya* et *Planktothrix* et par des espèces de dinoflagellés marins entre autre tel que : *Alexandrium* et *Gymnodinium*. Elles agissent par le blocage des canaux sodiques des neurones et cela se traduit par l'inhibition du passage et de la transmission de l'influx nerveux vers le muscle. Elles empêchent aussi les canaux de potassium et de calcium des cellules cardiaques. Leur DL₅₀ est de 10µg/kg (par voie orale chez la souris). Elles peuvent provoquer des intoxications neurologiques parfois mortelles (Intoxication paralysante par les fruits de mer -IPFM) (Carmichael, 1990 ; Kao, 1993 ; Negri et Jones 1995 ; Sivonen et Jones, 1999 ; Cestèle et Catterall, 2000 ; Chorus et al., 2000 ; Pomati et al., 2000 ; Pereira et al., 2000 ; Robillot et Hennion, 2001 ; Ferreira et al., 2001 ; Pereira et al., 2004 ; Castro et al., 2004 ; Su et al., 2004 ; Pomati et al., 2004 ; Nogueira et al., 2004 ; Bricelj et al., 2005 ; Rapala et al., 2005 ; Rapala et al., 2005 ; Liu et al., 2006 ; Deeds et al., 2008 ; Aràoz et al., 2010).

2.2.3. β-N-méthylamino-L-alanine (BMAA)

Ce sont des acides aminés non concernés par la synthèse ribosomale des protéines et qui se rassemblent dans les tissus par liaison aux protéiques par le mécanisme de biomagnification ou demeurer à l'état libre, ils sont isolés naturellement des racines de *Cycas micronesica* (*Cycadaceae*) et bio-synthétisés du genre *Nostoc*, produites par toutes les cyanobactéries symbiotiques, planctoniques ou benthiques dans tous les types d'eau et

tous les écosystèmes. Ils procèdent comme un agoniste du récepteur glutamate dans l'encéphale et sont responsables de plusieurs de maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer, ...) (Vega et Bell, 1967 ; Vega et al., 1968 ; Polsky et al., 1972 ; Spencer et al., 1987 ; Ludolph et al., 1988 ; Cox et al., 2003 ; Murch et al., 2004 ; Cox et al., 2005 ; Rao et al., 2006 ; Lobner et al., 2007 ; Papapetropoulos, 2007).

2.3. Dermatotoxines

Ce sont des alcaloïdes présents dans les zones tropicales et subtropicales, synthétisées par les genres marins ; *Oscillatoria*, *Lyngbia*, (responsables de l'activation de protéine kinase C et peuvent provoquer des tumeurs) et le genre *Schizothrix* (Induit des inflammations orales, gastro-intestinales ou dermiques). Elles sont réparties en trois classes :

- ✚ Aplysiatoxines ;
- ✚ Debromoaplysiatoxines ;
- ✚ Lyngbyatoxine-a. (Mynderse et al., 1977 ; Cardellina et al., 1979 ; Fujiki et al., 1990 ; Chorus et Bartram, 1999).

2.4. Toxines irritantes

Elles ont été isolées pour la première fois à partir de *Anacystis nidulans*. Les lipopolysaccharides (LPS), constituent avec d'autres éléments, la paroi cellulaire de toutes les bactéries à gram négatif (cyanobactéries), et dans leurs propres structures ont un noyau polysaccharidique avec deux parties ; l'une lipidique (Lipide A) et l'autre protéique d'antigène de type O. Elles peuvent causer des réactions allergéniques et irritantes par contact direct ou encore provoquer des inflammations et des gastroentérites (Weise et al., 1970 ; Bell et Codd, 1996 ; Chorus et Bartram, 1999 ; Pitois et al., 2000 ; Afssa, 2006).

3. Impact des cyanotoxines sur le One Health et voies d'exposition

Les scientifiques, les médias et les agences gouvernementales s'intéressent de plus en plus aux menaces associées à l'exposition aux cyanotoxines ; considérées parmi les poisons les plus redoutables connus impactant négativement l'interconnexion de la santé humaine, animale et environnementale et constituant un volet à rehausser en raison de leur incidence

dans plusieurs domaines. Plusieurs études ont fait état de divers agents chimioprotecteurs ayant des effets pertinents contre les MCs in vivo, chez les mammifères et les organismes aquatiques (Carmichael et Boyer, 2016 ; Guzman Guillen et al., 2017 ; Codd et al., 2020).

Afin de cerner le sujet sur ses angles les plus importants, il est judicieux d'étudier les voies d'exposition à ces métabolites secondaires (orale, cutanée, inhalation et parentérale), les milieux d'exposition sont l'eau, les denrées alimentaires, les aérosols, les compléments alimentaires et les poussières. Des cas d'empoisonnement sont tous les jours enregistrés à l'échelle mondial (Codd et al., 2020).

3.1. Impact des cyanotoxines sur la santé humaine

L'exposition humaine peut survenir par contact cutané avec de l'eau polluée par les cyanotoxines ou par ingestion accidentelle d'eau contaminée, particulièrement au cours d'activités de loisirs. La consommation de fruits de mer contaminés est une autre voie d'exposition potentielle sans oublier l'inhalation de toxines en aérosol lors des sorties de navigation de plaisance ou de baignades qui est une voie à ne pas négliger qui devrait être intégrée dans les évaluations des risques surtout pour les personnes vivant à proximité des masses d'eau affectées (Funari et Testai, 2008 ; Backer et al., 2010).

Les manifestations chez les humains peuvent aller d'une infection mineure à une maladie grave ou à une possible mortalité. Parmi les effets néfastes sur la santé humaine, on note les symptômes grippaux, les vomissements, les éruptions cutanées (urticaire), les douleurs abdominales, la fièvre, l'irritation des yeux (conjonctivite), des oreilles et de la peau, les troubles de la vue, l'insuffisance hépatique, les troubles de l'humeur, l'asthme, l'hypertension artérielle et les troubles visuels. Des syndromes de troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements et diarrhée), de troubles neurologiques et musculaires et le décès sont tous de mise (Brown et al., 2018 ; Kubickova et al., 2019 ; Jia Fong et al., 2021 ; Wu et al., 2021).

Dans le Pacifique, chez les Chamorrois de l'île de Guam, la BMAA était impliquée dans une maladie neurodégénérative progressive mortelle causée par l'ingestion d'aliments

traditionnels contaminés (**Davis et al., 2020**). Le syndrome d'intoxication paralysante engendrée par les mollusques contaminés et qui se traduit par une paralysie des muscles abdominaux et thoraciques, et dans certains cas la mort est décrit et documenté (**Marampouti et al., 2021**).

Le syndrome d'intoxication amnésique à la suite de la contamination de coquillages contaminés est aussi décrit et documenté, dans ce cas, l'intoxication se manifeste par des vertiges, des maux de tête, une désorientation, une perte de mémoire à court terme, une déficience motrice et une confusion mentale (**Kudela et al., 2015**).

D'autres cas d'infection ont été reportées dans de nombreux pays provenant de sources contaminées d'eau potable et de loisirs, dont la Chine, la Suède, le Zimbabwe, l'Australie, les Philippines et l'Australie (**Annadotter et al., 2001 ; Blaha et al., 2009 ; Hilborn et al., 2014 ; Wood, 2016**).

En Australie, 800 personnes ont présenté des ulcères buccaux, des éruptions cutanées et des infections oculaires dans les sept jours suivant l'ingestion accidentelle et l'exposition cutanée aux cyanotoxines (**Schaefer et al., 2020**).

À l'échelle mondiale, il existe plus de 1118 cyanotoxines importantes signalées et identifiées dans 869 environnements d'eau douce dans 66 pays. Des incidents ou des cas d'empoisonnement par la contamination de l'eau de boisson ou de légumes et de produits marins contaminés. Environ 2000 cas d'intoxication humaine sont signalés chaque année (**Svirčev et al. 2019 ; Jimenez et al., 2020 ; Drobac et al., 2021 ; Pal et al., 2021**).

Ces incidents et accidents témoignent des effets néfastes et parfois très graves de l'exposition humaine aux cyanotoxines et de la nécessité d'une gestion stratégique des proliférations cyanobactériennes (**Lad et al., 2022**).

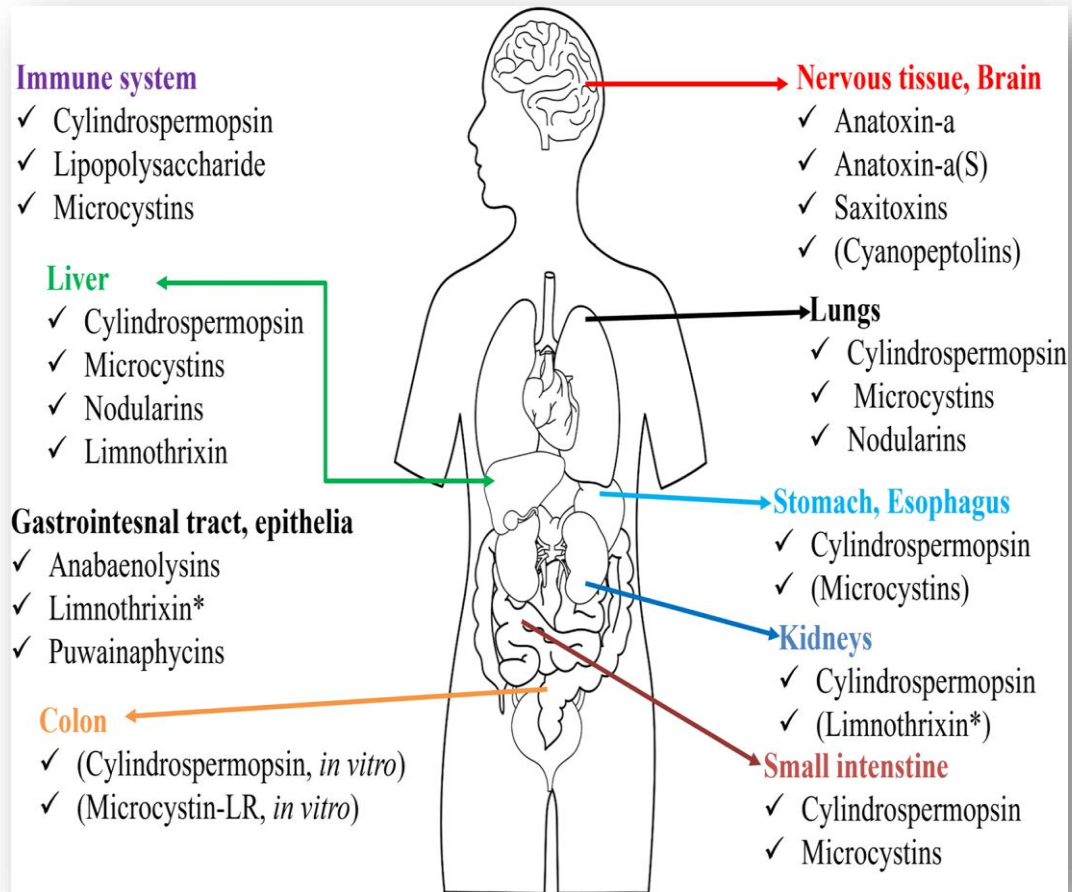


Figure 5 : Systèmes et Organes affectés par les cyanotoxines (Igwaran et al., 2024).

3.2. Impacts des cyanotoxines sur la santé animale

Dans plus de 50 pays à travers le monde, des charges élevées de cyanotoxines ont été associées à diverses maladies et à la mort de nombreuses espèces animales. Certaines variantes spécifiques de MCs, tels que (MC-LR, MC-RR et leurs formes déméthylées) sont les plus fréquemment détectés et mises en cause (Trevino Garrison et al., 2015 ; Vidal et al., 2017 ; Christensen et Khan, 2020 ; Lim et al., 2020 ; Shahmohamadloo et al., 2020).

L'intoxication chronique se traduit, chez certains animaux aquatiques, par un défaut de croissance, une baisse de la fécondité, des lésions histo-cellulaires, des perturbations biochimiques et parfois conduire à la mort (Mehinto et al., 2021 ; Duran Vinet et al., 2021). Au niveau de la faune marine, une importante mortalité de poissons (*Sciaenops*

ocellatus, *Dasyatis sabina*, *Brevoortia* et *Dorosoma*) a été signalée aux États-Unis, en 2010, précisément près de la rivière Saint Johns en Floride (**Landsberg et al., 2020**). Le même scénario de décès massifs des poissons et de coquillages a été noté en Asie orientale tel que, la Chine, la Corée du Sud et le Japon (**Sakamoto et al., 2021**).

D'importantes pertes économiques ont été constatées Au Chili et au Pacifique mexicain en relation avec la production du saumon et du thon respectivement. Ces pertes ont été associées irréfutablement aux cyanotoxines (**Sunesen et al., 2021**).

Les animaux domestiques souffrent généralement d'un empoisonnement souvent plus fatal que celui de l'homme, car ils sont plus susceptibles à l'exposition par l'abreuvement ou les baignades dans des masses d'eau contaminées par les cyanotoxines (**Backer et al., 2013 ; Farrer et al., 2015**).

En Afrique, des évènements de mort massive de mammifères terrestres (bovins, moutons, impalas, zèbres, girafes, gnous bleus, rhinocéros blancs...). Au Botswana, une mort massive de plus de 330 éléphants d'Afrique serait liée à des cyanotoxines dans une courte durée ; entre mai et juin de l'année 2020 (**Wang et al., 2021**).

3.3. Impacts des cyanotoxines sur la santé environnementale

Les cyanotoxines causent des perturbations dans les écosystèmes, l'irrigation avec de l'eau contaminée dégrade la santé des sols en modifiant les communautés microbiennes et le cycle des nutriments, créent des boucles de rétroaction de l'eutrophisation et inhibent la croissance des plantes en perturbant la photosynthèse et le développement des racines en altérant sévèrement les pollinisateurs (**Codd et al., 2005 ; Paerl et Otten, 2013 ; Machado et al., 2017**).

Elles persistent également dans l'eau et s'accumulent dans les organismes aquicoles (mollusques, poissons, ...), elles se transfèrent aux prédateurs terrestres (mammifères, oiseaux...) par le biais des chaînes alimentaires (**Sotton et al., 2014**).

Elles créent aussi des zones mortes hypoxiques qui asphyxient la vie aquatique en puisant l'oxygène dissous et en empoisonnant les poissons, le zooplancton et les organismes

benthiques. La bioaccumulation dans les tissus des insectes et les amphibiens menace davantage les prédateurs situés plus haut dans la chaîne alimentaire. Cela perturbe la biodiversité ce qui réduit la résilience des écosystèmes face au changement climatique et aux espèces envahissantes (Smith *et al.*, 1999 ; Ibelings et Chorus, 2007 ; Sarnelle *et al.*, 2010 ; Paerl et Otten, 2013 ; Malbrouck et Kestemont, 2014 ; Chen *et al.*, 2015 ; Huisman *et al.*, 2018 ; Kumar *et al.*, 2019).

Ces toxines menacent la santé de l'écosystème à long terme car elles persistent dans l'eau même après la disparition des efflorescences (Merel *et al.*, 2013).

3.4. Impacts socio-économiques

Les approches d'estimation fondées sur le marché et l'économie pourraient avoir des valeurs marchandes ou non marchandes.

Les méthodes utilisées pour évaluer la valeur des biens et des services, de nature récréative par exemple, sont considérées comme une valeur non marchande ; telle que le traitement supplémentaire des eaux par les stations d'épuration, la fermeture des industries liées à l'eau, la diminution des activités touristiques et l'augmentation des coûts de traitement de l'eau ce qui constitue des méfaits sur les économies engendrées par les blooms (Qiao et Saha, 2021 ; Rashidi *et al.*, 2021).

A noter aussi, le déclin des utilisations récréatives des cours d'eau et la réduction de la valeur des biens immobiliers en bord de mer. Une perte de 152 millions de dollars estimée entre 2009 et 2015, pour les propriétaires vivant aux abords des lacs Érié et de l'Ohio suite aux proliférations massives des cyanobactéries (Ohio State University, 2017).

Une tendance de perte similaire, évaluée à des réductions de prix de 20,3 %, a été observée sur la côte des États-Unis (Floride), pendant les efflorescences (marée rouge) (Bechard, 2021).

Il est important de citer le coût d'hospitalisation suite à d'une épidémie d'hépatite-entérite (140 enfants et 10 adultes), liée au barrage de Solomon et qui a été causée par *Cylindrospermopsis raciborskii* (Griffiths et Saker, 2003 ; Poniedzialek *et al.*, 2012).

Les coûts médicaux, d'hospitalisation et de transport vers l'hôpital se chiffrent en millions de dollars américains et constituent de pertes financières colossales (**Pal et al., 2021**).

4. Développement des efflorescences cyanobactériennes

Ces dernières années, un accroissement important de la biomasse cyanobactériennes est constaté dans tous les continents et dans tous les écosystèmes au détriment d'autres éléments phytoplanctoniques. Malgré l'avancé de la science, le contrôle de ces phénomènes et prédire sa survenue et son pronostic restent difficiles (**Konopka et al. 1999 ; Casamayor et al. 2000 ; Cao et al., 2009 ; Li et al., 2012 ; Merel et al., 2013 ; Taranu et al., 2012**).

Il est souvent fréquent que les blooms se forment par une ou deux espèces avec une durée allant de quelques jours ou quelques mois. Cela impacte négativement les milieux d'un point de vue sanitaire, écologique et économique (**Reynolds, 1987 ; Amrani et al., 2014 ; Watson et al., 2016 ; Carmichael et Boyer, 2016**).

5. Facteurs favorables à la croissance et au maintien de la biomasse cyanobactérienne

La croissance, le maintien et la conservation des blooms dépend de plusieurs facteurs. Cependant, et pour discuter des facteurs majeurs influençant l'accroissement et la pérennité de la biomasse des cyanobactéries en milieu naturel, on devrait évoquer les facteurs suivants :

5.1. Stratégies d'adaptation écophysiological

Les cyanobactéries sont des algues unicellulaires ayant un mode de vie autotrophe, ils vivent dans des habitats variés allant des lacs et des rivières d'eau douce à des environnements plus rudes comme les sources d'eau chaude et les déserts. Leur existence est due aux stromatolithes il y a plus de 3 milliards d'années auparavant. Pendant la période précambrienne, ils ont contribué à l'évolution terrestre par l'émission de l'oxygène. L'adaptation des cyanobactéries est due à l'expression d'un nombre de gènes préexistants d'une part et d'autre part à leur capacité à intégrer et maintenir des gènes exogènes en

relation avec leur microenvironnement spécifique. L'analyse fonctionnelle des génomes de ces microorganismes a révélé que les différences entre les groupes fonctionnels étaient dues à des stratégies d'adaptation écologique dictées par l'environnement lui-même (**Byerly et al., 1986 ; Knoll, 2003 ; Pepe Ranney et al., 2012 ; Sciuto et al., 2015 ; Prabha et al., 2016**).

Ils disposent d'un ensemble de caractéristiques physiologiques ou morpho-fonctionnelles leur facilitant la survie et la prolifération dans des environnements hostiles (**Amarouche Yala et al., 2014**). Ces caractéristiques se résument comme suit :

- **Phototaxie** : Elle leur attribue la faculté de la photosynthèse à différentes longueurs d'onde de lumière et même à de faibles intensités lumineuses. En effet, certaines espèces (*Synechocystis sp.*, *Cylindrospermopsis sp.* et *Planktothrix sp.*) sont capables de s'adapter à des luminosités changeantes ou inadéquates et cette extraordinaire photo-acclimatation pourrait s'expliquer par la morphologie particulière des cellules montrant une biomasse mince et désintégrée plus apte à capter la lumière que les masses plus denses et plus importantes (**Grossman et al., 2001 ; Jacquet et al., 2014**).

- **Flottabilité / Migration active** : Il s'agit là d'une faculté d'adaptation rendue possible par la genèse de vésicules de gaz leur permettant la mobilité dans une colonne d'eau dissociée en strates et leur offrant par conséquent un accès privilégié aux profondeurs bien éclairées de la colonne d'eau. A titre d'exemple, des espèces (*Microcystis sp.* et *Anabaena sp.*) sont aptes à faire des allers retours entre les profondeurs inférieures riches en nutriments et les profondeurs plus éclairées situées plus haut au sein de la même colonne d'eau (**Konopka et al., 1993 ; Roderick Oliver et Ganf, 2000**).

- **Résistance à la prédation** : Elles peuvent synthétiser des métabolites secondaires (allélopathiques) qui jouent un rôle dans la succession des espèces (Formation ou disparition des cyanobactéries), ou des éléments toxiques par rapport aux concurrents. Leurs tailles, leurs façons de se regrouper en colonies volumineuses ou en longs filaments, afin de s'échapper aux prédateurs (ex : zooplancton) constituent leurs moyens

majeurs de survie (**Smayda, 1997 ; Vardi et al., 2002 ; Leflaive et Ten-Hage, 2007 ; Ger et al., 2014**).

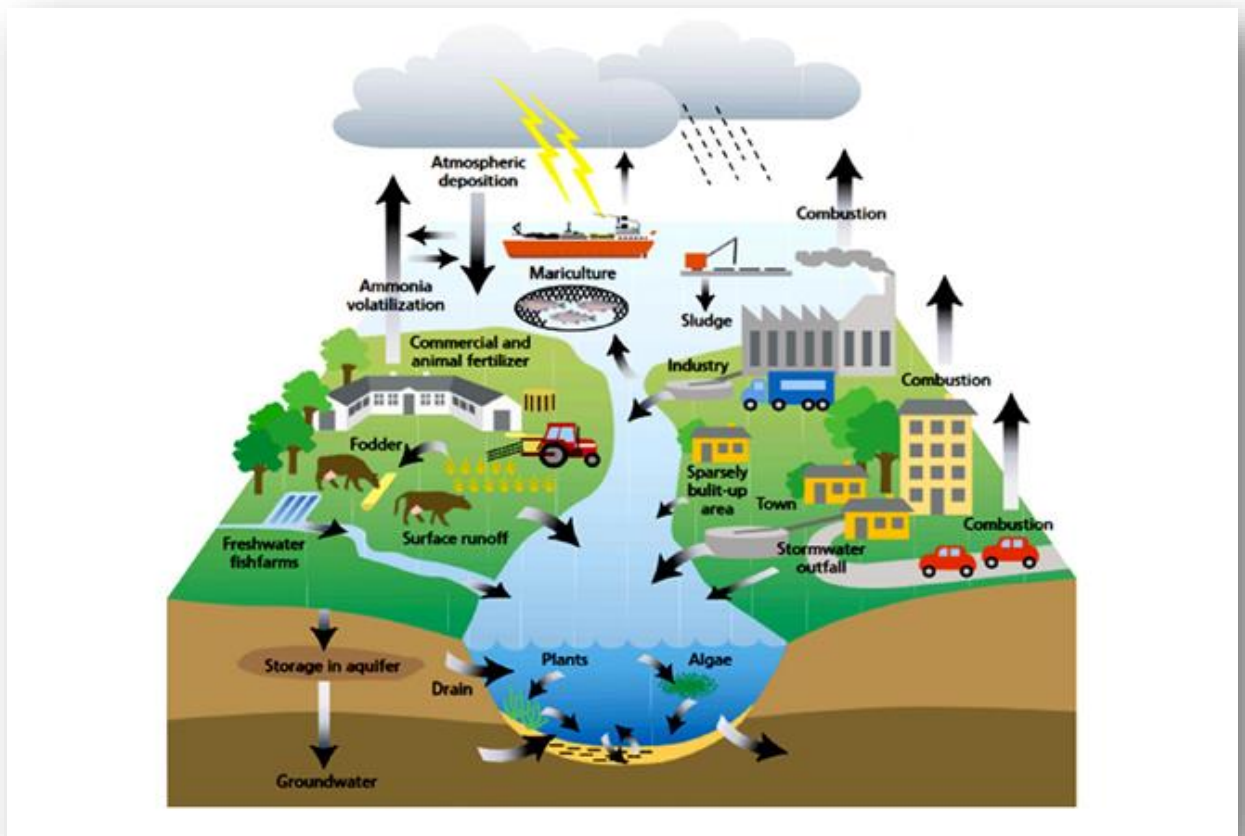
- **Stratégies de survie :** Employées lors des changements environnementaux défavorables et prolongés de la température, de la luminosité et de la distribution des nutriments observés pendant les sécheresses particulièrement par la formation d'akinètes qui ne sont autres que des cellules denses mises au repos ou à l'état végétatif possédant des parois épaisses et sédimentant facilement. Elles sécrètent aussi des enzymes phosphatases, afin de libérer le phosphate des solutés organiques pour qu'il soit facilement assimilable. Certaines cyanobactéries dites N-fixantes sont capables de fixer l'azote grâce à leur faculté de synthétiser une enzyme nitrogénase. Ou encore les cellules dormantes et enfouies sont capables de revenir à la vie active dès que les conditions de vie favorables sont restaurées, et cela grâce à la présence de gènes constitutifs ou inductibles (**Rueter et Petersen, 1987 ; Paerl et al., 2001 ; Wacklin, 2006 ; Prabha et al., 2016 ; Chen et al., 2021**).

5.2. Eutrophication

L'eutrophication pourrait avoir comme définition : L'enrichissement des masses d'eau en nutriments et en minéraux. Sachant que les différents milieux aquatiques possèdent des niveaux différents de concentration en nutriments ce qui conduit inéluctablement au développement de certaines espèces micro-organiques au détriment des autres comme c'est le cas des cyanobactéries lors des efflorescences ou « Blooms ». En effet, l'eutrophication a été constatée comme étant une conséquence des ruissèlements secondaires aux précipitations et la cause d'un apport excessif des nutriments directement responsables de la formation des dites efflorescences cyanobactériennes, (Fig N°6) (**Schindler, 1974 ; Chorus et Mur, 1999 ; Dorioz et al., 2004 ; Dorioz et al., 2004 ; Li et al., 2019 ; Namsaraev et al., 2020 ; Chirico et al., 2020**).

Avec le développement exponentiel de la population mondiale et son insoutenable impact sur les ressources en eau, il est prévisible d'observer une sérieuse détérioration de la

qualité des eaux. En effet, l'augmentation des déjections des animaux d'élevage, l'accroissement de l'érosion, l'utilisation parfois abusive et démesurée des engrais et d'eaux usées dans l'agriculture a conduit à une association « eutrophisation/détérioration » de la qualité des eaux qui devrait être multipliée par 1,37 à 3,1 dans les années à venir (Beaulieu *et al.*, 2019). Cela constitue, à l'heure actuelle, un véritable défi s'aggravant d'année en année dans de vastes zones d'eaux intérieures et côtières dans le monde (Paerl *et al.*, 2014 ; Taranu *et al.*, 2015 ; Beaulieu *et al.*, 2019 ; Namsaraev *et al.*, 2020).



*Figure 6 : Facteurs et voies de l'eutrophisation des écosystèmes aquatiques (Artebjerg *et al.*, 2003).*

5.3. Actions anthropiques

IL est connu et admis que l'activité humaine constituerait plus de 80 % des faits d'eutrophication. Ce déclenchement des masses de cyanobactéries ou algues nuisibles est le résultat de la construction de barrages et la déforestation et autres activités tel que l'apport d'azote et de Phosphore dans les masses d'eau, ayant pour conséquence la détérioration de la qualité des eaux par le développement important des blooms. Il est également important de signaler l'effet de la pression partielle du dioxyde de Carbone pCO₂ qui favorise ce développement. Cependant, les mécanismes d'action demeurent obscurs ainsi que l'effet de la température (**Huang et al., 2012 ; Zhou et al., 2020**).

Dans certains pays, notamment en développement, qui ne disposent pas de structures d'assainissement des eaux, les masses d'eau lenticules et stagnantes sont le théâtre de prédilection pour le développement de différentes algues notamment hématoplanctoniques expliqué par l'enrichissement de ces eaux par l'azote et le phosphore venant des déjections, lessives, industrie et autres activités anthropique. La surcharge en nutriments favorise amplement les processus d'efflorescences ou « Blooms » épisodiques et conduit automatiquement à la modification des structures des communautés des planctons, des schémas de la répartition des espèces, ce qui provoque au final des changements dans la biodynamique et la biogéographie des efflorescences cyanobactériennes (**Verspagen et al., 2014 ; Paerl et al., 2015 ; Mccarthy et al., 2018 ; Ji et al., 2020 ; Nwankwegu et al., 2019 ; Müller et al., 2020**).

5.4. Variables hydrodynamiques

L'anticipation de la hausse de l'incidence de certains phénomènes météorologiques extrêmes mondiaux ayant pour raison majeure le changement climatique mondial fait croire à la survenue, à court terme, de changements hydrodynamiques sérieux aboutissant à des efflorescences cyanobactériennes. En effet, les conditions météorologiques étant imprévisibles et incontrôlables, les efflorescences seraient essentiellement générées par les conditions hydrodynamiques et les charges polluantes (**Wu et al., 2013 ; Mao et al., 2015**).

Ces changements hydrodynamiques, bien qu'ils affectent physiquement le débit des eaux et le continuum fluvial, ils ont une influence directe sur la dynamique des nutriments et sur l'intégrité et la qualité de l'eau engendrant des courants de densités stratifiées impactant directement la formation des Blooms. Dans les écosystèmes fluviaux, les modifications des conditions hydrologiques, telles que le niveau de l'eau, l'agitation et la transparence, ont une grande influence sur la croissance, la diffusion, la migration et l'accumulation de fleurs d'eau (**Cheng et al., 2019 ; Li et al., 2020**).

5.5. Changement climatique

Il est dominé par l'augmentation des températures globales dans le monde, ce qui engendre un réchauffement climatique, l'élévation du niveau de la mer, les modifications du régime des précipitations, la provocation de cyclones, la modification de la direction et de la vitesse des vents et de ce fait constitue un sérieux facteur de perturbation de l'eutrophication des eaux. Il pourrait éventuellement diminuer le pH des eaux et conduire à une acidification qui augmenterait la dissolution du CO₂ conduisant à la photosynthèse des cyanobactéries (Fig N°7). Il provoque aussi des variations hydrologiques extrêmes telles que la sécheresse conduisant à l'expansion des efflorescences (**Lin et al., 2017 ; Chapra et al., 2017**).

Le changement climatique se caractérise par une alternance en périodes régulières d'incidents de fortes précipitations suivies d'épisodes de sécheresse. La conséquence en est une augmentation du temps de séjour des nutriments dans les eaux ce qui rassemble les conditions propices pour la survenue des Blooms (**Paerl et al., 2011 ; Huber et al., 2012 ; Michalak et al., 2013**).

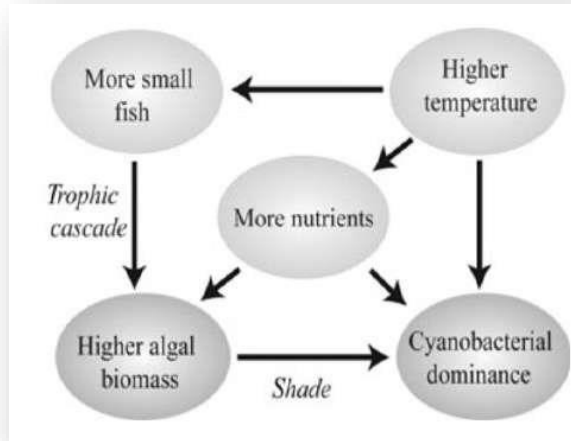


Figure 7 : Relations entre le réchauffement climatique et la prolifération des cyanobactéries (Kosten et al., 2012).

D'autres facteurs aussi importants les uns que les autres tel la salinité, la teneur en oxygène dissous, l'intensité lumineuse, la température et le pH influencent l'apparition et la distribution des groupes de phytoplancton formant des efflorescences, tels que les cyanobactéries avec l'apparition ou la présence de cyanotoxines, ce qui constitue un défi de taille pour la protection de l'environnement et la gestion des ressources en eau (**Kusumawati et Mangkoedihardjo, 2021**).



Matériels
et
Méthodes

II. Matériels et Méthodes

Zone géographique d'étude

L'étude a été effectuée dans deux sites distincts, le premier est le site principal (Site contaminé) et le second est le site de contrôle (Site de référence).

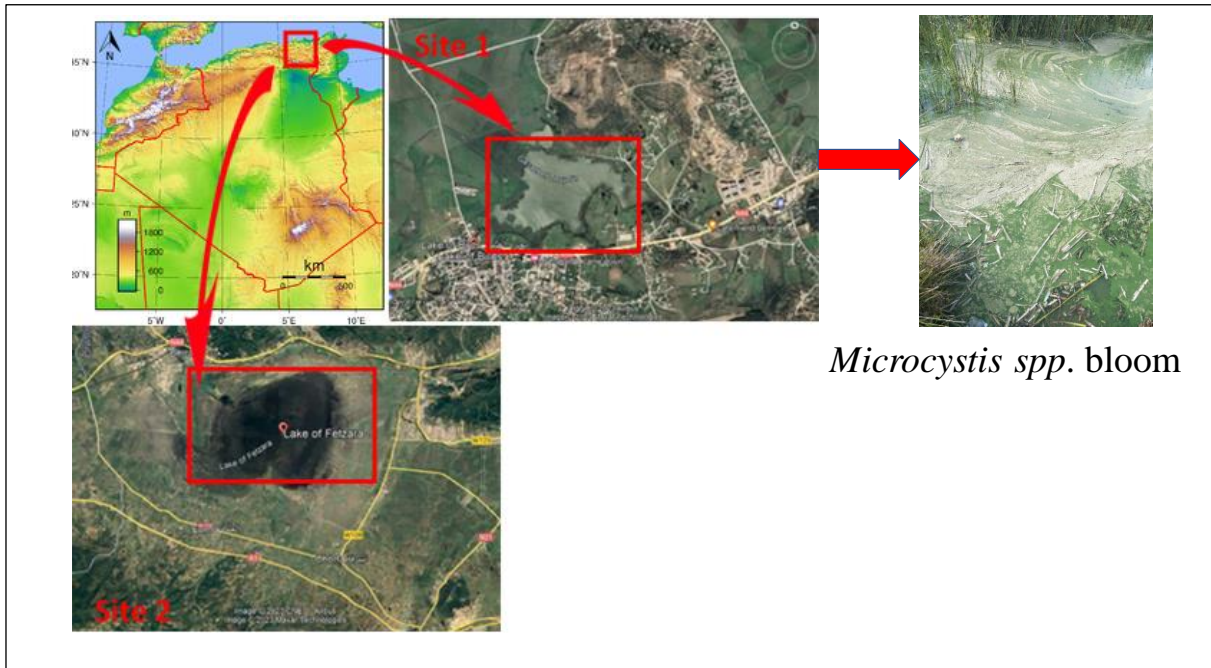


Figure 8 : Localisation de la zone d'étude et les sites d'échantillonnage : - Site 1: Lac des Oiseaux (efflorescence de *Microcystis spp.*) - Site 2: Lac de Fetzara (google earth, 2023).

1.1 Site 1

Le « Lac des Oiseaux » ou “Ga’raet e’Touyôur” a défilé plusieurs épisodes d’invasion massive de blooms de cyanobactéries depuis les investigations de nos équipes (2017 – 2021) et il a également le siège des mêmes événements auparavant selon l’étude précédente de (Bouhaddada et *al.*, 2016).



Figure 9 : Episodes de blooms au Lac des Oiseaux - été 2019.

C'est un lac permanent d'eau douce, localisé dans le complexe des zones humides protégées (2003) du Nord-Est algérien ($36^{\circ}42'32''$ N $08^{\circ}07'05''$ E), (Daira de Bouteldja, Wilaya d'El-Tarf), ayant été classé en 1999 sous la convention de Ramsar (N°975) comme une zone humide naturelle unique, rare et représentative de la région méditerranéenne (rsis.ramsar.org). Il a une superficie de 150 ha avec 2 mètres de profondeur et surélevé de 10 m par rapport au niveau de la mer. Il abrite un grand nombre d'espèces d'oiseaux d'eau et de nombreuses espèces d'insectes. (Samraoui et al., 1992 ; Boumezbeur et al., 2003 ; Boubekeur et al., 2020).

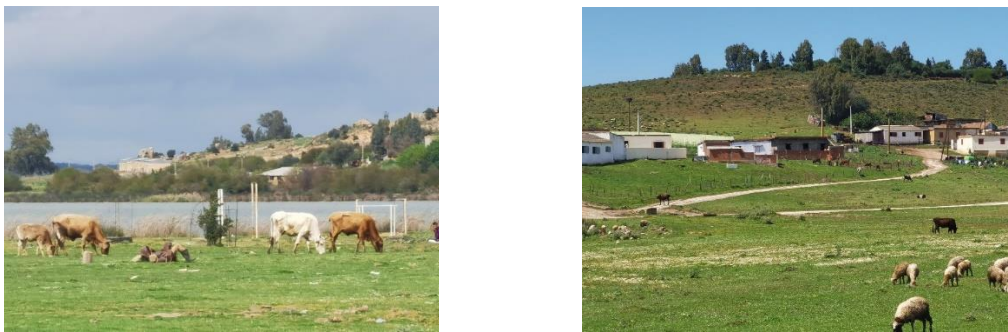


Figure 10 : Pâturage des bovins de race locale, élevages et pratiques agricoles autour du Lac des Oiseaux.

1.2. Site 2

Le lac Ftezara est un lac d'eau douce localisé dans une zone non polluée et saine du Nord-Est algérien ($36^{\circ} 43'$ et $36^{\circ} 50'$ N, $7^{\circ}24'$ et $7^{\circ}39'$ E), nommée « Cheurfa » (Daira de Berrahal, Wilaya d'Annaba). Il a été classé depuis 2002 dans la liste Ramsar (rsis.ramsar.org). Cette zone humide est d'intérêt international avec une diversité inaccoutumée de faune et de flore.

2. Echantillonnage

Un nombre de 30 bovins de race autochtone composés de 15 mâles et de 15 femelles ayant été élevés dans des fermes situées autour du Lac des Oiseaux, pâturant et s'abreuvant dans cette zone polluée et infestée particulièrement par les cyanobactéries, ont été identifiés et sélectionnés d'une façon aléatoire comme étant le groupe exposé (EG).

Suite à une période d'investigation et d'observation, l'échantillonnage a été effectué au cours de l'été 2019, sur trois points temporels du mois de juin pour le premier groupe (EG1), du mois de juillet pour le second groupe (EG2) et du mois d'Août pour le dernier (EG3). Cette période a été choisie parce qu'elle est optimale en raison de la survenue fréquente des blooms et également parce qu'elle est caractérisée par une certaine stabilité des facteurs physico-chimiques de l'eau.

Parallèlement, 10 autres bovins (composés de 5 taureaux et de 5 vaches) de la même race locale ayant été élevés dans des conditions similaires mais dans une région non polluée ou dite de référence près du lac Fetzara, situé à 92 km plus loin, précisément à « Cheurfa ». Les animaux ont été sélectionnés en tant que groupe non exposé (NEG) et les prélèvements ont été effectués au même point de temps (Mois d'Août).

Les prélèvements sanguins ont été réalisés la veille de l'abattage des animaux sélectionnés, et le jour qui suit, les prélèvements hépatiques ont été effectués pour l'analyse histopathologique et biochimique au niveau des abattoirs des deux régions respectivement. Ces animaux étaient destinés à la production bouchère. Les réglementations internationale et nationale du bien-être animal (Code sanitaire des animaux terrestres 2018, section 7. Art 7.5.1 et le décret exécutif national n° 95-363 du 11 novembre 1995 - Algérie), ont été respectées à la lettre pour les 3 pratiques d'ante-mortem, d'abattage et de post-mortem. Les conditions de recueil de prélèvements et d'abattage répondent aux recommandations et exigences émises par les 2 arrêtés, celui du 1^{er} Août 1984 et le second du 15 juillet 1996.

3. Analyses

3.1. Analyses sanguines

Afin de réaliser l'étude biochimique, la veille de l'abattage des animaux sélectionnés, des prélèvements sanguins ont été réalisés à l'aide d'un porte-aiguille, une aiguille et un tube sous vide, tout en respectant le bien-être de l'animal.

Le sang a été retiré par une ponction de la veine jugulaire. Le sérum a été obtenu après centrifugation du sang coagulé puis congelé à -20°C jusqu'au moment de l'analyse. L'analyse a été effectuée au laboratoire du Centre Hospitalier Universitaire - CHU d'Annaba.

La lecture biochimique standard s'est faite pour les paramètres suivants : Alanine amino-transférase ALT (IU/L), Aspartate-amino-transférase AST (IU/L), Phosphatases alcalines ALP (IU/L), γ -glutamyl-transférase GGT (IU/L), Protéine totale TP (g/L), Glucose GLU (mmol/L), Albumine ALB (g/L), Cholestérol total TC (mmol/L), Triglycérides TG (mmol/L), Bilirubine totale TBIL ($\mu\text{mol/L}$), Créatinine CR ($\mu\text{mol/L}$), et la Lactate déshydrogénase LDH (U/L) (Mehrdad *et al.*, 2007).



Figure 11 : Prélèvement sanguin des sujets.

3.2. Analyse tissulaire hépatique

3.2.1. Analyse anatomo-histologique

3.2.1.1. Analyse macroscopique

Le jour de l'abattage des animaux inclus dans l'étude, une évaluation macroscopique a été faite du foie aux niveaux des 2 abattoirs. Cette évaluation du foie concernait sa taille, sa forme, sa couleur et sa texture et en particulier sa structure vasculaire (**Herenda et al., 1994**).



Figure 12 : Evaluation macroscopique de foie des bovins.

3.2.1.2. Analyse histologique (microscopique)

Après l'inspection de l'aspect extérieur du foie de chaque animal, des portions du parenchyme hépatique ont été prélevées soigneusement et immergées immédiatement dans du formaldéhyde aqueux tamponné à 10 % afin d'éviter l'autolyse. Le but en est une évaluation de l'impact chronique des cyanotoxines (MCs) sur le parenchyme hépatique. Les mensurations chaque portion tissulaire était en moyenne de 2x2x2cm. L'analyse a été effectuée au laboratoire général d'Anatomie-pathologique et de biologie moléculaire du Centre Hospitalier Universitaire-CHU d'Annaba.

La procédure de routine des coupes histologiques a été adoptée (**Hould, 1984**). Elle est décrite comme suit :

- Après la fixation formolée, c'est l'étape de déshydratation automatisée, qui consiste en un traitement de circulation automatique des pièces incluses dans des cassettes en plastique trouées portant un numéro de référence, dans une série de liquides intermédiaires, durant 24 heures. L'automate se compose de 8 bacs d'éthanol, de 2 bacs de xylène et de 2 bacs de paraffine chauffée.
- Ensuite c'est l'inclusion des tissus imprégnés à la paraffine et la confection de blocs de paraffine portant une partie de la cassette qui porte le numéro de référence de l'échantillon.
- Un dégrossissement des blocs se fait par la suite et de multiples coupes de 4-5 µm d'épaisseur ont été accomplies à l'aide d'un microtome rotatif manuel. Chaque pièce subit 2 mouvements, le premier qui détermine l'épaisseur des coupes est horizontal et le second ; vertical fait entrer la pièce en contact avec le rasoir. Les rubans de tissu et de paraffine obtenus sont déposés et collés sur des lames de verre porte objet.
- Vient ensuite l'étape de déparaffinage (par la chaleur et des bains de xylène) et de réhydratation ; en plongeant les lames dans des immersions d'alcool des degrés décroissants puis dans l'eau.
- Ensuite vient l'étape de la coloration à l'Hématoxyline et à l'Eosine (H&E), afin de mettre en évidence les structures histo-cellulaires et principalement le noyau, le cytoplasme et le collagène interstitiel.
- Des procédures successives et rapides (Durée 30 à 60 secondes) de déshydratation (éthanol) et d'éclaircissement (de xylène et d'acétone) sont ensuite appliquées.
- La dernière étape est celle du montage des coupes tissulaires entre lame et lamelle.

La lecture histologique a été effectuée à l'aide d'un microscope optique de routine par le médecin pathologiste spécialisé et expérimenté.

Les champs microscopiques d'intérêt ont été photographiés à l'aide d'un appareil photo numérique.

Une coloration histochimique (trichrome de Masson) a été réalisée afin d'évaluer l'activité la fibrose cicatricielle hépatique dans les cas où des phénomènes inflammatoires ont été constatés.

Selon **Labine et al (2017)**, les lames colorées montrant une inflammation ont été classées selon le système de notation de l'inflammation METAVIR en se basant sur les unités du tableau suivant (N°4)

Tableau 4 : METAVIR; Echelle dévaluation de l'inflammation et de la fibrose (Labine et al., 2017).

<i>Echelle de notation</i>	Interprétation de la notation de l'inflammation	Interprétation de la notation de la fibrose
0	Pas d' inflammation	Pas de fibrose
1	Inflammation minime ou nécrose ponctuelle occasionnelle	Fibrose limitée aux voies portales
2	Inflammation légère ou faible lésion hépatocellulaire	Fibrose légère s'étendant à l'extérieur des voies portales
3	Inflammation modérée avec lésions hépatocellulaires perceptibles	Fibrose s'étendant à l'extérieur des voies portales
4	Inflammation sévère avec lésions hépatocellulaires diffuses perceptibles	Fibrose pontante ; fibrose s'étendant et se reliant aux veines centrales ou à d'autres voies portales.

3.2.2. Analyse des biomarqueurs du stress oxydatif

A l'abattoir, des fragments hépatiques des mêmes sujets ont été prélevés, numérotés et conservés au congélateur. La décongélation a été faite le jour de l'analyse.

Dans l'homogénéisateur, un tampon de 10 mM de Tris-HCl glacé avec un pH de 7,4 et une aliquote de tissu ont été homogénéisés, puis vortexés et ensuite centrifugés pendant 10 min à 4 °C et à une vitesse de 10 000 rpm. Les surnageants ont été retirés pour chaque analyse.

Une batterie de biomarqueurs du stress oxydatif et de paramètres relatifs à la teneur en protéines totales a été employée en utilisant des méthodes spectrophotométriques. Cette série a été réalisée à l'université d'El-Tarf dans l'objectif d'identifier les éventuels effets biochimiques délétères induits par les cyanotoxines.

Selon **Bradford (1976)**, l'étalon pour les protéines totales est l'albumine sérique bovine. Le principe de Bradford de liaison protéine-colorant ou la réaction des groupements amine (-NH₂) des protéines et le bleu de Coomassie (G 250) est une coloration bleue qui se forme et qui reflète le grade d'ionisation du milieu acide (concentration des protéines). Dans le but de doser ces protéines, un volume de 5 ml du réactif de Bradford est mélangé à un 0.1 ml de l'homogénat avec un repos de 5 min. La lecture de la densité optique se fait à 595 nm contre le blanc. La concentration des protéines est calculée par rapport à une gamme étalons d'albumine sérique bovine (1 mg/ml).



Figure 13 : Préparation des échantillons tissulaires hépatiques.

3.2.2.1. Peroxydation lipidique (LPO)

La LPO de chaque échantillon de tissu de foie a été calculée en mesurant les produits finaux de la peroxydation lipidique, les équivalents de malondialdéhyde (MDA) (**Marnett, 1999**).

Le test universellement utilisé pour le dosage de LPO est l'évaluation des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBA) ; ou en d'autres termes c'est la méthode TBARS (**Fatima et al., 2000**).

Un volume de 1,0 ml d'acide thiobarbiturique (TBA) à 0,67 %, avec un volume de 1,0 ml d'acide trichloracétique (TCA) à 5 % et 1,0 ml de surnageant de tissu hépatique, ce dernier a été incubé à 37 ° C, durant 1 heure avec un tremblement continu. Ensuite le mélange a été centrifugé pendant 10 minutes à 3000 rpm et le surnageant a été chauffé pendant 40 minutes à 95 °C et refroidis après.

Le TBA réagit avec le MDA pour obtenir un produit fluorescent. L'absorbance du surnageant a été mesurée à 532 nm. Un coefficient d'extinction de $1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ a été utilisé pour calculer la quantité de TBARS.

Le niveau de LPO a été considéré en nanomoles de TBARS produites par heure, par milligramme de protéine (nmol. TBARS/mg protéine). (**Draper et Hadley, 1990 ; Trevisan, 2001 ; Zhao et al., 2009 ; Atilia et al., 2016**).

3.2.2.2. Glutathion (GSH)

Les concentrations de l'antioxydant non enzymatique glutathion (GSH) ont été calculées en utilisant le test du réactif d'Ellman décrit par **Weckberker et Cory (1988)** et qui mesure l'absorbance optique du résultat de la réduction de l'acide 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïque (réactif d'Ellman, DTNB) par les groupements (-SH) du GSH, et qui donne l'acide 2-nitro-5-mercaptopurique avec une déprotéinisation de l'homogénat (**Faure et Lafond, 1995**).

Dans un broyeur à ultrasons (4 °C), 100 mg d'échantillon de tissu hépatique et 1 ml d'une solution d'acide éthylène diamine tétra acétique (EDTA) à 0,02 M a été broyé à froid et cela nous donne un homogénat qu'on utilisera par la suite.

Afin de procéder à la déprotéinisation, un volume de 0,2 ml d'une solution d'acide sulfosalicylique (SSA) à 0,25 % a été ajoutée à 0,8 ml de l'homogénat, ensuite le mélange

a subi une agitation suivie par une phase de repos de 15 minutes dans un bain de glace, puis, et pendant 5 minutes, il a été centrifugé à 1000 tours/min.

Par la suite, un volume de 25 μ l d'acide 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoïque (DTNB) à 0,01 M (dissous dans du méthanol absolu) a été ajouté au mélange de 500 μ L de surnagent et 1 ml de tampon Tris-EDTA (0.02 M d'EDTA) à pH 9,6. Après avoir tout mélangé, un volume de 25 μ l de DTNB à 0,01 M (dissous dans le méthanol absolu) est additionné.

Un repos à température ambiante de 5 min est nécessaire pour la stabilisation de la couleur. L'ion TNB²⁻ s'est formé, et a donné à l'ensemble la couleur jaune. La lecture des densités optiques s'est faite à 412 nm contre le blanc. Le pourcentage de GSH a été défini en nmol GSH/mg de protéines.

3.2.2.3. Enzymes antioxydants

3.2.2.3.1. Dosage de l'activité du glutathion-S-transférase (GST)

La méthode a été décrite par **Habig** et son équipe en **1974**, qui consiste en une réaction de conjugaison de substrat de 1-chloro, 2,4-dinitrobenzène (CDNB) et l'enzyme GST où une nouvelle molécule se forme, prête à absorber la lumière à 340 nm de longueur d'onde.

L'homogénat est préparé par procédure de mélange de 100 mg d'échantillon de tissu hépatique et 1 ml d'une solution Tris Hcl à 10mM (pH 7.4). Après broyage à froid (4 °C) dans un broyeur à ultrasons et centrifugation de 10 min à 4°C et à une vitesse de 10 000 tours/ Minute.

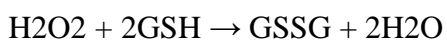
Un mélange de 50 μ l de l'homogénat, un volume de 1.05 ml de tampon tris 100 mM (pH 7.4), de 50 μ l de CDBN à 1mM et un volume de 50 μ l du GSH à 1mM est activement agité.

La lecture de l'activité enzymatique est appréciée par technique spectrophotométrique sur une durée de 2 minutes d'un champ de 340 nm en observant tout changement. Le taux

du GST est calculé avec le coefficient d'absorbance $\epsilon = 9.6 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. L'activité de la GST est déterminée en U/mg de protéines.

3.2.2.3.2. Dosage de glutathion peroxydase (GPx)

Il existe plusieurs méthodes pour mesurer l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GPx) par spectrophotométrie. La méthode de **Floh'e et Günzler (1984)** a été utilisée où le GSH réduit le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et sous l'influence de la GSH. Le glutathion dans ce cas est réduit car il est transformé en (GSSG). Selon cette équation :



Nous avons utilisé une masse de 100 mg de tissu hépatique mélangée avec 1 ml d'une solution Tris-Hcl (10 mM) à un pH de 7.4, ensuite, le tout est plongé dans un broyeur à ultrasons où ce mélange est broyé pendant 5 minutes et centrifugé à froid (4 °C) à 10.000 trs/ pendant 10 minutes pour avoir obtenu un homogénat.

Dans un bain marie à 25°C, un mélange de 0.2 ml de l'homogénat, 0.4 ml de GSH (0.1 mM) et 0.2 ml de la solution tampon TBS (Tris 50 mM / NaCl 150 mM / pH 7.4), a été incubé pendant une durée de 5 min. Afin d'initier la réaction, un volume de 0.2ml de H_2O_2 (1,3 mM) a été versé et laissé agir pendant 10 minutes. Et pour arrêter la réaction, un volume de 1 ml de TCA (1 %) a été déposé. En suite le mélange est conservé durant 30 minutes dans la glace et sa sortie, il est centrifugé pendant 10 minutes à 3000 trs /min.

La lecture se fait après avoir mélangé 0,48 ml du surnageant avec 2,2 ml de la solution tampon TBS et 0,32 ml de DTNB (1 mM) pendant 5 minutes. Les densités optiques sont mesurées à 412 nm contre le blanc. Le taux de GPx a été défini par un coefficient d'extinction de 2470 M⁻¹ cm⁻¹ et a été illustré en nmol GSH/mg de protéines.

3.2.2.3.3. Dosage de Catalase (CAT)

Le dosage de l'activité de la catalase cytosolique (CAT) a commencé à être appliqué pour la méthode colorimétrique à partir du milieu du 20^{ème} siècle. La réaction du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) avec le molybdate est devenue largement utilisée après quelques

années. Le principe de la méthode se définit par l'absence de l'H₂O₂ à 25°C en présence de l'enzyme dans la fraction cytosolique. (Beers et Sizer, 1952 ; Aebi, 1984 ; Góth, 1991).

L'activité de la CAT a été déterminée par une mesure UV directe à 240 nm de la diminution de la concentration de H₂O₂. Le volume de 100 µl de surnageant de tissu hépatique mélangé à 1,0 ml de H₂O₂ 5 mM et 1,9 ml de tampon phosphate 50 mM à pH 7,0.

Une unité d'activité de la catalase cytosolique est estimée comme la mesure de l'enzyme catalysant la destruction de 1 µmol de peroxyde d'hydrogène par minute et l'activité détaillée conforme à la conversion en µmol du substrat par minute par mg de protéines (Regoli et Principato, 1995).

3.2.2.3.4. Dosage de Superoxyde dismutase (SOD)

La superoxyde dismutase (SOD) a un rôle antioxydant clé car le superoxyde est l'un des principaux ROS dans la cellule. La méthode de Marklund et Marklund (1974) a été adoptée et dont le principe repose sur la SOD avec l'EDTA inhibant l'autoxydation du pyrogallol.

Le mélange contient 20 µl d'échantillon de tissu hépatique, 1 ml à 850 µl de tampon Tris HCl (50 mM) à 8,2 de pH, 50 µl de pyrogallol (2,5 mM ajouté dans 10 mM de HCl) et 100 µl d'EDTA. L'inhibition de l'autoxydation par la SOD a été mesurée à 420 nm toutes les minutes sur un intervalle de temps de 5 minutes. Cette activité a été exprimée en unité par mg de protéines.

4. Analyse des données

Toutes les analyses statistiques décrites dans cette étude ont été réalisées à l'aide d'IBM SPSS Statistics 20. Afin de déterminer si les variables ont été distribuées d'une façon normale, le test de Shapiro-Wilk a été utilisé.

La forme de moyenne \pm S.E a été adoptée pour les résultats, ainsi que la comparaison des moyennes de groupes a été effectuée à l'aide d'une MANOVA à plusieurs voies ; quand la MANOVA s'exprime d'une manière significative, le test de Tukey a défini de différencier les comparaisons variées des valeurs moyennes.

Matériels et Méthodes

Pour calculer et déterminer les coefficients de corrélation entre les variables normales, le test de corrélation de Pearson a été utilisé. Des spécificités statistiques ont été considérées aux niveaux $P < 0,05$ et $P < 0,001$ dans tout le traitement biostatistique.



Résultats

II. Résultats

1. Indicateurs biochimiques sanguins

La fonction hépatique et le métabolisme des glucides et des lipides ont été évalués en fonction des concentrations moyennes des indicateurs biochimiques sanguins liés à ces fonctions sur l'ensemble des animaux inclus dans l'étude.

Les résultats des analyses ont été rapportés dans les tableaux N°5 et N°6.

Les concentrations diffèrent d'une façon significative ($P < 0.05$, $P < 0.001$) de ces paramètres (ALT, AST, ALP, GGT, TP, TC et LDH), entre tous les groupes (EG 1, EG 2, EG 3 et NEG). Les taux les plus faibles d'ALT, d'AST, d'ALP et de LDH ont été signalés chez le groupe des bovins non exposés (NEG), ainsi que les niveaux les plus élevés de ces paramètres biochimiques ont été enregistrés pendant le mois d'Août chez les bovins exposés (EG 1, EG 2 et EG 3).

D'autre part, le NEG a montré, et d'une façon significative, les concentrations les plus élevées des protéines totales (PT) et du cholestérol total (CT).

Aucune variation significative des autres paramètres tel que le GLU, l'ALB, les TG, le TBIL et la CR n'a été déclarée chez les sujets de tous les groupes (EG 1, EG 2, EG 3 et NEG).

Tableau 5 : Concentrations moyennes des paramètres biochimiques sanguins des bovins exposés et des bovins de contrôle (N=40).

	Groupes de bovins				Total (n=40)	Sig
	NEG (n=10)	EG 1 (n=10)	EG 2 (n=10)	EG 3 (n=10)		
ALT (IU/L)	32.10±9. 58	44.60± 7.24	54.50±1 0.88	48.50± 9.10	44.92± 12.19	***
AST (IU/L)	102.90± 23.46	134.50 ±24.55	153.90± 9.35	137.80 ±24.15	132.27 ±27.77	***
ALP (IU/L)	327.20± 86.97	530.10 ±30.26	455.80± 92.71	398.20 ±95.33	427.82 ±108.35	***
GGT (IU/L)	15.10±3. 69	19.50± 4.27	21.60±2. 41	20.50± 2.36	19.17± 4.03	***
TP (g/L)	70.0±3.6 2	67.80± 3.11	65.50±2. 59	67.70± 2.75	67.75± 3.34	*
GLU (mmol/L)	3.26±0.6 4	3.05±0 .54	2.87±0.4 7	2.84±0 .41	3.00±0 .53	ns
ALB (g/L)	32.30±2. 71	31.00± 2.10	30.10±1. 72	30.30± 1.88	30.92. 2.23	ns
TC (mmol/L)	2.16±0.2 2	2.00±0 .21	1.87±0.1 8	2.07±0 .10	2.02±0 .21	*
TG (mmol/L)	0.17±0.0 3	0.15±0 .02	0.14±0.0 2	0.15±0 .02	0.15±0 .02	ns
TBIL (umol/L)	3.26±1.6 7	3.50±1 .31	3.67±1.2 3	3.67±1 .21	3.52±1 .32	ns
CR (umol/L)	127.00± 29.07	126.00 ±18.97	117.00± 21.10	113.00 ±18.88	120.75 ±22.34	ns
LDH (U/L)	2752.20 ±331.18	3677.7 0±662.71	4382.50 ±372.84	4112.2 0±189.39	3731.1 5±747.99	***

NEG : groupe non-exposé, EG1 : groupe exposé aux cyanotoxines durant le mois de juin, EG2 : Groupe exposé aux cyanotoxines pendant le mois de juillet, EG3 : Groupe exposé aux cyanotoxines pendant le mois d'août. ALT : Alanine amino-transférase, AST : Aspartate transaminase, ALP : Phosphatase alcaline, GGT :

Résultats

y glutamyl-transférase, TP : Protéines totales, GLU : Glucose, ALB : Albumine, TC : Cholestérol total, TG : Triglycérides, TBIL : Bilirubine totale, CR : Créatinine, LDH : Lactate déshydrogénase.

Au niveau de l'influence du sexe, les femelles présentaient des taux plus élevés des indicateurs biochimiques sanguins par rapport aux mâles (Tab N°6).

Tableau 6 : Concentrations moyennes des paramètres biochimiques sanguins chez les animaux exposés et les animaux témoins en fonction des groupes et du sexe (N=40).

	Groupes des bovins								Total	
	NEG		EG 1		EG 2		EG 3		F (n=20)	M (n=2)
	F (n=5)	M (n=5)	F (n=5)	M (n=5)	F (n=5)	M (n=5)	F (n=5)	M (n=5)		
A										
LT (IU/L)	3 7.6±6.91	2 6.6±9.12	4 9±6.67	4 0.2±5	6 3±8.36	4 6±4	5 5.8±6.61	4 1.2±3.11	5 1.35±11.64	3 8.5±9.11
A										
ST (IU/L)	1 11±24.96	9 4.8±2.125	1 43.6±7.66	1 25.4±33	1 60±8.71	1 47.8±5.26	1 55.4±6.18	1 20.2±22.35	1 42.5±23.52	1 22±28.45
A										
LP (IU/L)	3 48±10.185	3 06.4±74.58	5 46.4±35.74	5 13.8±10.91	4 80.4±73.3	4 31.2±11.59	4 23.4±87.61	3 73±10.5.75	4 49.55±103.98	4 06.6±110.88
G										
GT (IU/L)	1 7.2±2.86	1 3±3.39	2 1.8±1.92	1 7.2±4.91	2 2.4±2.40	2 0.8±2.38	2 1.6±2.07	1 9.40±2.3	2 0.75±3.02	1 7.60±4.35
T										
P (g/L)	6 8.60±3.91	7 1.4±3.04	6 7.0±3.24	6 8.6±3.13	6 4.80±1.92	6 6.2±3.19	6 8.2±2.94	6 7.2±2.77	6 7.15±3.21	6 8.35±3.43

G	3.	3.	2.	3.	2.	3.	2.	2.	2.	3.
LU (mm ol/L)	28±0. 78	24±0. 55	82±0. 47	28±0. 54	68±0. 4	06±0. 5	70±0. 24	89±0. 52	87±0. 53	14±0. 50
A	3	3	3	3	3	2	3	2	3	3
LB (g/L)	2.4±2. 88	2.20± 2.86	1.40± 2.60	0.60± 1.67	0.40± 1.81	9.80± 1.78	1±2.3 4	9.6±1. 14	1.3±2. 36	0.55± 20.8
T	2.	2.	1.	2.	1.	1.	2.	2.	1.	2.
C (mm ol/L)	14±0. 2	18±0. 25	96±0. 24	04±0. 20	84±0. 24	90±0. 14	04±0. 11	10±00 .10	99±0. 22	05±0. 20
T	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.	0.
G (mm ol/L)	17±0. 05	17±0. 01	15±0. 02	16±0. 01	12±0. 03	15±0. 01	15±0. 02	15±0. 01	15±0. 03	16±0. 01
T	3.	2.	3.	3.	4.	3.	4.	3.	3.	3.
BIL (umo I/L)	88±1. 84	64±1. 4	90±1. 5	10±1. 11	08±1. 34	26±1. 07	12±1. 31	22±1. 04	99±1. 39	05±1. 10
C	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
R (umo I/L)	36±27 .01	18±31 .14	32±14 .83	20±22 .36	24±15 .16	10±25 .49	18±16 .43	08±21 .67	27.5± 18.88	14±23 .92
L	2	2	3	3	4	4	4	4	3	3
DH (U/L)	853.8 ±215. 31	650.6 ±417. 87	976.6 ±716. 38	378.8 ±501. 61	580±3 42.80	185±3 12.66	146±1 36.76	078.4 ±243. 2	889.1 ±757. 32	573.2 ±722. 75

NEG : Groupe non exposé, EG1 : Groupe exposé aux cyanotoxines pendant le mois de juin, EG2 : Groupe exposé aux cyanotoxines durant le mois de juillet, EG3 : Groupe exposé aux cyanotoxines pendant le mois d'août. F : Femelle. M : Mâle.

2. Evaluation anatomo-histopathologique

Les foies de tous les sujets inclus dans l'étude ont fait l'objet d'un examen macroscopique et toutes les anomalies macroscopiques et microscopiques ont été enregistrées.

2.1. Evaluation macroscopique

La glande hépatique de tous les animaux inclus dans notre travail a fait l'objet d'un examen visuel, d'une palpation manuelle de toutes ses surfaces et des côtés ainsi qu'un examen des canaux biliaires et de la vésicule biliaire.

Les ganglions lymphatiques portiques ont aussi fait l'objet des mêmes investigations.

Les foies du groupe de contrôle (NEG) et du 1^{er} groupe exposé (EG1) ont présenté des organes homogènes et d'apparence sans particularité. Par contre, le foie du second groupe (EG2) a montré une dilatation des canaux biliaires variant d'une manière discrète à moyennement apparente, et présente parfois des parois calcifiées des canaux avec un parenchyme d'apparence normale en général.

Néanmoins, le foie du troisième groupe montre une dilatation biliaire et une fibrose des parois biliaires.



(a)



(b)

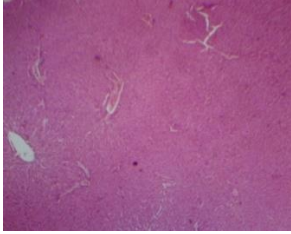
Figure 14 : Parenchyme hépatique d'aspect normal en (a) et (b), sclérose des canaux biliaires en (a), canaux biliaires dilatés en (b).

2.2. Evaluation microscopique

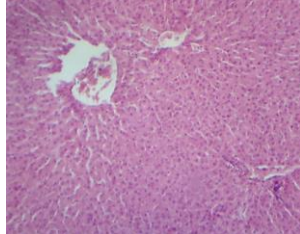
Les biopsies prises du groupe de contrôle (NEG) et du 1^{er} groupe exposé (EG1) ont montré une histologie hépatique sans particularité avec des hépatocytes à cytoplasme dense et des noyaux centraux, organisés autour de vaisseaux sanguins et de capillaires sinusoides normaux.

Résultats

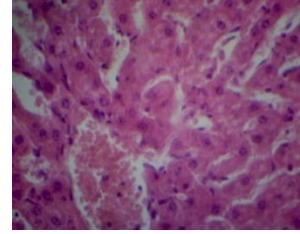
Aucune modification histologique significative n'a été observée dans le groupe EG 1 (Fig N°15), par contre, les 2 autres groupes exposés EG 2 et EG 3 ont révélé des altérations hépatiques à des degrés variés reportées en détail dans les tableaux N°7 et 8.



(a): x32

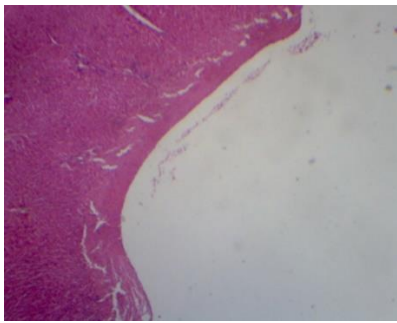


(b): x100

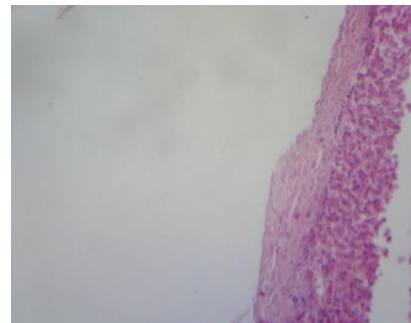


(c): x400

Figure 15 : Parenchyme hépatique sans particularité dans les figures (a), (b) et (c). Coloration : H&E.

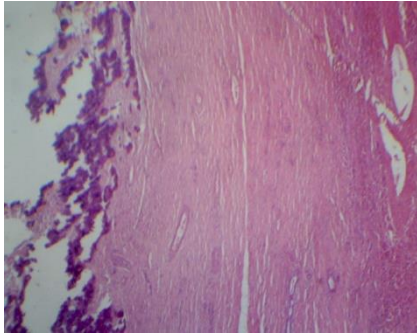


(c): x32

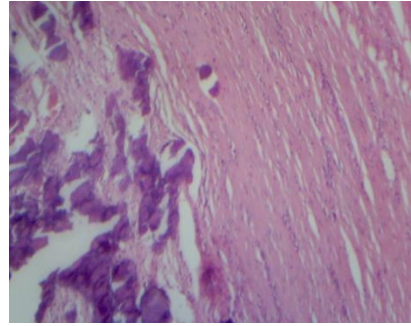


(d): x100

Figure 16 : Dilatation biliaire : Illustrations (c) et (d) Coloration: H&E.

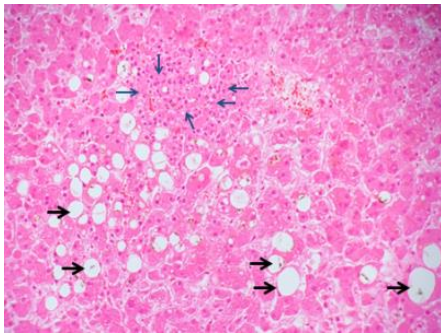


(e): x32

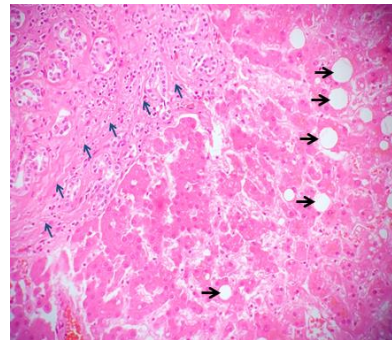


(f): x100

Figure 17 : Fibrose et calcifications de la paroi biliaire. Coloration: H&E.



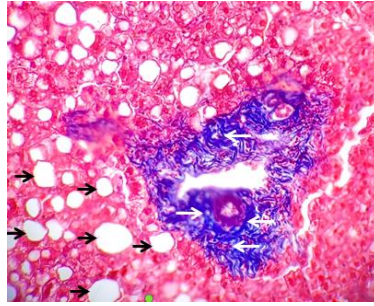
(g): x100



(h): x100

Figure 18 : (g): Flèches noires : Stéatose macro-vacuolaire, flèches bleues : Infiltrat inflammatoire mononucléaire. (h): Flèches noires : Stéatose macro-vacuolaire. Flèches bleues : Fibrose portale et infiltrat inflammatoire mononucléaire. (Coloration : H&E)

Résultats



(i): x100

Figure 19 : (i) Flèches noires : Stéatose macro-vacuolaire. Flèches blanches : Fibrose portale. (Histochimie au Trichrome de MASSON).

Les résultats des analyses de degrés de l'atteinte pathologique des tissus hépatiques ont été rapportées dans les tableaux N°7 et N°8.

Les degrés d'inflammation, de fibrose et de stéatose ont été évalués et rapportés dans les 2 tableaux suivants :

Le deuxième groupe (EG2) montre les degrés les plus élevés d'inflammation, de fibrose et de stéatose. Suivie par le troisième groupe (EG3) par le même tableau d'altération histologique, mais à un grade inférieur. Le premier groupe (EG1) présente les mêmes manifestations pathologiques mais à un degré réduit.

Les variations diffèrent d'une façon significative ($P < 0.01$, $P < 0.001$) des indices d'inflammation, de fibrose et de stéatose, entre tous les groupes (EG 1, EG 2, EG 3 et NEG).

Tableau 7 : Moyennes des indices d'inflammation, de fibrose et de stéatose chez les bovins en fonction des groupes (période d'exposition).

	Groupes de bovins				Total (n=40)	Sig
	NEG (n=10)	EG 1 (n=10)	EG 2 (n=10)	EG3 (n=10)		
Grade d'inflammation ♣	0.1±0.31	0.40±0.51	1.0±0.66	0.8±0.78	0.57±0.67	*
Grade de fibrose ♣	0.1±0.31	0.40±0.51	1.0±0.66	0.8±0.78	0.57±0.67	*
Grade de stéatose ♣	00	0.40±0.51	1.7±1.05	1.0±0.66	0.77±0.91	**

*Les lésions ont été estimées sur une échelle numérique de 0 à 4 : 0 pas de lésion, 1 : Lésion légèrement diffuse, 2 : Lésion diffuse intermédiaire, 3 : Lésion diffuse et 4 : Lésion très diffuse. (*P < 0,05, **P < 0,01).

Au niveau de l'influence du sexe, les femelles présentaient les degrés d'atteintes histologiques hépatiques les plus élevées par rapport aux mâles (Tab N°8).

Tableau 8 : Niveaux des lésions hépatiques chez les bovins en fonction des groupes et du sexe.

	Groupes de bovins								Total (n=40)	
	NEG		EG 1		EG 2		EG3		F (n=20)	M (n=20)
	F (n=5)	M (n=5)	F (n=5)	M (n=5)	F (n=5)	M (n=5)	F (n=5)	M (n=5)		
Gra de d'inflammation	2 ±0.44	0	2 ±0.44	1 .6±0.54	1 .4±0.54	0 .6±0.54	1 .2±0.83	0.4 ±0.54	0 .75±0.78	0 .40±0.50
Gra de de fibrose	0 .2±0.44	0	0 .2±0.44	1 .6±0.54	1 .4±0.54	0 .6±0.54	1 .2±0.83	0.4 ±0.54	0 .75±0.78	0 .40±0.50
Gra de de stéatose	0	0	0 .6±0.54	1 .2±0.44	2 .2±0.83	1 .2±0.83	1 .4±0.54	0.6 ±0.54	1 .05±0.99	0 .50±0.76

♣ Une échelle numérique de 0 à 4 a été utilisée pour évaluer les lésions : 0 : Pas de lésion, 1 : Lésion légèrement diffuse, 2 : Lésion diffuse intermédiaire, 3 : Lésion diffuse et 4 : Lésion très diffuse. *Signification de l'interaction groupe X sexe (Degré d'inflammation = 0,05, Degré de fibrose = 0,05, Degré de stéatose = 0,492).

Stress oxydatif biochimique

L'évaluation de ce stress oxydatif a été réalisée sur le parenchyme hépatique et non pas sur le sang des animaux.

3.1. Peroxydation lipidique (LPO)

La figure N°20 montre une diminution des niveaux de LPO dans tous les groupes de foie (GE1, GE2 et GE3) et particulièrement le troisième groupe (EG3) qui a présenté une variation significative du niveau de LPO ($p < 0,05$) avec la valeur la plus faible de $0,12 \pm 0,06$ nmol/mg de protéines (Tableau N°9).

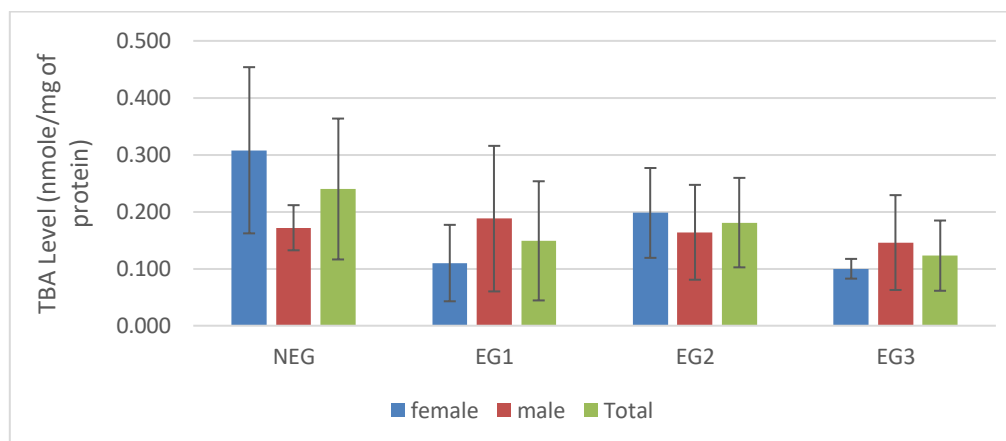


Figure 20 : Valeurs de LPO dans le foie des bovins exposés à des MCs dans le lac des Oiseaux. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm S.E. Le nombre de mesures réalisées dans chaque groupe a été de trois ($n=10$ /Groupe).

3.2. Evaluation du taux de glutathion GSH

Le foie des bovins exposés à l'eau du lac contenant les MCs a montré des fluctuations significatives des niveaux de GSH ($p < 0,001$; Figure N°21). La valeur la plus élevée a été signalée dans le deuxième groupe ($4,80 \pm 0,68$ nmol/mg de protéines), tandis que les foies du premier et du troisième groupe, tous deux exposés, ont montré une réduction de ces valeurs.

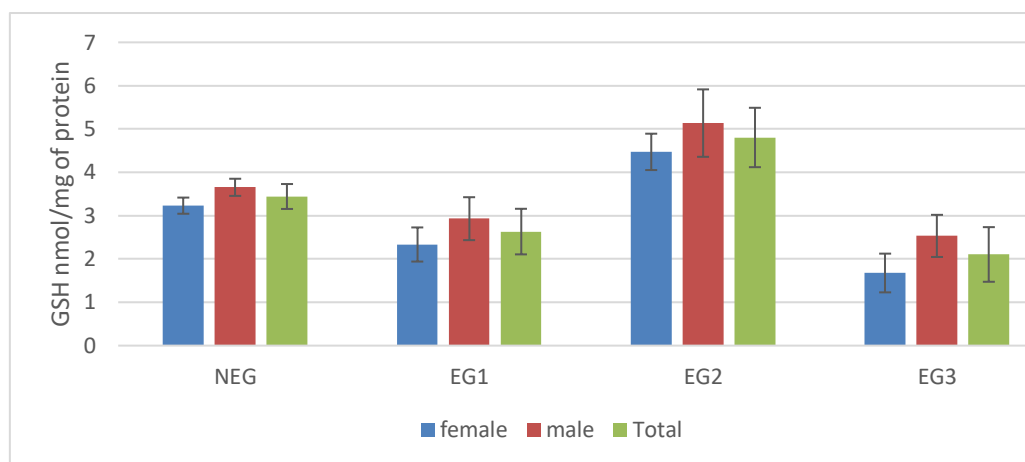


Figure 21 : Valeurs de GSH dans le foie des bovins exposés aux MCs dans le lac des Oiseaux. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm S.E. Le nombre de mesures effectuées dans chaque groupe a été de trois ($n=10$ /Groupe).

3.3. Enzymes antioxydantes

3.3.1. Dosage de l'activité du Glutathion-S-transférase (GST)

Le foie a montré une induction de l'enzyme de métabolisation GST d'une façon significative ($p < 0,001$; figure N°22). Le foie qui a présenté la plus forte augmentation ($18,27 \pm 4,34$ nmol/min/mg de protéines) est celui du premier groupe.

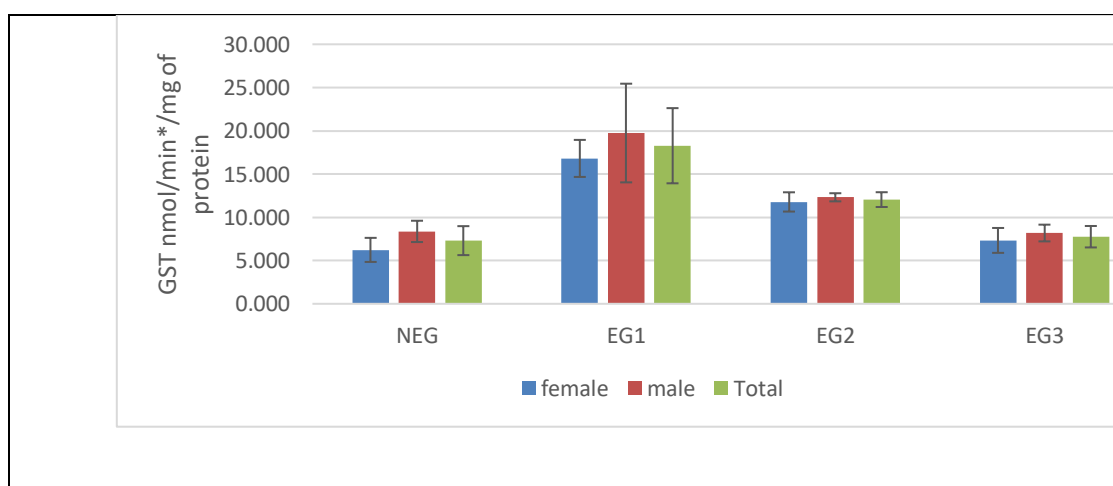


Figure 22 : Valeurs de GST dans le foie des bovins exposés aux MCs dans le lac des Oiseaux. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm S.E. Le nombre de mesures accomplies dans chaque groupe a été de trois ($n=10$ /Groupe).

3.3.2. Dosage de glutathion peroxidase (GPx)

Les bovins exposés à l'eau du lac contaminée par les MCs ont présenté une variation hautement significative des niveaux de GPx ($p < 0,001$; Figure N°23). Le foie a montré une réduction de la GPx d'une façon significative ($p < 0,01$) par rapport au groupe de contrôle avec les valeurs les plus modérées détectées dans le premier groupe exposé et qui sont de $21,87 \pm 7,22$ nmol GSH/mg de protéines.

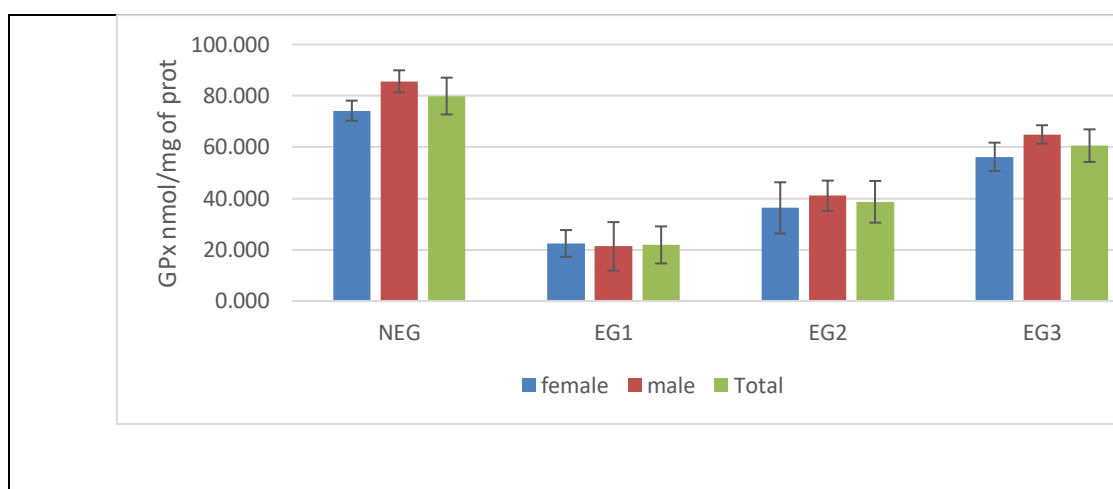


Figure 23 : Valeurs de GPx dans le foie des bovins exposés aux MCs dans le lac des Oiseaux. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm S.E. Le nombre de mesures réalisées dans chaque groupe a été de trois ($n=10$ /Groupe).

3.3.3. Dosage de la Catalase (CAT)

Les niveaux de valeurs de CAT dans le tissu hépatique ont présenté des différences hautement significatives ($p < 0,001$). Les niveaux de catalase étaient stables dans les deux premiers groupes EG1 et EG2 (Fig N°24), mais ces niveaux ont augmenté dans les derniers lots pour atteindre $38,30 \pm 5,72$ μ mol/min/mg de protéines ($p < 0,001$).

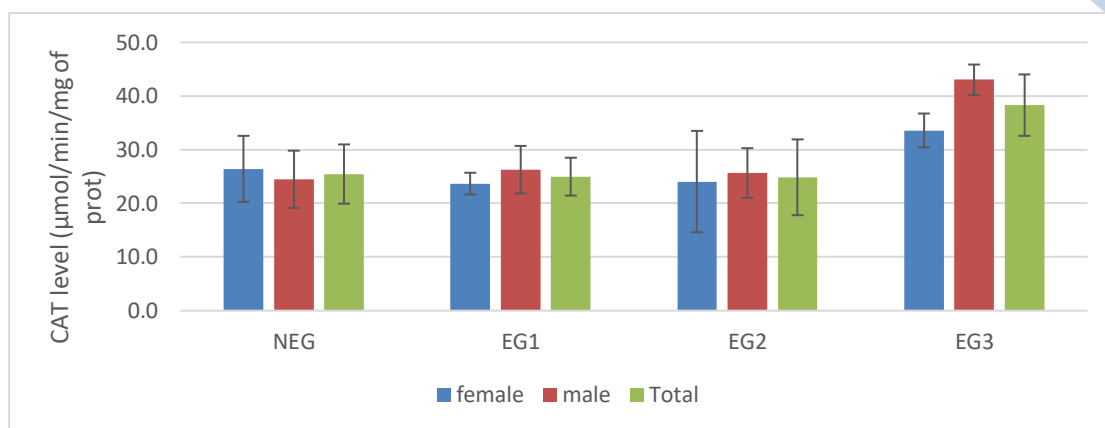


Figure 24 : Valeurs de CAT dans le foie des bovins exposés aux MCs dans le lac des Oiseaux. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm S.E. Le nombre de mesures effectuées dans chaque groupe a été de trois ($n=10$ /Groupe).

3.3.3.4. Dosage de la Superoxide dismutase (SOD)

La figure N°25 montre une variation des niveaux de SOD avec une augmentation dans tous les groupes de foie des bovins. Le foie du troisième groupe exposé a montré une forte activation de l'enzyme de défense ($6,07 \pm 0,69$ U de SOD/mg de protéines).

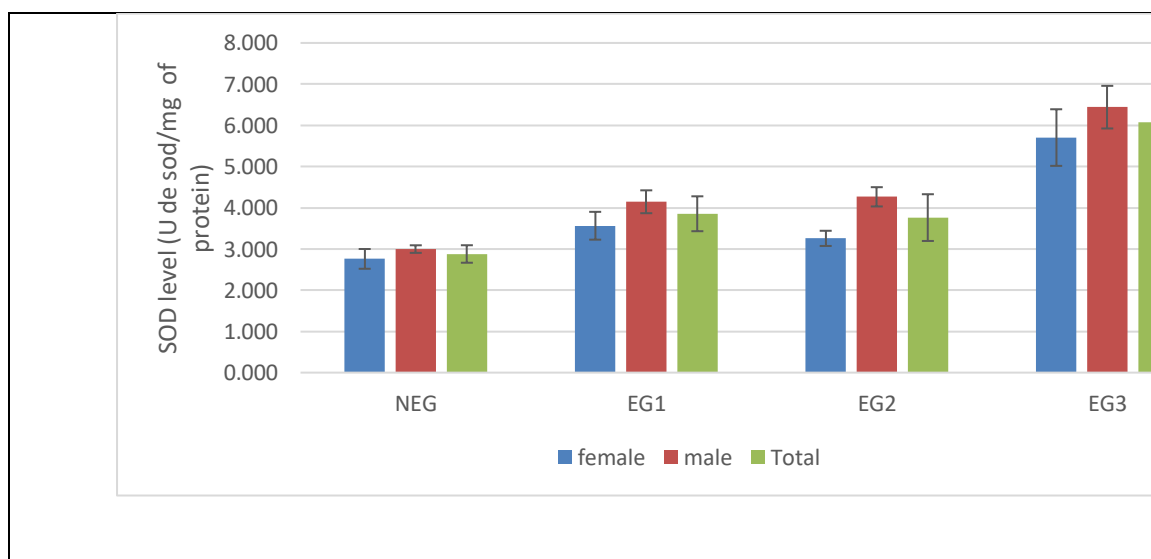


Figure 25 : Valeurs de SOD dans le foie des bovins exposés à des MCs dans le lac des Oiseaux. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm S.E. Le nombre de mesures effectuées dans chaque groupe a été de trois ($n=10$ /Groupe).

Le tableau N°9 résume les résultats des indices de stress oxydatif chez les bovins étudiés en fonction de leur exposition aux cyanotoxines.

Tableau 9 : Niveaux moyens des indices biochimiques de stress oxydatif chez les bovins en fonction des groupes

	Groupes de bovins				Total (n=40)	Sig
	NE G (n=10)	EG 1 (n=10)	EG 2 (n=10)	EG 3 (n=10)		
Glutathion	3.44 ±0.28a	2.63 ±0.52b	4.80 ±0.68c	2.10 ±0.63a	3.24 ±1.16	**
Glutathion -s-transférase	7.30 ±1.67a	18.2 7±4.34b	12.0 4±0.85c	7.76 ±1.24a	11.3 4±5.04	**
Glutathion peroxydase	79.8 7±7.17a	21.8 7±7.22b	38.6 6±8.13c	60.5 6±6.35d	50.2 4±23.27	**
Catalase	25.4 6±5.51a	24.9 4±3.52a	24.8 5±7.06a	38.3 0±5.72b	28.3 9±7.90	**
Superoxydase dismutase	2.87 ±0.21a	3.85 ±0.42b	3.76 ±0.56b	6.07 ±0.69c	4.14 ±1.28	**
Peroxydation lipidique	0.24 ±0.12b	0.14 ±0.10a,b	0.18 ±0.07a,b	0.12 ±0.06a	0.17 ±0.10	

(NS : Non significative, * Différence significative, ** Différence hautement significative, *** Différence très hautement significative).

Le tableau N°10 montre les résultats des indices de stress oxydatif chez les bovins étudiés en fonction du sexe dans chaque groupe.

Résultats

Habituellement, les concentrations des paramètres évalués du niveau de stress oxydatif sont plus élevées chez les femelles que chez les mâles, en particulier dans le groupe EG3. Les mâles du groupe EG2 présentent un niveau plus élevé de Glutathion-s-transférase et de Glutathion peroxydase. De même, dans le groupe EG1, les mâles ont plus de catalase et de peroxydation lipidique que les femelles. Pour ce dernier paramètre, les résultats sont plus élevés chez les mâles du groupe EG2 que chez les femelles.

Tableau 10 : Niveaux des indices biochimiques de stress oxydatif chez les bovins en fonction des groupes et du sexe

	Groupes de bovins								Total	
	NEG		EG 1		EG 2		EG 3		F (n=20)	M (n=20)
	n=5)	(n=5)	n=5)	(n=5)	n=5)	(n=5)	n=5)	n=5)		
Glutathion*	.6 5± 0. 19	.2 3± 0. 18	.9 3± 0. 49	.3 3± 0. 39	.1 3± 0. 77	.4 7± 0. 41	.5 3± 0. 48	.6 7± 0. 44	.56 ±1. 12	.92 ±1. 12
Glutathion -s-transférase*	.3 7± 1. 23	.2 3± 1. 39	.7 4± 5. 70	6. 80 ±2 .1 4	2. 31 ±0 .4 7	1. 77 ±1 .1 1	.1 8± 0. 96	.3 2± 1. 43	2,1 5± 5.5 2	0.5 3± 4.5 1
Glutathion peroxydase*	5. 58 ±4 .3 2	4. 16 ±3 .9 4	1. 31 ±9 .5 4	2. 44 ±5 .2 1	1. 03 ±5 .9 0	6. 29 ±9 .9 9	4. 91 ±3 .5 8	6. 21 ±5 .5 2	3.2 1± 25. 52	7.2 7± 21. 01
Catalase	4. 49 ±5 .3 1	6. 43 ±6 .1 4	6, 27 ±4 .4 2	3. 66 ±2 .0 2	5. 65 ±4 .6 2	4. 05 ±9 .4 4	3. 02 ±2 .8 3	3. 57 ±3 .1 5	9.8 6± 8.8 0	6.9 3± 6.8 0
Su peroxydase	.9 9±	.7 6±	.1 4±	.5 6±	.2 6±	.2 5±	.4 4±	.7 0±	.46 ±1. 31	.82 ±1. 21

Résultats

dismu tase *	0. 09	0. 23	0. 27	0. 33	0. 23	0. 18	0. 51	0. 68		
Pe roxyd ation lipidiq ue*	.1 7±	.3 0±	.1 8±	.1 1±	.1 6±	.1 9±	.1 4±	.1 0±	.16 ±0. 08	.17 ±0. 11

* Groupe X sexe: Interaction significative (Glutathione $p= 0.77$, Glutathione -s- transferase $p= 0.64$, Glutathione peroxidase $p=0.16$, Catalase $p=0.12$, Superoxydase dismutase $p= 0.14$, Lipid peroxidation $p= 0.05$).



Discussion

IV. Discussion

Les microcystines (MCs) peuvent affecter l'écosystème terrestre et aquatique et contaminer les sources d'eau et ainsi constituer une menace globale sur la santé des hommes, des animaux et de l'environnement. Cette contamination s'inscrit dans un sujet contestable, complexe et interconnecté où ces toxines représentent un risque zoonotique et sanitaire à l'interface homme-animal-environnement mettant en avance l'approche du 'One Health' pour la gestion de ces toxines (**De la Rocque et al., 2023**). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a fixé des limites de sécurité d'environ de 12 µg L⁻¹ et de 1 µg L⁻¹ de MC-LR pour des expositions à court terme et à long terme dans l'eau potable (**OMS, 2020**).

L'agence Américaine dédiée à la protection de l'environnement (US EPA) a défini la dose acceptable de MCs à 0,3 µg/L et celle de la cylindrospermopsine est fixée à 0,7 µg/L dans l'eau consommable pour les enfants de moins de six ans, car à cet âge, les sujets y sont plus sensibles. Les doses autorisées pour les enfants plus âgés et les adultes sont de 1,6 µg/L pour les MCs et de 3,0 µg/L pour les cylindrospermopsine (**US EPA, 2019**).

L'expansion mondiale des cyanobactéries durant ces temps modernes inquiète beaucoup les chercheurs aux quatre coins du monde et le nombre d'études menées est en constante évolution. Le nombre d'études sur la base de données 'Web of Science' dépasse les 40 000 publications entre 1900 et 2021 et il passe de 500 articles en 1990 à 3000 publications annuelles représentant l'intérêt croissant pour ces organismes (**Paerl et Otten, 2013 ; Huisman et al., 2018 ; Burford et al., 2019**).

La plupart des articles scientifiques traitant leur toxicité ont été publiés après 2000 (72 %), sur 869 écosystèmes d'eau douce de 66 pays, un nombre de 1118 identifications de cyanotoxines a été enregistré. Les MCs sont les plus identifiées à travers le monde (63 %), cela signifie un chiffre de 699 sur les 1118), suivies par la cylindrospermopsine avec une fréquence de 10 % et dont le genre le plus fréquemment retrouvé est *Microcystis spp.* En Amérique du Nord et centrale, on a enregistré les taux d'intoxication animale les plus élevés avec un taux de 39 % pour (**Svirčev et al., 2019**).

Cette expansion d'intérêt international et global est attribuée non seulement à leur importance écologique, à leur potentiel biotechnologique dans la production des biocarburants et des composés bioactifs, mais aussi, et particulièrement, aux préoccupations grandissantes concernant les efflorescences des cyanobactéries toxiques et leurs impacts négatifs sur la santé publique (humaine, animale) et environnementale. L'exposition aux MCs s'effectue par l'ingestion d'eau contaminée, d'aliments ou par l'inhalation de la toxine aérosolisée (**Massey et al., 2018 ; Breidenbach et al., 2022**).

En Algérie, des études traitant de ce thème reste relativement restreintes et limitées, la première observation a été documentée par **Nasri et al.**, en **2004** dans le Lac Oubeira (Wilaya d'El Tarf) et a mis l'accent sur les risques pour la santé humaine et animale et particulièrement la souche des *Microcystis spp.* Avec les quatre variantes des MCs (microcystine-LR avec une concentration moyenne de de 29,163 µg/L, microcystine-RR, microcystine-YR, et une autre variante qui a subi une déméthylation de la MC-LR 'D-MC-LR'). Cette eau a été réservée pour l'utilisation uniquement à l'irrigation agricole et à l'aquaculture. **Amrani** et son équipe en **2020**, suggère que ces utilisations pourrait engendrer un risque sanitaire potentiel

Pendant les mois d'automne de l'année 2004 et dans le barrage de Cheffia, des blooms sont survenus et une nouvelle espèce de *Microcystis sp* a été identifiée. Trois variantes de MCs ont été concédées : la MC-YR, la MC-LR et un stéréo-isomère 6Z-Adda de la MC-LR. Les concentrations de MCs dans l'eau brute de ce point d'eau potable variaient alors entre 50,8 et 28 886 ng L⁻¹, avec le niveau le plus élevé considérés en octobre (**Nasri et al., 2007**).

Peu de temps après, le lac Oubeira a attesté de grandes vagues d'efflorescences cyanobactériennes avec une concentration moyenne de 1.12 mg/g de MC-LR, ce qui a provoqué des ravages au sein de la faune aquatique avec la mort concomitante de 12 sujets de tortues d'eau douce (**Nasri et al., 2008**).

En 2010, Un bloom est survenu au même lac (lac Oubeira), avec une concentration ayant atteint 1.6 µg/l et révélant la présence de trois variantes de MCs : MC- LR, MC- YR, et MC- (H4) YR, avec la prédominance de *Microcystis* et *Oscillatoria*, classés comme deux genres potentiellement toxiques. Les concentrations de MCs variaient de 0,028 à 13,4 g

d'équivalent MC-LR/1 (Amrani et al., 2014). En 2015, Boussadia et al., ont rapporté la présence d'une diversité cyanobactérienne dans le même lac, cette diversité est dominée par *Aphanizomenon*, *Cylindrospermopsis*, *Oscillatoria*, et *Microcystis* montrant une concentration équivalente de MC-LR estimée entre 28,8 et 50,8 ng/L.

Une autre étude a mis en évidence la diversité MCs produites lors d'une prolifération de *Microcystis* dans le Lac des Oiseaux (Bouhaddada et al., 2016).

Le barrage de Mexa a montré des valeurs de MCs intracellulaires déterminées par le test immunologique ELISA aux alentours de $0,77 \mu\text{g } 10^{-1}$ au pour des prélèvements faits au mois de novembre 2007 (Ouarts et al., 2011). Dans le même barrage, l'équipe de Saoudi a décrit une densité moyenne supérieure à 500 000 cellules/ml de *Microcystis* (Saoudi et al., 2015). Dans le barrage d'Ain Zada, les concentrations de MCs atteignant $19,6 \mu\text{g/L}$ d'équivalent MC-LR dans l'eau brute (Saoudi et al., 2017) particulièrement avec l'efflorescence de *Planktothrix agardhii*. Dans la même année, le réservoir de Hammam Debagh a montré une dominance de *Microcystis* au sein de la communauté cyanobactérienne (Guellati et al., 2017).

Le barrage de Zeralda a été le théâtre d'une succession de blooms dominés par *Planktothrix agardhii*, *Microcystis wesenbergi* et *Chamaesiphon polymorphus* avec l'enregistrement d'une mortalité massive de poissons survenue en 2014 (Bidi-Akli et al., 2017). Dans le réservoir de Zit Emba, la *Microcystis* représente une moyenne de 43% de la population globale de cyanobactéries (Touati et al., 2019). Un autre point d'eau Algérien a illustré une mortalité massive de poissons associée à un bloom de *Planktothrix sp* au réservoir d'eau potable de Béni-Haroun (Benayache et al., 2022).

Une autre série d'efflorescences algales nuisibles a été enregistrée au niveau du barrage de Bougous et représentée essentiellement par *Microcystis aeruginosa*, *Microcystis novacekii*, *Chroocystis novacekii*, ...etc. La densité la plus élevée notée est estimée à 6,04 % revient au genre *Microcystis* par rapport à celle de l'ensemble des cyanobactéries. Sachant que ce point d'eau a été bâti pour gérer les problèmes de dégradation de la qualité organoleptique et sanitaire du barrage Mexa (Boutarfa et al., 2022).

Il faut cependant mentionner deux récentes études effectuées en Algérie sur le réservoir d'eau potable de Cheffia ayant révélé la présence de nombreux genres de cyanobactéries, notamment les *Microcystis* (*Aphanothece*, *Geitlerinema*, *Microcoleus*, *Lyngbya*, et *Pseudanabaena*) avec la prédominance de *Planktothrix agardhii* et des taux de proportion les plus élevés enregistrés en hiver (95,61 %). Ce taux va diminuer peu au printemps (94,80 %) et atteint en automne son taux le plus bas (80,29 %). L'isolement de l'espèce d'*Aphanothece* a montré un potentiel génétique pour la production de MCs, il a été également souligné l'existence de picocyanobactéries éventuellement toxiques (**Charifi et al., 2019 ; Benredjem et al., 2023**).

Une analyse exhaustive des travaux sus cités révèle que les genres répertoriés sont potentiellement toxiques et peuvent produire spécifiquement des hépatotoxines de type MC. Cela constitue une menace importante pour la sécurité de l'eau Algérienne en zones de loisirs et en distribution pour la consommation comme eau potable ou servant à des pratiques agricoles et d'élevage de poissons. Nos travaux constituent une suite logique à tous ces travaux ayant le souci d'évaluer les risques potentiels menaçant l'eau en quantité et en qualité.

Le lac des Oiseaux est une retenue d'eau douce permanent à faible profondeur, il représente une réserve naturelle pour les oiseaux migrateurs et pour des espèces botaniques rares dont la moindre pollution pourrait les affecter directement. Au cours des dix dernières années et spécifiquement depuis 2013, les investigations in situ sont effectuées périodiquement et révèlent des proliférations massives de *Microcystis spp.* Une analyse a été effectuée au mois de septembre de la même année et dont le but est de calculer les concentrations de MCs et leurs variations par l'utilisation du test d'inhibition de la sérine/thréonine phosphatase (PP2A) et la chromatographie liquide-spectrométrie de masse (CL-SM), respectivement et leurs résultats ont dévoilé la présence de *Microcystis spp.* avec 21 variantes dont 12 sont déjà décrits dans littérature : MC-RR, MC-LR, MC-FR, MC-WR, MC-YR, MC-LA, MC-(H4) YR, MC-HiLR, [Asp3]MCRAba, et [Glu(OCH₃)₆]MC-LR, et deux nouveaux congénères qui ont été découverts: [Asp3]MC-HarAba et [Glu(OCH₃)₆]MC-FR. La MC-RR représentant 43,4% de la population totale des MCsn suivis par la MC-LR (**Bouhaddada et al., 2016**).

Ce présent travail vise à décrire et à évaluer, in situ, les conséquences de la consommation quotidienne d'eau contaminée par les cyanotoxines de ce lac sur les bovins de race locale, élevés aux alentours du lac ou pâturant sur les parcelles voisines (Groupe exposé), en les comparant avec des bovins de la même race locale, élevés dans des conditions similaires mais consommant de l'eau non contaminée (Groupe non exposé) situés aux alentours du lac de Fetzara (Wilaya de Annaba). Le site Fetzara est considérée comme un site sain et non pollué par les cyanotoxines. Cela a pu se réaliser grâce à une batterie d'indicateurs à savoir ; une analyse d'indices sanguins et hépatiques variés. Nos résultats ont montré des perturbations des paramètres sanguins, une anatomo-histo-hépatotoxicité et un déséquilibre du système redox hépatique.

Au niveau de notre site principal (lac des Oiseaux), six morphotypes de *Microcystis* ont été observés avec des variations remarquables dans la taille des cellules individuelles, la taille des colonies et la morphologie d'une façon générale. La teneur totale en MCs a été estimée à 0,062 mg d'équivalents MC-LR/g en bloom (**Bouhaddada et al., 2016**).

Les MCs sont transférés dans les chaînes alimentaires par différentes voies, elles peuvent être ingérées par le zooplancton comme un élément de nourriture et certains d'eux manifestent une résistance aux cyanotoxines, mais dans ce cas, ils les accumulent dans leurs organismes et le font transférer aux prédateurs. A un autre stade, les cyanotoxines peuvent s'accumuler dans les tissus des poissons ou des autres organismes aquatiques (moules, etc.), et particulièrement dans le foie, par la consommation directe ou indirecte en mangeant du zooplancton contaminé. Les oiseaux piscivores, les mammifères, les autres animaux et l'homme lui-même peuvent subir le même processus du transfert dans sa propre chaîne alimentaire (**Ibelings et al., 2007 ; Chen et al., 2009 ; Zhang et al., 2009 ; Papadimitriou et al., 2012 ; Gutiérrez-Praena et al., 2013 ; Jia et al., 2014**).

L'analyse des données fournies par les travaux antérieurs dans divers pays dans les continents différents montrent une bioaccumulation des MCs dans les espèces aquatiques comestibles et cela détermine une préoccupation mondiale (**Testai et al., 2016**) engendrant ainsi des problèmes réels de santé fréquemment liés à l'exposition chronique à des doses faibles de MCs et ciblant de nombreux organes vitaux (**Massey et al., 2018**).

Les travaux de **Díez-Quijada** et son équipe, en **2019**, se sont focalisées sur les concentrations du congénère MC-RR, mais l'étude de **Funari et Testai**, en **2008**, rapporte que la toxicité aiguë est 10 fois plus grande pour la MC-LR que pour MC-RR. Cela peut s'expliquer par la présence de deux arginines ce qui rend ce congénère polaire (plus hydrophile) que les autres variantes et cela nous conduit à un facteur important dans sa toxicocinétique (**Díez-Quijada et al., 2019**). La MC-RR gagne rapidement les tissus après l'absorption (**Xie et al., 2004**) et en présence de GST, elle se métabolise par le GSH, ce qui rend son élimination plus efficace (**Li et al., 2014 ; Li et al., 2018 ; Díez-Quijada et al., 2019**).

Dans la région agricole marocaine de Lalla Takerkoust, l'abreuvement des animaux de la ferme par l'eau polluée par les MCs et la bioaccumulation suite à l'irrigation des cultures fruitières par la même eau expose à un niveau de risque élevé pour les chevaux et la volaille avec des doses journalières estimées (DJE) à 19 à 14 fois les limites recommandées (2.3 et 3.1 $\mu\text{g MC-LR L}^{-1}$) respectivement. En ce qui concerne la bioaccumulation dans les plantes, dans la même région, la grenade présenterait le même degré de risque avec des DJE 22 à 53 fois plus élevés à la dose limite (0,04 $\mu\text{g MC-LR kg}^{-1}$) pour les adultes et les enfants, respectivement (**Redouane et al., 2023**).

Les travaux de **Brena** et ses collègues, en **2021**, ont décrit que les concentrations moyennes de MCs dans l'eau d'abreuvement du bétail ont atteint jusqu'à 3 700 $\mu\text{g/L}$. Cette eau provenait de ranchs du bassin subtropical d'Amérique du Sud où des vagues de blooms de *Microcystis spp* sont survenues et où la toxine a été détectée ce qui constitue un risque majeur d'exposition à l'empoisonnement. L'exploration plus profonde a montré que les animaux exposés présentaient des concentrations sériques de MCs allant jusqu'à 0,11 $\mu\text{g/L}$, mais sans altération significative de la fonction hépatique ni élévation notable des enzymes du foie.

Une autre situation alarmante, il s'agit d'un troupeau de bovins (53 vaches et 1 taureau) abreuvés de l'eau de la rivière (Ribeira de Oeiras-Portugal) contaminée par *Microcystis*. Il a été déploré que 20 vaches sont mortes en moins de 19 heures et cinq autres présentaient des symptômes cliniques de distension abdominale, de diarrhée hémorragique, de décubitus, d'ataxie, d'opisthotonus, de mouvements de pagaie, de mastication et d'écume

à la bouche. L'analyse autoptique a révélé une nécrose rénale et hépatique (**Menezes et al., 2019**).

Des mortalités d'animaux élevés près de deux barrages pollués et contaminés par d'intenses proliférations cyanobactériennes de *Microcystis spp*, dans les régions sud et centre-sud du parc national Kruger en Afrique du Sud ont été observées et signalées. L'évaluation lésionnelle macroscopique et microscopique sur les cadavres a montré des atteintes compatibles avec un diagnostic d'intoxication par les cyanobactéries. Le foie des zèbres présentait une congestion hépatique massive, plusieurs plages hémorragiques, une série de nécrose et des apoptoses cellulaires. Le gnou bleu présentait à son tour des congestions plus marquées au niveau des sinusoides hépatiques séparés et entourés souvent d'hépatocytes individuels dissociés ou de petits rameaux d'hépatocytes. Par contre, chez le rhinocéros blanc, la congestion hépatique était plus apparente et l'architecture du foie était largement perturbée en raison de la nécrose cellulaire massive et l'hémorragie envahissant toutes les zones parenchymateuses lobulaires (**Bengis et al., 2016**).

Plus de 100 mortalités de sujets de bovins élevés dans le Sud-Est du Suisse réparti sur 11 sites Alpains différents et infectés principalement par des cyanobactéries benthiques : *Oscillatoria limosa* et *Phormidium konstantinosum*. Les investigations histologiques signalent une hépatotoxicose aiguë constituant la cause principale de la mort des sujets contaminés (**Bengis et al., 2016**).

Les résultats de nos travaux sont similaires à ceux de retrouvés par **Manubolu** et son équipe, en **2014**, ayant effectué des prélèvements d'eau dans quatre endroits différents de la mer Baltique, sur une échelle temporelle de trois saisons différentes, dont l'été de l'année 2011 afin d'étudier les niveaux d'exposition aux cyanotoxines des troupeaux. Ces régions-là constituent le lieu de pâturage des bovins et les résultats d'analyses ont montré une absence de lésions hépatiques mesurables et similaires aux cas d'empoisonnement aux cyanotoxines. **Manubolu** et ses co-équipiers supposent que le facteur atténuant est la flore microbienne du rumen qui joue un rôle protecteur et une barrière naturelle aux effets néfastes des cyanotoxines. En effet, une dégradation des toxines a été évaluée suite à une exposition des bovins à de faibles concentrations de MCs : MC-RR 36% / NOD 35% / MC-RR 25% / MC-LR 8,9%, en 3 heures de temps.

En 2014, une étude a été publiée par **Svirčev** et son équipe, montrant la corrélation entre l'apparition dans les réservoirs d'eau potable de fleurs d'eau cyanobactériennes et l'incidence de treize cas de cancers sur une période de dix ans. L'incidence de onze cancers était distinctement plus culminante : Tumeurs malignes du cœur, cerveau, de la plèvre, du médiastin, des testicules, des ovaires, du foie, de l'estomac, du péritoine, du colon et du rectum. Des résultats significatifs et bien établis d'une autre étude de corrélation entre le risque de mortalité due à une maladie hépatique non alcoolique et les blooms des eaux douces (**Lee et al., 2017**) ont été publiés.

D'autres intoxications graves et des mortalités d'animaux ont été signalées également et semblent être étroitement liées aux MCs (**Mez et al., 1997 ; Wood et al., 2010 ; Dreher et al., 2019 ; Zhang et al., 2022**).

Ces phénomènes peuvent s'expliquer par la libération des MCs intracellulaires après la mort et la lyse des cellules cyanobactériennes dans les masses d'eau. Une fois qu'elles sont relarguées dans l'eau, elles persistent plusieurs mois à des concentrations variant de moins de $1 \mu\text{g L}^{-1}$ jusqu'au $29000 \mu\text{g L}^{-1}$ (**Ross et al., 2006 ; Zastepa et al., 2014 ; Massey et al., 2020 ; Pham et al., 2021**). Le transfert au système sol-plante de ces MCs se fait à travers les eaux d'irrigation contaminées et elles peuvent demeurer quelques jours dans les deux composantes, elles sont ensuite absorbées par les racines et transloquées et assemblées dans les parties comestibles des plantes. (**Machado et al., 2017 ; Redouane et al., 2019 ; Xiang et al., 2020 ; Liu et al., 2021**).

L'OMS a recommandé une limite journalière de $0,04 \mu\text{g}$ de MCs par kilogramme de poids corporel (**OMS, 2020**), car leur bioaccumulation pose des sérieux risques lors de la consommation de cultures contaminées. La contamination par les MCs des cultures agricoles se fait par l'approvisionnement d'eaux de surface contaminées auparavant par les cyanobactéries dans les eaux souterraines, ou par l'application de biofertilisants dans les pratiques agricoles, ces biofertilisants sont fabriqués à partir de la biomasse cyanobactérienne ou encore par la production des MCs sur place dans les sols agricoles et les eaux souterraines (**Chen et al., 2006 ; Xiang et al., 2020 ; Ye et al., 2021 ; Zhang et al., 2021 ; Mohamed et al., 2022**).

Stella et son équipe, en **2022** signalent l'importance d'une procédure adéquate de partage des données recueillies lors de l'inspection vétérinaire post mortem afin de relier et de tracer toutes les informations sur la chaîne alimentaire et un faire un retour aux éleveurs et agriculteurs d'une part et aux autorités étatiques et de surveillance d'autre part.

Le passage des MCs à travers la barrière intestinale a été amplement décrit chez l'homme (**Chen et al., 2009**) et chez les animaux (**Falconer et al., 1988 ; Dahlem et al., 1989 ; Ito et al., 1997 ; Bury et al., 1998 ; Fawell et al., 1999 ; Ito et al., 2000 ; Djediat et al., 2010 ; Trinchet et al., 2011**). Les polypeptides de transport d'anions organiques (OATPs) assurent leurs transports dans le foie des organismes exposés (**Hagenbuch et Meier, 2004 ; Lu et al., 2008 ; Fischer et al., 2010**).

Une fois la MC-LR est à l'intérieur des hépatocytes, elle provoque une inhibition des protéines phosphatases 1 (PP1) et 2A (PP2A), ce processus à son tour induit une hyperphosphorylation, ce qui entraîne une dégradation cellulaire variant d'une atteinte légère à une apoptose proprement dite et des dommages irréversibles de l'ADN (**Runnegar et al., 1995 ; Mattos et al., 2014 ; Zhou et al., 2015**). Le stress oxydatif s'installe suite à la formation métabolique d'espèces réactives de l'oxygène (**Weng et al., 2005 ; Ding et al., 2011**).

Les effets des MCs peuvent être liés au mode d'absorption, à la biotransformation et aux capacités de bioaccumulation par différents organes et également aux réponses dépendantes des doses ingérées, des voies de cheminement et du temps d'exposition (**Cazenave et al., 2006**).

Lors de l'abattage des bovins, l'inspection vétérinaire post mortem considère le foie comme un organe important, car ce dernier est un organe filtre du sang provenant du tube digestif. Il est considéré comme un organe majeur du métabolisme inhibe toute dissémination potentielle de microorganismes pathogènes. En plus de cela, il peut indiquer une vision globale de l'état sanitaire de la carcasse et il est également le principal abat destiné à la consommation (**Stella et al., 2022**).

En outre, il est important de signaler l'évaluation de la perte économique liée aux lésions du foie, car ce dernier est lié directement à la production laitière et bouchère et à la

reproduction, et par conséquent, toute atteinte hépatique ralentie ces dernières (**Khan et al., 2009 ; Brown et al., 2010 ; Schweizer et al., 2015 ; Montanholi et al., 2017**).

Le stress oxydant s'installe quand la balance de la production des espèces réactive de l'oxygène et les systèmes de défenses antioxydants est déséquilibrée ; il se produit suite à une exposition à des facteurs pro-oxydants et à une surproduction endogène d'agents pro-oxydants d'origine inflammatoire (**Favier, 1997**). Dans notre étude, il s'est généré suite à l'exposition in situ aux MCs et probablement accentué par un éventuel déficit nutritionnel en antioxydants car l'alimentation des bovins de race autochtone ne repose que sur le pâturage et aucune ou très peu de supplémentation est apportée. Il a été prouvé dans la littérature que les MCs induisaient des dommages oxydatifs chez les animaux in vitro et in vivo (**Bouaicha et Maatouk, 2004 ; Botha et al., 2004 ; Jos et al., 2005 ; Prieto et al., 2006 ; Weng et al., 2007**).

La production des radicaux libres provoque des lésions biochimiques au niveau des cellules qui se traduisent par des altérations protéiques, des cassures de l'ADN et parfois dans les cas de production massive une peroxydation lipidique la membrane cellulaire (acides gras polyinsaturés) avec perte de l'intégrité de ces membranes cellulaires. Certains produits de la peroxydation des lipides (LPO) peuvent réagir avec l'ADN et les protéines, tel que : Le malonyldialdéhyde (MDA), l'isoprostane et le 4-hydroxynonéanal (4-HNE) (**Marnett, 1999**).

Les MCs induisent un stress oxydant au niveau cellulaire par l'augmentation des LPOs induisant une hépatotoxicité (**Ding et al., 1998 ; Towner et al., 2002 ; Weng et al., 2007**).

Nous avons constaté dans nos travaux un déséquilibre oxydatif chez les trois groupes d'exposition (EG1, EG2, EG3).

En accord avec nos résultats par l'analyse des biomarqueurs du stress oxydatif, certaines études montrent que les activités des enzymes antioxydantes endogènes telles que la GPx et la CAT sont inhibés suite à l'exposition aux MCs (**Lone et al., 2017 ; Zaidi et al., 2021**). D'autres résultats ont signalé que l'expression et l'activité de la GST peut être supprimée suite aux expositions à la MC-LR (**Balsano et al., 2017**).

La glutathion peroxydase (GPx) contribue d'une façon significative dans la détoxification réductrice en jouant un rôle de catalyseur pour la réduction du peroxyde d'hydrogène, de l'hydroperoxyde organique et des peroxydes lipidiques en se faisant aider par le glutathion réduit. Une variation significative du GPx a été constatée dans le foie des bovins. Il est important à signaler que l'activité du GPx dépend également du niveau de glutathion réduit (GSH) et de l'apport alimentaire en sélénium qui est un élément impliqué directement dans la réaction catalysée par la GST. Le GSH est utilisé comme facteur de réduction pour la détoxification des hydroperoxydes par le GPx et cela conduit à l'indisponibilité du GSH ce qui pourrait engendrer une diminution de la valeur de la GPx. Ces faits sont en accord avec nos résultats au premier et au second groupe (EG1 et EG2) (**Bhagat et al., 2012**).

Zhang et son équipe, en **2023**, ont effectué une analyse exhaustive sur un ensemble de données provenant de 67 articles et travaux : Ils ont ainsi pu constater que les activités du malondialdéhyde (MDA) et de la peroxyde lipidique (LPO) présentaient toujours des augmentations quel que soient le niveau, la durée, les concentrations ou toutes les variables de l'exposition aux MC-LR. L'accroissement de ces derniers peut être considérée comme un indicateur de sensibilité à la toxicité des MC-LR chez les mammifères et les poissons.

Nous avons observé également une diminution des LPO chez les sujets exposés, ce qui peut s'expliquer par une régulation efficace des antioxydants et probablement des adaptations physiologiques et un métabolisme lipidique particulier ou alors une synchronisation des trois processus et il se pourrait qu'avec l'apparition des blooms du mois de juin, une production excessive de ROS. La LPO étant surconsommée pour les neutraliser va entraîner une réduction des concentrations disponibles de LPO, ou encore une diminution de la synthèse ou de la sécrétion de la LPO suite aux atteintes de cellules épithéliales responsables de la production de LPO. Il se pourrait que Les substrats de H₂O₂ et de la thiocyanate soient déviés vers d'autres voies métaboliques ou épuisés ce qui limite l'activité de la LPO dans ce cas. Les ROS peuvent directement agir en inactivant la LPO par la modification de sa structure protéique ou ses récepteurs (**Sordillo et Aitken, 2008 ; Keller et al., 2021**).

Lors de notre analyse, nous avons constaté une augmentation de l'activité des enzymes Superoxyde dismutase (SOD) et Catalase (CAT), ce qui peut être interprété par

une régulation efficace des antioxydants, un métabolisme lipidique particulier chez les bovins et des adaptations physiologiques. Nous pouvons donc dire que les bovins possèdent un métabolisme plus stable des lipides contrairement aux espèces monogastriques car ils utilisent principalement les acides gras volatils originaires de la fermentation ruminale, et cela contribue à la réduction de la quantité de lipides polyinsaturés sensibles à l'oxydation. Un autre point important est à évoquer est que les bovins de race locale développent souvent des mécanismes adaptatifs en raison de leur environnements difficiles.

En plus du stress oxydatif provoqué par les MCs, ces dernières induisent un accroissement des indices inflammatoires et c'est le cas des têtards *Lithobates catesbeianus* souffrant de lésions cérébrales et de déficiences fonctionnelles suite à l'exposition aux MCs (Zhang et al., 2023 ; Wang et al., 2023).

Nous avons noté par ailleurs une augmentation des enzymes hépatiques (ALT, AST, ALP, LDH) chez les sujets exposés aux MCs. Il est connu que ces MCs perturbent sérieusement l'équilibre de phosphorylation/déphosphorylation cellulaire, et provoquent le collapsus des microtubules par la destruction du cytosquelette pouvant aboutir à une apoptose des hépatocytes et la production de ROS. Ces atteintes indiquent la lyse cellulaire et la libération des enzymes hépatiques dans la circulation sanguine ce qui peut expliquer l'augmentation des concentrations de l'ALT et de l'AST (Li et al., 2004 ; Svirčev et al., 2019 ; Chen et al., 2024).

L'exposition chronique aux MCs provoque au niveau des hépatocytes, une inflammation, notée chez les sujets de EG2 et EG3 ; les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6), exacerbent la perméabilité membranaire et dans ce cas favorisent la libération enzymatique de l'ALT et de l'AST. Elle induit également une nécrose répétée et une régénération hépatocytaire, et cela explique le maintien de taux élevés de ces enzymes chez les bovins de EG1, EG2 et EG3 (Machado et al., 2017).

Un accroissement du taux de la Phosphatase Alcaline (ALP) chez le sujets de EG1, EG2 et EG3 a été constaté et vraisemblablement dû à une cholestase ou à une prolifération des cellules canaliculaires (hyperplasie ductulaire) corrélées avec La fibrose périportale, cette dernière obstrue les canaux biliaires et provoque l'augmentation de l'ALP et la stéatose par l'accumulation de lipides (Zhang et al., 2020 ; Newcomer, 2022 ; Zhang et al., 2022).

L'augmentation de la Lactate Déshydrogénase (LDH) chez les sujets de EG1, EG2 et EG3 a été observée et révèle une atteinte hépatique diffuse et une nécrose car cette enzyme cytoplasmique est libérée lors de toute lyse cellulaire hépatocytaire. Cette dernière est moins spécifique mais semble être reliée directement à la sévérité de la stéatose et de l'inflammation. La libération des ROS endommage les membranes cellulaires des hépatocytes et favorise ainsi la fuite de LDH (Li et al., 2009 ; Cao et al., 2024).

L'histopathologie est un biomarqueur très significatif et largement utilisée lorsque l'eau contient des polluants chroniques (MCs) ou sublétaux (Rašković et Poleksić, 2017).

La lecture des anomalies histo-cytologiques explique la corrélation entre l'inflammation notée chez les bovins de trois groupes d'exposition et la perturbation des indicateurs biochimiques sanguins car l'infiltration par les macrophages et les polynucléaires neutrophiles libèrent des médiateurs pro-apoptotiques (TNF- α) et aggravent la lyse hépatocytaire. La fibrose observée et calculée chez les sujets du GE2 et GE3 résulte de l'activation des cellules stellaires hépatiques par le TGF- β et conduit à une accumulation de collagène et une obstruction biliaire (Zhang et al., 2023 ; Cao et al., 2024).

La stéatose constatée chez le 2^{ème} et le 3^{ème} groupe d'exposition est expliquée par les effets inhibiteurs de β -oxydations mitochondriales causée par les MCs et induisent une accumulation lipidique. La stéatose à son tour induit une lipotoxicité (inflammation secondaire), une inflammation secondaire et perpétue le cycle des dommages (Zhang et al., 2020 ; Zhang et al., 2022).

Les femelles des groupes exposés révèlent des atteintes cellulaires et histologiques plus marquées que chez les mâles et ceci est valable aussi pour l'accroissement des indicateurs biochimiques sanguins et des paramètres du stress oxydatif. Cette sensibilité est liée à plusieurs facteurs, tel que l'état physiologique. Les femelles allaitantes mobilisent davantage de réserves lipidiques, accumulent davantage les triglycérides intra-hépatocytaires, exacerbe le stress hépatique et encourage le stockage des MCs. Les œstrogènes modulent aussi l'expression des enzymes hépatiques (CYP450) et élèvent l'absorption des cyanotoxines à travers un équilibre différentiel des transporteurs membranaires. Elles présentent également une activité glutathion peroxydase (GPx) plus

faible que chez les mâles, diminuant ainsi leur aptitude à neutraliser les métabolites générés par le stress oxydatif.

Les infiltrations lymphocytaire et macrophagique plus intenses chez les vaches et stimulées par les œstrogènes qui potentialisent la réponse pro-inflammatoire (IL-1 β , TNF- α) et accrue la régulation du TGF- β 1 et cela explique l'expression de la fibrose périportale de topographie plus étendue.

L'expression accrue de PPAR- γ (facteur pro-lipogénique) est observée chez les vaches favorisant par conséquent la stéatose (**Geier et al., 2007 ; Wu et al., 2015 ; Le Manach et al., 2016 ; Chen et al., 2016 ; Machado et al., 2017 ; Lin et al., 2024**).

L'objectif secondaire de notre étude se réfère aux aspects préventifs du One Health. L'analyse des données de l'état sanitaire du lac des Oiseaux (Site d'étude principal), nous conduit à considérer la prévention comme un paramètre irrécusable et alarmant de la région et particulièrement avec l'expansion des pratiques agricoles autour du lac, et de considérer la région comme zone vulnérable au changement climatique, car avec 1 à 2 °C de plus enregistrés au cours des 50 dernières années, des vagues de chaleur et des étés chauds dans Le Nord-Est Algérien ont été constatées (**Giorgi et Lionello, 2008 ; Laala, 2016 ; Tountou et Abul Quasem, 2018**).

Souvent, les trois formes courtes de l'arginine, de la tyrosine et de la leucine (R, Y et L) sont les plus dominantes dans les MCs au sein des étendues des eaux naturelles. Elles sont assez stables ce qui rends leur élimination par les procédés conventionnels difficiles. Leur présence dans l'eau de consommation représente un sérieux risque sanitaire et économique méritant plus d'explorations, d'interventions et de démarches à fin d'essayer de les atténuer et d'endiguer leurs périls (**Zamyadi et al., 2012 ; Zhao et al., 2015 ; Li et al., 2017 ; Igwaran et al., 2024**).



Conclusion générale et Recommandations

Conclusion générale et Recommandations

L'élaboration de lignes directrices générales régissant l'utilisation et la gestion des eaux au niveau des zones polluées par les MCs et mettre en place des outils naturels pour éliminer les toxines des eaux utilisées dans les pratiques agricoles relève actuellement de l'urgence. En effet, les MCs pourraient contaminer la chaîne alimentaire animale et humaine, ce qui implique la nécessité absolue d'effectuer des études approfondies sur leur accumulation potentielle chez le bétail et les volailles et également au sein des aliments qui en dérivent.

L'acquisition et l'usage des techniques modernes de biologie moléculaire permet d'élucider de nombreux aspects capitaux relatifs aux cyanobactéries, notamment en ce qui concerne leur diversité, leurs interactions avec leur environnement et les gènes codant pour la synthèse cellulaire des cyanotoxines. Les impacts toxicologiques, environnementaux et économiques des cyanotoxines plaident fortement en faveur de la nécessité de fournir des efforts continus et étendus pour surveiller la croissance des cyanobactéries et comprendre les mécanismes régulant la composition des espèces et la biosynthèse des cyanotoxines.

La prévention et la réduction des risques liés aux microcystines nécessitent une approche collaborative impliquant les gouvernements, les communautés, les scientifiques et les acteurs de l'industrie. Des mesures proactives de surveillance de la qualité de l'eau, de contrôle de la pollution par les nutriments et de sensibilisation peuvent réduire considérablement les risques pour la santé humaine et animale.

La présence massive d'algues nuisibles dans le monde entier menace la sécurité de l'approvisionnement en eau douce des zones rurales et urbaines, la qualité de l'eau et les organismes aquatiques. Elle menace également la viabilité financière des propriétés et la durabilité écologique de nombreux écosystèmes d'eau douce.

En perspective et défis, des mesures préventives se définissent en efficacité et en durabilité aussi bien pour l'homme que pour l'animal et l'environnement visant à atténuer les risques potentiels en relation avec les expositions aux microcystines en particulier et aux cyanobactéries d'une façon générale. Ces mesures doivent être prises en main ce qui

nécessite le recours à des stratagèmes de gestion, de surveillance proactive et de sensibilisation du public.

Un suivi rigoureux et une surveillance intégrée doivent être effectués par le biais de certaines mesures :

Le contrôle de la qualité des eaux ; en analysant régulièrement les surfaces de l'eau particulièrement pendant les saisons chaudes pour détecter les éventuelles efflorescences cyanobactériennes, dans les réserves et les retenues d'eau potable, les eaux de loisirs et les eaux destinées à l'irrigation des terres agricoles ou à l'abreuvement du bétail et ce, conformément aux recommandations des deux organismes internationaux faisant autorité ; l'OMS et de l'EPA.

L'utilisation de l'imagerie satellitaire pour la surveillance des sites et la détection de survenue et développement des efflorescences.

La consultation des indicateurs environnementaux, par le suivi dans les masses d'eau, des niveaux de nutriments (phosphore et azote ...), et l'identification des sources de pollution des retenues d'eau par les nutriments, telles que les rejets industriels, les eaux usées non traitées ou encore le ruissellement agricole.

L'analyse de la présence de cyanotoxines dans les aliments provenant de sites suspects d'être contaminés, comme c'est le cas des cultures irriguées par des eaux polluées et des produits de la pisciculture.

Aussi, la gestion et la prévention peuvent être assurées par :

La réduction de l'apport en nutriments dans les sites d'eau à haut et moyen risque par la faveur de pratiques agricoles adéquates, tel que l'utilisation de zones tampons ou la réduction aux maximum de l'emploi d'engrais. Les eaux pluviales peuvent être mieux gérées pour éviter le ruissellement, ou encore l'amélioration du traitement des eaux usées.

L'application de mesures de lutte en assurant l'aération ou l'installation de barrières physiques pour perturber la prolifération des cyanobactéries particulièrement dans les petites zones. L'application aussi des algicides de manière modérée et sélective. L'introduction également de contrôles biologiques (les brouteurs d'algues) ou encore l'emploi de pratiques de gestion durable des terres afin d'éviter le lessivage des nutriments et l'érosion des sols. Aussi, la végétation riveraine pourrait être favorisée pour filtrer les eaux de ruissellement.

Des mesures de protection de la santé humaine, animale et environnementale doivent être prises dans le cadre d'une collaboration multisectorielle par :

L'assurance de la salubrité de l'eau potable, en utilisant des techniques avancées par les usines de traitement des eaux, telles que l'oxydation par le traitement à l'ozone, l'adsorption sur charbon actif, les systèmes de filtration membranaire pour éliminer les cyanotoxines et éviter tout contact avec l'eau dont la provenance est inconnue ou douteuse.

La surveillance rigoureuse des points d'abreuvement et d'alimentation des animaux.

La sensibilisation des communautés d'agriculteurs et des éleveurs par l'information et l'orientation du public via des alertes et des notifications ou encore des panneaux d'avertissement.

La formation des prestataires de soins lors de l'apparition des symptômes témoignant de l'exposition aux cyanotoxines (nausées, diarrhées, etc...). et des protocoles pour le diagnostic et la gestion des cas d'intoxication chez les humains et les animaux.

En outre, des stratégies à long terme doivent être pensées par un certain nombre d'actions :

L'élaboration et l'application de réglementations strictes sur les pratiques agricoles et industrielles relatives aux émissions de nutriments.

L'application de plans d'action adaptés à chaque situation afin de gérer les risques de la façon la plus efficiente possible.

L'encouragement et l'investissement dans les domaines de la recherche transdisciplinaire et du développement dans le but de mieux comprendre la dynamique de la multiplication des cyanobactéries et de la détérioration des cyanotoxines. Ce développement de technologies rentables doit être bien pensé pour la détection et la suppression des cyanotoxines.

En ce qui concerne les effets du changement climatique et leur atténuation, il est largement connu et admis que les initiatives et différentes mesures dans ce sens se doivent d'être mondiales, nationales, locales et individuelles dans le but de réduire les effets néfastes du changement climatique passant essentiellement par une transition énergétique progressive des énergies fossiles vers les sources énergétiques renouvelables, une réduction significative des émissions de gaz à effet de serre et une restauration et protection des écosystèmes.

En effet, la réduction des émissions des gaz à effet de serre en adoptant une agriculture durable réduisant les déchets carbonés et azotés contribuera sans doute à réduire les températures et engendrera par conséquent moins d'efflorescences.

Pour ce qui est de la restauration et la préservation des écosystèmes, certains points se doivent d'être soulignés :

La reforestation et l'adoption de l'agroforesterie et de l'agroécologie.

La préoccupation des écosystèmes marins et le travail à la réduction des émissions du secteur maritime par l'emploi de technologies propres.

Le développement des systèmes d'irrigation en veillant au recyclage des eaux utilisées pour réduire la pression sur les ressources naturelles en eau d'une part et contrer l'éventuelle toxicité par les cyanotoxines d'autre part.

La coopération entre tous les organismes internationaux, nationaux et locaux à travers des accords et des conventions, ce qui mettra en synergie les différents efforts ayant un but commun.

Enfin, et pour parvenir à ces buts, un sérieux travail de sensibilisation notamment à l'endroit des générations futures sur cette question garantira sans doute un avenir meilleur pour l'homme sur cette planète.



Références bibliographiques

Références

1. Aberle KS, Hamann H, Drogemuller C, Distl O. Phylogenetic relationships of German heavy draught horse breeds inferred from mitochondrial DNA D-loop variation. *J. Anim. Breed. Genet.* 2007 ; 124: 94–100.
2. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods in Enzymology. Oxygen Radicals in Biological Systems.* Academic Press. 1984 ; 105: 121–6. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(84)05016-3).
3. Afssa. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. Évaluation des risques liés à la présence de cyanobactéries dans les eaux destinées et de leurs toxines à l'alimentation, à la baignade et autres activités récréatives. 2006 ; 231.
4. Amarouche Yala S, Benouadah A, El Ouahab Bentabet A, López García P. Morphological and phylogenetic diversity of thermophilic cyanobacteria in Algerian hot springs. *Extremophiles.* 2014 ; 18(6): 1035–47. <https://doi.org/10.1007/s00792-014-0680-7>.
5. Amrani A, Nasri H, Azzouz A, Kadi Y, Bouaïcha N. Variation in Cyanobacterial Hepatotoxin (Microcystin) Content of Water Samples and Two Species of Fishes Collected from a Shallow Lake in Algeria. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2014 ; 66(3): 379-89. <https://doi.org/10.1007/s00244-013-9993-2>.
6. Amrani A, Zaidi H, Boumendjel M, Nasri H. Cyanobacteries toxiques et leur impact sur la sante publique. *Environ Risque Sante.* 2020 ; 19: 320-26. <https://doi.org/10.1684/ers.2020.1470>.
7. Annadotter H, Cronberg G, Lawton L, Hansson HB, Gothe U, Skulberg O. An extensive outbreak of gastroenteritis associated with the toxic cyanobacterium *Planktothrix agardhii* (Oscillatoriales, Cyanophyceae) in Scania, south Sweden. In I. Chorus (Ed.), *Cyanotoxins: Occurrence, causes, consequences.* Springer-Verlag. 2001; 200–8.
8. Anses. Évaluation des risques liés aux cyanobactéries et leurs toxines dans les eaux douces. Édition scientifique. Rapport d'expertise collective. 2020 ; 47-54.

9. Aráoz R, Molgó J, Tandeau de Marsac N. Neurotoxic cyanobacterial toxins. *Toxicon*. 2010 ; 56 (5): 813–28. <http://doi.org/10.1016/j.toxicon.2009.07.036>.
10. Atailia A, Berrebbah H, Boucenna M, Alayat A, Amamra R, Grara N, et al. Biomarkers Responses of Land Snails *Helix aspersa* Exposed to Chronic Metal Pollution under Field and Laboratory Conditions. *Nat. Env. Poll. Tech*. 2016 ; 15(4): 1209-15.
11. Ayemele AG, Tilahun M, Lingling S, Elsaadawy SA, Guo Z, Zhao G, et al. Oxidative Stress in Dairy Cows: Insights into the Mechanistic Mode of Actions and Mitigating Strategies. *Antioxidants (Basel)*. 2021 ; 10(12):1918. <https://doi.org/10.3390/antiox10121918>.
12. Azevedo SMFO, Carmichael WW, Jochimsen EM, Rinehart KL, Lau S, Shaw GR, et al. Human intoxication by microcystins during renal dialysis treatment in Caruaru-Brazil. *Toxicology*. 2002 ; 181–182: 441–6. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(02\)00491-2](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(02)00491-2).
13. Backer LC, McNeel SV, Barber T, Kirkpatrick B, Williams C, Irvin M, et al. Recreational exposure to microcystins during algal blooms in two California lakes. *Toxicol*. 2010 ; 55: 909–21. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2009.07.006>.
14. Balsano E, Esterhuizen-Londt M, Hoque E, Lima SP. Responses of the antioxidative and biotransformation enzymes in the aquatic fungus *Mucor hiemalis* exposed to cyanotoxins. *Biotechnol Lett*. 2017 ; 39: 1201 - 9. <https://doi.org/10.1007/s10529-017-2348-8>.
15. Banker PD, Carmeli S, Hadas O, Teltsch B, Porat R, Sukenik A. Identification of cylindrospermopsin in *Aphanizomenon ovalisporum* (Cyanophyceae) isolated from lake Kinneret, Israel. *J. Phycol*. 1997 ; 33 (4):613-6. <https://doi.org/10.1111/j.0022-3646.1997.00613.x>.
16. Barsanti L, Gualtieri P. *Algae: Anatomy, biochemistry, and biotechnology*. CRC Press. 2014.
17. Bashir F, Bashir A, Bouaïcha N, Chen L, Codd GA, Neilan B, et al. Cyanotoxins, biosynthetic gene clusters, and factors modulating cyanotoxin biosynthesis. *World J Microbiol Biotechnol*. 2023 ; 39(9): 241. <https://doi.org/10.1007/s11274-023-03652-x>.
18. Beaulieu JJ, DelSontro T, Downing JA. Eutrophication will increase methane emissions from lakes and impoundments during the 21st century. *Nature Communications*. 2019 ; 10: 1375. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09100-5>.

19. Bechard A. Gone with the Wind: Declines in property values as harmful blooms are blown towards the shore. *J. Real Estate Finance Econ.* 2021 ; 62: 242 – 57. <https://doi.org/10.1007/s11146-020-09749-6>.
20. Beers RF, et Sizer IW. A spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. *J. Biol. Chem.* 1952 ;195 (1): 133–40.
21. Bell SG, et Cood GA. Detection, analysis and risk assessment of cyanobacterial toxins. In: Hester RE, Harri-son RM (eds.), *Agricultural chemicals and the environment*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK. 1996 ; 5: 109–22.
22. Benayache NY, Afri Mehennaoui FZ, Kherief Nacereddine S, Vo Quoc B, Hushchyna K, Nguyen Quang T, et al. Massive fish death associated with the toxic cyanobacterial *Planktothrix sp.* bloom in the Béni-Haroun Reservoir (Algeria). *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022 ; 29(53): 80849-59. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-21538-7>.
23. Bengis R, Govender D, Lane E, Myburgh J, Oberholster P, Buss P, et al., Eco-epidemiological and pathological features of wildlife mortality events related to cyanobacterial bio-intoxication in the Kruger National Park, South Africa. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 2016 ; 87(1): 1 - 9. <http://dx.doi.org/10.4102/jsava.v87i1.1391>.
24. Benredjem L, Berredjem H, Abdi A, Casero MC, Quesada A, Fosso B, et al. Morphological, molecular, and biochemical study of cyanobacteria from a eutrophic Algerian Reservoir (Cheffia). *Environ Sci Pollut Res Int.* 2022 ; 29(19): 27624–35. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-17528-w>.
25. Benredjem L, Morais J, Hentschke GS, Abdi A, Berredjem H, Vasconcelos V. First Polyphasic Study of Cheffia Reservoir (Algeria) Cyanobacteria Isolates Reveals Toxic Picocyanobacteria Genotype. *Microorganisms.* 2023 ; 30(11): 2664. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11112664>.
26. Bhagat J, Ingole B, Sarkar A, Gunjekar M. Measurement of DNA damage in *P. sulcatus* as a biomarker of genotoxicity. *The Ecoscan: Special issue.* 2012 ; (1) : 219 - 23.
27. Bidi Akli S, Arab A, Samraoui B. Variation spatio-temporelle du zooplancton dans le barrage de la réserve de chasse de Zéralda (Algérie). *Rev Ecol. Terre Vie.* 2014 ; 69 : 214–24.
28. Bittencourt oliveira MC, Botânica DDe, Biociências IDE, São UDe, Paulo R, Bolch CJS. Genetic variability of brazilian strains of the *microcystis aeruginosa* complex (cyanobacteria / cyanophyceae) using the phycocyanin intergenic spacer and flanking

- regions (*cpc* ba) 1 The genetic and morphological variability among 15 Brazilian strains. *Journal of Phycology*. 2001 ; 37(5): 810–8. <https://doi.org/10.1046/j.1529-8817.2001.00102.x>.
29. Bižić M, Klintzsch T, Ionescu D, Hindiyeh MY, Guenthel M, Muro-Pastor AM, et al. Aquatic and terrestrial cyanobacteria produce methane. *Sci Adv*. 2020 ; 6(3) :eaax5343. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax5343>.
 30. Blaha L, Babica P, Maršalek B. Toxins produced in cyanobacterial water blooms–Toxicity and risks. *Interdiscip. Toxicol*. 2009 ; 2(2): 36. <https://doi.org/10.2478/v10102-009-0006-2>.
 31. Bláha L, Babica P, Maršálek B. Toxins produced in cyanobacterial water blooms - toxicity and risks. *Interdiscip Toxicol*. 2009 ; 2(2): 36-41. <https://doi.org/10.2478/v10102-009-0006-2>.
 32. Blankenship RE. How Cyanobacteria went green. *Science*. 2017 ; 355 (6332): 1372-3. <https://doi.org/10.1126/science.aam9365>.
 33. Bornet E, et Flahaut C. Révision des Nostocacées hétérocystées. *Ann. Sci. Bot. ser.* 1886-1888 ; 7. 3, 323-381, 4, 343-373, 5, 51-129, 7, 177-262.
 34. Botha N, van de Venter M, Downing TG, Shephard EG, Gehringer MM. The effect of intraperitoneally administered microcystin-LR on the gastrointestinal tract of Balb/c mice. *Toxicon*. 2004 ; 43(3): 251–4. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2003.11.026>.
 35. Bouaicha N, et Maatouk I. Microcystin-LR and nodularin induce intracellular glutathione alteration, reactive oxygen species production and lipid peroxidation in primary cultured rat hepatocytes. *Toxicol Lett*. 2004 ; 148(1–2): 53–63. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2003.12.005>.
 36. Boubekeur FZ, Setbel S, Atoussi S, Bara M, Bouaguel L, Houhamdi I, et al. Biodiversity and phenological status of the waterbirds of the Lac des Oiseaux (Northeast of Algeria). *Ukr. J. Ecol*. 2020 ; 10(5): 69 - 75. https://doi.org/10.15421/2020_208.
 37. Bouhaddada R, Nelieu S, Nasri H, Delarue G, Bouaïcha N. High diversity of microcystins in a *Microcystis* bloom from an Algerian lake. *Environ. Pollut*. 2016 ; 216 : 836-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2016.06.055>.
 38. Boumezbeur A, Ameer N, Bakaria F. La Réserve Naturelle du Lac des Oiseaux, Wilaya d'El Tarf. Direction générale des forêts. Ministère de l'agriculture et du développement rural Algérie. 2003 ; 1-6. <https://rsis.ramsar.org/ris/975>.

39. Boussadia MI, Sehli N, Bousbia A, Ouzrout R, Bensouilah M. The effect of environmental factors on cyanobacteria abundance in Oubeira lake (Northeast Algeria). *Res. J. Fish. Hydrobiol.* 2015 ; 10(14): 157–68.
40. Boutarfaa K, Saoudia A, Bouflighaa K, Bensouilaha M. Biomonitoring through determination of cyanobacterial genera and assessment of toxicity risks in fresh water: case of Bougous reservoir (Eastern Algeria). *Desalination and Water Treat.* 2022 ; 278: 72–81. <https://doi.org/10.5004/dwt.2022.29077>.
41. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantization of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* 1976 ; 72 (1-2): 248–54. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(76\)90527-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(76)90527-3).
42. Breidenbach JD, French BW, Gordon TT, Kleinhenz AL, Khalaf FK, Willey JC, et al. Microcystin-LR aerosol induces inflammatory responses in healthy human primary airway epithelium. *Environ Int.* 2022 ; 169:107531. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107531>.
43. Brena BM, Font E, Pirez Schirmer M, Badagian N, Cardozo E, Perez Parada A, et al. Microcystin ELISA in water and animal serum for an integrated environmental monitoring strategy. *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 2021 ; 103(8): 1711 - 23. <https://doi.org/10.1080/03067319.2021.1881073>.
44. Briand J, Jacquet S, Bernard C, Humbert J. Health hazards for terrestrial vertebrates from toxic cyanobacteria in surface water ecosystems. *Veterinary Research.* 2003 ; 34(4): 361-77. <https://doi.org/10.1051/vetres:2003019>.
45. Bricelj VM, Connell L, Konoki K, Macquarrie SP, Scheuer T, Catterall WA et al. Sodium channel mutation leading to saxitoxin resistance in clams increases risk of PSP. *Nature.* 2005 ; 434 (7034): 763-7.
46. Brinson MM, Malvárez AI. Temperate freshwater wetlands: types, status, and threats. *Environ. Conserv.* 2002 ; 29(2): 115-33. <https://doi.org/10.1017/S0376892902000085>.
47. Brown A, Foss A, Miller MA, Gibson Q. Detection of cyanotoxins (microcystins/nodularins) in livers from estuarine and coastal bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) from Northeast Florida. *Harmful Algae.* 2018 ; 76: 22 - 34. <https://doi.org/10.1016/j.hal.2018.04.011>.

48. Brown TR, et Lawrence TE. Association of liver abnormalities with carcass grading performance and value. *J Anim Sci.* 2010 ; 88(12): 4037-43. <https://doi.org/10.2527/jas.2010-3219>.
49. Bryant DA. Phycoerythrocyanin and Phycoerythrin: Properties and Occurrence in Cyanobacteria. *J. Gen. Microbiol.* 1982 ; 128 (4): 835-44. <https://doi.org/0.1099/00221287-128-4-835>.
50. Bukowska A, Kalińs T, Koper M, Kostrzewska szlakowska I. Predicting blooms of toxic cyanobacteria in eutrophic lakes with diverse cyanobacterial communities. *Scientific Reports.* 2017 ; 7(8342): 1–12.
51. Burford MA, Carey CC, Hamilton DP, Huisman J, Paerl HW, Wood S A, et al. Perspective: Advancing the research agenda for improving understanding of cyanobacteria in a future of global change. *Harmful Algae.* 2019 ; 91: 101601. <https://doi.org/10.1016/j.hal.2019.101601>.
52. Bury NR, Newlands AD, Eddy FB, Codd GA. In vivo and in vitro intestinal transport of 3H-microcystin-LR, a cyanobacterial toxin, in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquat. Toxicol.* 1998 ; 42: 139-48. [https://doi.org/10.1016/S0166-445X\(98\)00041](https://doi.org/10.1016/S0166-445X(98)00041).
53. Byerly GR, Lowe LS, Walsh MM. Stromatolites from 3300–3500 Myr Swaziland Supergroup, Barbeton Mountain Land, South Africa. *Nature.* 1986 ; 319: 489–91.
54. Cadel-Six S, Peyraud Thomas C, Brient L, de Marsac NT, Rippka R, Méjean A. Different Genotypes of Anatoxin-Producing Cyanobacteria Coexist in the Tarn River, France. *Appl Environ Microbiol.* 2007 ; 73. <https://doi.org/10.1128/AEM.01225-07>.
55. Cao CJ, Zheng BH, Zhang JL, Huang MS, Chen ZL. Systematic investigation into winter and spring algal blooms in Daning River of three Gorges reservoir. *Environ. Sci.* 2009 ; 30 (12): 3471e3480.
56. Cao L, Shao N, Du J, Zhu H, Gao J, Li Q, et al. Involvement of reactive oxygen species (ROS) in the hepatopancreatic cytotoxicity, oxidative stress, and apoptosis induced by microcystin-LR in *Eriocheir sinensis*. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2024 ; 276: 109801. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2023.109801>.
57. Cardellina JH, Marner FJ, Moore RE. Seaweed dermatitis: structure of lyngbyatoxin A. *Science.* 1979. 204: 193–5.

58. Cardona T, Sánchez Baracaldo P, Rutherford AW, Larkum AW. Early Archean origin of Photosystem II. *Geobiology*. 2019 ; 17(2): 127-50. <https://doi.org/10.1111/gbi.12322>.
59. Carmichael WW, Azevedo SMFO, An JS, Molica RJR, Jochimsen EM, Lau S, et al. Human fatalities from Cyanobacteria: chemical and biological evidence for cyanotoxins. *Environ Health Perspect*. 2001 ; 109(7): 663-8. <https://doi.org/10.1289/ehp.01109663>.
60. Carmichael WW, Eans WR, Yin QQ, Bell P, Moczydlowsky E. Evidence for paralytic shellfish poisons in the freshwater cyanobacterium *Lyngbya wollei* (Farlow ex Gomont) comb.nov. *Appl Environ Microbiol*. 1997 ; 63(8): 3104-10. <https://doi.org/10.1128/aem.63.8.3104-3110.1997>.
61. Carmichael WW, et Boyer GL. Health impacts from cyanobacteria harmful algae blooms: Implications for the North American Great Lakes. *Harmful Algae*. 2016 ; 54: 194–212. <https://doi.org/10.1016/j.hal.2016.02.002>.
62. Carmichael WW, Mahmood NA, Hyde EG. Natural toxins from Cyanobacteria (blue-green algae) In marine toxins: origin, structure and molecular pharmacology. Sherwood hall and Gary Strichagtz. Eds: acs symposium, series 418, American chemical society. Washington. 1990 ; 87-106.
63. Carmichael WW, Yu MI, He ZR., He JW, Yu JL. Occurrence of the toxic cyanobacterium (blue-green alga) *Microcystis aeruginosa* in Central China, *Arch. Hydrobiol*. 1988 ; 114: 21-30.
64. Carmichael WW. Cyanobacteria secondary metabolites: the cyanotoxins. *J Appl Bacteriol*. 1992 ; 72 (6): 445 – 59. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1992.tb01858.x>.
65. Carmichael WW. Health effects of toxin-producing cyanobacteria: the CyanoHABs. *Human and Ecological Risk Assessment*. 2001 ; 7 (5): 1393-407. <https://doi.org/10.1080/20018091095087>.
66. Carmichael WW. The Cyanotoxins. *Advances in Botanical Research*. 1997 ; 27: 211-56. [https://doi.org/10.1016/S0065-2296\(08\)60282-7](https://doi.org/10.1016/S0065-2296(08)60282-7).
67. Casamayor EO, Schäfer H, Bañeras L, Pedrós Alió C, Muyzer G. Identification of and spatio-temporal differences between microbial assemblages from two neighboring sulfurous lakes: Comparison by microscopy and denaturing gradient gel electrophoresis.

- Appl. Environ. Microbiol.* 2000 ; 66(2): 499–508. <https://doi.org/10.1128/AEM.66.2.499-508.2000>.
68. Castenholz RW, Wilmotte A, Herdman M, Rippka R, Waterbury JB, Iteman I, et al. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology: Volume One: *The iv Archaea and the Deeply Branching and Phototrophic Bacteria*. Boone, D.R., Castenholz, R.W. and Garrity, G.M. (eds), Springer, New York, 2001: 473-599.
69. Castenholz RW. Motility and taxes In: The biology of cyanobacteria. (Eds) N. G. Carr & B. A. Whitton publisher, University of California Press, Berkeley et Los Angeles. 1982 ; 413-39.
70. Castro D, Vera D, Lagos N, García C, Vásquez M. The effect of temperature on growth and production of paralytic shellfish poisoning toxins by the cyanobacterium *Cylindrospermopsis raciborskii* C10. *Toxicon.* 2004 ; 44 (5): 483–9. <http://doi.org/10.1016/j.toxicon.2004.06.005>.
71. Catherine A, Bernard C, Spoo L, Bruno M. Mycrocistins and Nodularins. In: Meriluoto J, Spoo L, Cood GA. (Eds.), Handbook of cyanobacterial monitoring and cyanotoxin analysis, First Edit. John Wiley & Sons, Ltd. 2017 ; 1: 107–26. <https://doi.org/10.1002/9781119068761>.
72. Cazenave J, Bistoni MA, Pesce SF, Wunderlin DA. Differential detoxification and antioxidant response in diverse organs of *Corydoras paleatus* experimentally exposed to microcystin-RR. *Aquat. Toxicol.* 2006 ; 76: 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.08.011>.
73. Cestèle S, et Catterall WA. Molecular mechanisms of neurotoxin action on voltagegated sodium channels. *Biochimie.* 2000 ; 82: 883–92.
74. Charifi S, Merad T, Guellati FZ, Touati H, Bensouilah M. Dynamic of Filamentous Cyanobacteria in the Dam Ain Zada (North of Algeria). *J. Ecol. Eng.* 2019 ; 20 (5): 97–110 <https://doi.org/10.12911/22998993/105335>.
75. Chen J, Xie P, Li L, Xu J. First identification of the hepatotoxic microcystins in the serum of a chronically exposed human population together with indication of hepatocellular damage. *Toxicol. Sci.* 2009 ; 108(1): 81-9. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp009>.

76. Chen L, Chen J, Zhang X, Xie P. A review of reproductive toxicity of microcystins. *Journal of Hazardous Materials*. 2016 ; 301: 381-99. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.08.041>.
77. Chen L, Giesy JP, Adamovsky O, Svirčev Z, Meriluoto J, Codd GA, et al. Challenges of using blooms of *Microcystis* spp in animal feeds: A comprehensive review of nutritional, toxicological and microbial health evaluation. *Sci. Total Environ*. 2021 ; 764: 142319. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142319>.
78. Chen L, Zhao C, Dionysiou DD, O'Shea KE. TiO₂ photocatalytic degradation and detoxification of cylindrospermopsin. *J. Photochem. Photobiol. A Chem*. 2015 ; 307–308:115-22. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2015.03.013>.
79. Chen W, Song L, Gan N, Li L. Sorption, degradation and mobility of microcystins in Chinese agriculture soils: risk assessment for groundwater protection. *Environ Pollut*. 2006 ; 144: 752–8. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2006.02.023>.
80. Chen X, Liu W, Liao Y, Xiang X, Yang Y, Tian L, et al. Serum Microcystin-LR Levels Linked with Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Matched Case-Control Study in China. *Environ. Health*. 2024 ; 2 (7): 453-64. <https://doi.org/10.1021/envhealth.3c00212>.
81. Cheng B, Xia R, Zhang Y, Yang Z, Hu S, Guo F, et al. Characterization and causes analysis for algae blooms in large river system. *Sustain. Cities Soc*. 2019 ; 51: 101707. <https://doi.org/10.1016/j.scs.2019.101707>.
82. Chernoff N, Hunter ES, Hall LL, Rosen MB, Brownie CF, Malarkey D, et al. Lack of teratogenicity of microcystin-LR in the mouse and toad. *J. Appl. Toxicol*. 2002 ; 22 (1):13–7. <https://doi.org/10.1002/jat.800>.
83. Cheung MY, Liang S, Lee J. Toxin-producing cyanobacteria in freshwater: A review of the problems, impact on drinking water safety, and efforts for protecting public health. *J. Microbiol*. 2013 ; 51(1): 1–10. <https://doi.org/10.1007/s12275-013-2549-3>.
84. Chirico N, Antonio DC, Pozzoli L, Marinov D, Malago A, Sanseverino I, et al. Cyanobacterial blooms in Lake Varese: Analysis and characterization over ten years of observations. *Water*. 2020 ; 12(3): 675. <https://doi.org/10.3390/w12030675>.
85. Chiswell RK, Shaw GR, Eaglesham G, Smith MJ, Norris RL, Seawright AA, et al. Stability of cylindrospermopsin, the toxin from the cyanobacterium *Cylindrospermopsis raciborskii*:

- Effect of pH, temperature, and sunlight on decomposition. *Environ Toxicol.* 1999 ; 14 (1): 155-61. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-7278\(199902\)](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-7278(199902)).
86. Chorus I, et Bartram J. Toxic Cyanobacteria in Water: A Guide to Their Public Health Consequences, Monitoring, and Management. WHO. 1st Eds. Imprint CRC Press. (Eds). London. 1999; 12- 23. <https://doi.org/10.1201/9781482295061>.
87. Chorus I, Falconer IR, Salas HJ, Bartram J. Health risks caused by freshwater cyanobacteria in recreational waters. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2000 ; 3(4): 323-47. <http://doi.org/10.1080/109374000436364>.
88. Chorus I. Cyanotoxins: occurrence, causes, consequences. Ed. Ingrid Chorus, Springer Publishing. 2001: 357.
89. Chorus I. et Mur L. Toxic Cyanobacteria in Water: a guide to their public health consequences, monitoring and management. Chorus I.& Bartram J. (eds). London, Spon, E.& F.N., 1999 ; 416.
90. Christensen VG, Khan E. Freshwater neurotoxins and concerns for human, animal, and ecosystem health: A review of anatoxin-a and saxitoxin. *Sci. Total Environ.* 2020 ; 736: 139515. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139515>.
91. Codd GA, Morrison LF, Metcalf JS. Cyanobacterial toxins: risk management for health protection. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005 ; 203(3): 264-72. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.02.016>.
92. Codd GA, Testai E, Funari E, Svirčev Z. Cyanobacteria, cyanotoxins, and human health. In: Water treatment for purification from cyanobacteria and cyanotoxins, Anastasia E. Hiskia, Theodoros M. Triantis, Maria G. Antoniou, Triantafyllos Kaludis, Dionysios D. Dionysios, Editors, John Wiley & Sons. 2020; 37–68.
93. Codd GA. Cyanobacterial toxin, the perception of water quality, and the prioritisation of eutrophication control. *Ecological Engineering.* 2000 ; 16: 51–60.
94. Cox PA, Banack SA, Murch SJ, Rasmussen U, Tien G, Bidigare RR, et al. Diverse taxa of cyanobacteria produce β -N methylamino-L-alanine, a neurotoxic amino acid. *PNAS.* 2005 ; 102(14): 5074-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.0501526102>.
95. Cox PA, Banack SA, Murch SJ. Biomagnification of cyano-bacterial neurotoxins and neurodegenerative disease among the Chamorro people of Guam. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2003 ; 100(23): 13380–3. <https://doi.org/10.1073/pnas.2235808100>.

96. Crosbie ND, Teubner K, Weisse T. Flow-cytometric mapping provides novel insights into the seasonal and vertical distributions of freshwater autotrophic picoplankton. *Aquat Microb Ecol.* 2003 ; 33: 53–66. <https://doi.org/10.3354/ame033053>.
97. Dahlem AM, Hassan AS, Swanson SP, Carmichael WW, Beasley VR. A model system for studying the bioavailability of intestinally administered microcystin-LR, a hepatotoxic peptide from the cyanobacterium *Microcystis aeruginosa*. *Pharmacol. Toxicol.* 1989 ; 64 :177-81. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1989.tb00625.x>.
98. Davis DA, Cox PA, Banack SA, Lecusay PD, Garamszegi SP, Hagan M, et al. L-serine reduces spinal cord pathology in a vervet model of preclinical ALS/MND. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2020 ; 79(4): 393–406. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlaa002>
99. Dawson RM. The toxicology of microcystins. *Toxicon.* 1998 ; 36: 953–62. [https://doi.org/10.1016/s0041-0101\(97\)00102-5](https://doi.org/10.1016/s0041-0101(97)00102-5).
100. Deeds JR, Landsberg JH, Etheridge SM, Pitcher GC, Longan SW. Non traditional vectors for paralytic shellfish poisoning. *Mar Drugs.* 2008 ; 6 (2): 308– 48. <https://doi.org/10.3390/md20080015>.
101. Delwiche CF, et Palmer JD. Origins of Algae and their Plastids. Bhattacharya, D. (ed), Springer Vienna, Vienna. 1997: 53-86.
102. Díez Quijada LM, Puerto M, Gutiérrez Praena D, Llana Ruiz Cabello M, Jos A, Cameán AM. Microcystin-RR: Occurrence, content in water and food and toxicological studies. A review. *Environ. Res.* 2019 ; 168: 467 - 89. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.07.019>.
103. Ding WX, Shen HM, Ong CN. Critical Role of Reactive Oxygen Species Formation in Microcystin-Induced Cytoskeleton Disruption in Primary Cultured Hepatocytes. *J. Toxicol. Environ. Health Part A.* 2011 ; 64 (6): 507–19. <https://doi.org/10.1080/152873901753215966>.
104. Ding WX, Shen HM, Zhu HG, Ong CN. Studies on oxidative damage induced by cyanobacteria extract in primary cultured rat hepatocytes. *Environ Res.* 1998 ; 78(1): 12-8. <https://doi.org/10.1006/enrs.1998.3843>.
105. Dittmann E, Fewer DP, Neilan BA. Cyanobacterial toxins: Biosynthetic routes and evolutionary roots. *FEMS Microbiol Rev.* 2013 ; 37(1): 23–43. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2012.12000.x>.

106. Djediat C, Malecot M, de Luze A, Bernard C, Puiseux-Dao S, Edery M. Localization of microcystin-LR in medaka fish tissues after cyanotoxin gavage. *Toxicon*. 2010 ; 55 (2-3): 531–5. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2009.10.005>.
107. Dokulil MTK, Teubner A, Jagsch U, Nickus R, Adrian D, Straile, et al. The impact of climate change on lakes in central Europe. In George, D. G. (ed.), *The Impact of Climate Change on European Lakes*, Aquatic Ecology Series. 2010; J. Huisman, ed., Springer, New York: 387–410. https://doi.org/10.1007/978-90-481-2945-4_20.
108. Dorioz JM, Quetin P, Lazzarotto JA, Bosse JP, Moille JP. Bilan du phosphore dans un bassin versant du lac Léman : Conséquences pour la détermination de l'origine des flux exportés. *Revue des sciences de l'eau*. 2004 ; 329–54. <https://doi.org/10.7202/705537ar>.
109. Draper HH, et Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Meth. Enzymol*. 1990 ; 186: 241-431. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)86135-I](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)86135-I).
110. Dreher TW, Collart LP, Mueller RS, Halsey KH, Bildfell RJ, Schreder P, et al. *Anabaena/Dolichospermum* as the source of lethal microcystin levels responsible for a large cattle toxicosis event. *Toxicon X*. 2019 ; 1, 100003. <https://doi.org/10.1016/j.toxcx.2018.100003>.
111. Drobac BD, Tokodi N, Marinović Z, Lujčić J, Dulić T, Simić SB, et al. Cyanobacteria, cyanotoxins, and their histopathological effects on fish tissues in Fehervarcsurgo reservoir, Hungary. *Environ. Monit. Assess*. 2021 ; 193(9): 1–14. <https://doi.org/10.1007/s10661-021-09324-3>.
112. Duan Y, Zeng S, Lu Z, Dan X, Mo Z, Xing Y, et al. Responses of lipid metabolism and lipidomics in the hepatopancreas of Pacific white shrimp *Litopenaeus vannamei* to microcystin-LR exposure. *Sci Total Environ*. 2022 ; 820: 153245. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153245>.
113. Durand L. Les herbicides et leur mélange : comment affectent-ils la photosynthèse de *microcystis aeruginosa*? Thèse de Doctorat. Montréal, Université du Québec à Montréal, 2009 ; 169 -95.
114. Duy TN, Lam PKS, Shaw GR, Connell DW. Toxicology and risk assessment of freshwater cyanobacterial (blue-green algal) toxins in water. *Rev. Environ. Contam. T*. 2000 ; 163: 113-86. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-6429-1_3.

115. El Shehawy R, Gorokhova E, Fernáandez Piñas F, Del Campo FF. Global warming and hepatotoxin production by cyanobacteria: What can we learn from experiments? *Water Res.* 2012 ; 46: 1420–9. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2011.11.021>.
116. Ettoumi A, El Khalloufi F, El Ghazali I, Oudra B, Amrani A, Nasri H, et al. Bioaccumulation of cyanobacterial toxins in aquatic organisms and its consequences for public health. In: *Zooplankton and Phytoplankton*. Eds Nova Science Publishers, Inc: New York, NY, USA. 2011; 1-34.
117. Falconer IR. An overview of problems caused by toxic Blue-Green Algae (Cyanobacteria) in drinking and recreational water. *Environ. Toxicol. Water Qual.* 1999 ; 14: 5–12.
118. Falkowski PG, Scholes RJ, Boyle E, Canadell J, Canfield D, Elser JJ, et al. The Global Carbon Cycle: A Test of Our Knowledge of Earth as a System. *Science.* 2000 ; 290(5490): 291–6. doi: 10.1126/science.290.5490.291.
119. Falque M. Évolution des méthodes de génotypage. In : Journée A.S.F. « Génétique d'association et Amélioration des plantes : Évolution des outils de génotypage et de phénotypage à haut-débit. 2011 ; 1-16.
120. FAO. Animal genetic resource conservation by management, databanks and training. *Animal Production and Health Paper*. Rome. 1984 ; 44:1.
121. FAO. Caractérisation phénotypique des ressources génétiques animales. Directives FAO sur la production et la santé animaux. Rome. FAO, 2013 ; 11:151.
122. Fatima M, Ahmad I, Sayeed I, Athar M, Raisuddin S. Pollutant-induced overactivation of phagocytes is concomitantly associated with peroxidative damage in fish tissues. *Aquat. Toxicol.* 2000 ; 49 : 243–50. [https://doi.org/10.1016/S0166-445X\(99\)00086-7](https://doi.org/10.1016/S0166-445X(99)00086-7).
123. Faure P, et Lafond JL. Measurement of plasma sulfhydryl and carbonyl groups as a possible indicator of protein oxidation. In: Favier AE, Cadet J, Kalyanaraman B, Fontecave M, Pierre JL. (eds). *Analysis of Free Radicals in Biological Systems*. Switzerland: Birkhäuser Verlag Basel. 1995: 237-48. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-9074-8_17.
124. Favier A. Le stress oxydant : intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problème posés par le choix d'un marqueur. *Ann Biol Clin.* 1997 ; 55 : 9-16.
125. Fawell JK, Mitchell RE, Everett DJ, Hill RE. The toxicity of cyanobacterial toxins in the mouse: I. Microcystin–LR. *Hum. Exp. Toxicol.* 1999 ; 18 (3): 162–67. <https://doi.org/10.1177/096032719901800305>.

126. Ferreira FMB, Soler JMF, Fidalgo ML, Fernández Vila P. PSP toxins from *Aphanizomenon flos-aquae* (Cyanobacteria) collected in the Crestuma- Lever reservoir (Douro River, Northern Portugal). *Toxicon*. 2001 ; 39 (6): 757–61. [http://doi.org/10.1016/s0041-0101\(00\)00114-8](http://doi.org/10.1016/s0041-0101(00)00114-8).
127. Fischer A, Hoeger S, Stemmer K, Feurstein D, Knobloch D, Nussler A. The role of organic anion transporting polypeptides (OATPs/SLCOs) in the toxicity of different microcystin congeners in vitro: A comparison of primary human hepatocytes and OATP-transfected HEK293 cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2010 ; 245: 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2010.02.006>.
128. Fladmark KE, Serres MH, Larsen NL, Yasumoto T, Aune T, Døskeland SO. Sensitive detection of apoptogenic toxins in suspension cultures of rat and salmon hepatocytes. *Toxicon*. 1998 ; 36: 1101–14.
129. Floh'é L, et Günzler WA. Assay of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol.* 1984 ; 105: 114–20. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(84\)05015-1](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05015-1).
130. Fujiki H, Suganuma M, Suguri H, Yoshizawa S, Takagi K, Nakayasu M, et al. New tumor promoters from marine natural products. In *Marine Toxins: origin, structure and molecular pharmacology*. Hall S.& Strichartz G.(eds).Washington D.C., American Chemical Society. 1990 ; 232-40.
131. Funari E, et Testai E. Human health risk assessment related to cyanotoxins exposure. *Crit Rev Toxicol.* 2008 ; 38(2): 97–125. <https://doi.org/10.1080/10408440701749454>.
132. Geier A, Wagner M, Dietrich CG, Trauner M. Principles of hepatic organic anion transporter regulation during cholestasis, inflammation and liver regeneration, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research.* 2007 ; 1773(3): 283-308. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2006.04.014>.
133. Ger KA, Hansson LA, Lürling M. Understanding cyanobacteriazoo plankton interactions in a more eutrophic world. *Freshwater Biology.* 2014 ; 59(9): 1783–98. <https://doi.org/10.1111/fwb.12393>.
134. Giorgi F, et Lionello P. Recent Climate Change in the Mediterranean Region: Observed Trends and Future Projections. *Clim. Dyn.* 2008 ; 63(2-3): 90-104. <https://doi.org/10.1016/j.gloplacha.2007.09.005>.

135. Gomont M. Monographie des Oscillatorie'es (Nostocace'es homocyste'es). *Ann. Sci. Nat. Bot. Ser.* 1892 ; 7 (16) : 91–264.
136. Góth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range". *International Journal of Clinical Chemistry.* 1991 ; 196 (2–3): 143–51. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(91\)90067-m](https://doi.org/10.1016/0009-8981(91)90067-m).
137. Gramling C. Toxic algae may be culprit in mysterious dinosaur deaths. *Science.* 2017 ; 357 (6354): 857. <https://doi.org/10.1126/science.357.6354.857-a>.
138. Greuter W, Barrie FR, Burdet HM, Chaloner WG, Demoulin V, Hawksworth DL, et al. International Code of Botanical Nomenclature (Tokyo Code). Königstein, Koeltz Scientific Books. McNeill J. (eds). 1994 ; 388.
139. Griffiths DJ, et Saker ML. The Palm Island mystery disease 20 years on: A review of research on the cyanotoxin cylindrospermopsin. *Environ. Toxicol.: An International Journal.* 2003 ; 18(2): 78–93. <https://doi.org/10.1002/tox.10103>.
140. Grossman AR, Bhaya D, He Q. Tracking the light environment by cyanobacteria and the dynamic nature of light harvesting. *J Biol Chem.* 2001 ; 276: 11449-52.
141. Guellati FZ, Touati H, Tambosco K, Quiblier C, Humbert JF, Bensouilah M. Unusual cohabitation and competition between *Planktothrix rubescens* and *Microcystis sp.* (cyanobacteria) in a subtropical reservoir (HammamDebagh) located in Algeria. *PloS One.* 2017 ; 12 (8): 0183540. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183540>.
142. Gutiérrez Praena D, Jos Á, Pichardo S, Moreno IM, Cameán AM. Presence and bioaccumulation of microcystins and cylindrospermopsin in food and the effectiveness of some cooking techniques at decreasing their concentrations: A review. *Food Chem. Toxicol.* 2013 ; 53: 139 - 52. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.10.062>.
143. Guzman Guillen R, Puerto M, Gutierrez Praena D, Prieto AI, Pichardo S, Jos A, et al. Potential use of chemoprotectants against the toxic effects of cyanotoxins: A review. *Toxins.* 2017 ; 9(6): 175. <https://doi.org/10.3390/toxins9060175>.
144. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Gluthation-S-transferases: the first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J. Biol. Chem.* 1974 ; 249: 7130–9. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)42083-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)42083-8).

145. Hagenbuch B, et Meier PJ. The superfamily of organic anion transporting polypeptides. *Biochim. Biophys. Acta.* 2004 ; 1609 (1): 1–18. [https://doi.org/10.1016/s0005-2736\(02\)00633-8](https://doi.org/10.1016/s0005-2736(02)00633-8).
146. Han BN, Liang TT, Keen LJ, Fan TT, Zhang XD, Xu L, et al. Two marine cyanobacterial aplysiatoxins polyketides, neo-debromoaplysiatoxin A and B, with K⁺ channel inhibition activity. *Organic Letters.* 2018 ; 20: 578–81. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03672>.
147. Harada KI, Ohtani I, Iwamoto K, Suzuki M, Watanabe MF, Watanabe M, et al. Isolation of cylindrospermopsin from a cyanobacterium *Umezakia natans* and its screening method. *Toxicon.* 1994 ; 32: 73–84.
148. Hartmann JF, Gunthel M, Klintzsch T, Kirillin G, Grossart HP, Keppler F, et al. High Spatio-Temporal Dynamics of Methane Production and Emission in Oxidic Surface Water. *Environ. Sci. Technol.* 2020 ; 54 (3) : 1451–63. <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b03182>.
149. Hassel WHRV, Andjelkovic M, Durieu B, Marroquin VA, Masquelier J, Huybrechts B, et al. A Summer of Cyanobacterial Blooms in Belgian Waterbodies: Microcystin Quantification and Molecular Characterizations. *Toxins (Basel).* 2022 ; 14(1):61. <https://doi.org/10.3390/toxins14010061>.
150. Hawkins PR, Runnegar MTC, Jackson ARB, Falconer IR. Severe hepatotoxicity caused by the tropical cyanobacterium (blue-green alga) *Cylindrospermopsis raciborskii* (Woloszynska) Seenaya and Subba Raju isolated from a domestic water supply, reservoir. *Appl. Environ. Microbiol.* 1985 ; 50 (5): 1292-5.
151. He XY, Hong H, Vergara K, Zhang P-E, Kirstetter JJ, Gourley Y, et al. Development of a Coupled Hydrological-geotechnical Framework for Rainfall-induced Landslides Prediction. *J. Hydrol.* 2016 ; 543(B): 395-405. <https://doi.org/10.1016/j.jhydrol.2016.10.016>.
152. Henao E, Rzymiski P, Waters Ma N. A Review on the Study of Cyanotoxins in Paleolimnological Research: Current Knowledge and Future Needs. *Toxins.* 2020 ; 12 (1): 6.
153. Henriksen P, Carmichael WW, An J, Moestrup O. Detection of an anatoxin-a(s) anticholinesterase in natural blooms and cultures of cyanobacteria/bluegreen algae from

Danish lakes and in the stomach contents of poisoned birds. *Toxicon*. 1997 ; 35(6): 901-13. [https://doi.org/10.1016/s0041-0101\(96\)00190-0](https://doi.org/10.1016/s0041-0101(96)00190-0).

154. Herenda D, Chambers PG, Ettriqui A, Seneviratna P, Da Silva TJP. Guidelines for minimum postmortem inspection requirements of viscera for cattle, horses, sheep and goats, pigs and game: In: Manual on meat inspection for developing countries. FAO Animal Production and Health Paper. 1994. (0254-6019): 40-51. <https://openknowledge.fao.org/handle/20.500.14283/t0756e>.
155. Hilborn ED, et Beasley VR. One Health and Cyanobacteria in Freshwater Systems: Animal Illnesses and Deaths Are Sentinel Events for Human Health Risks. *Toxins*. 2015 ; 7: 1374-95. <https://doi.org/10.3390/toxins7041374>.
156. Hilborn ED, Roberts VA, Backer L, DeConno E, Egan JS, Hyde JB, et al. Algal bloom–associated disease outbreaks among users of freshwater lakes—United States, 2009–2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2014 ; 63(1): 11.
157. Hoffman L, Komárek J, Kaštovský J. System of cyanoprokaryotes (cyanobacteria) – state in 2004. –*Algological Studies*. 2005 ; 117: 95– 115. <https://doi.org/10.1127/1864-1318/2005/0117-009>.
158. Hould R. Methode de Fontana-Masson: In: Hould R (ed) Techniques d'histopathologie et de cytopathologie. Maloine, Paris. 1984 : 226. [https://do.org/10.1016/0304-3835\(88\)90084-5](https://do.org/10.1016/0304-3835(88)90084-5).
159. Huang YL, Huang GH, Liu DF, Zhu H, Sun W. Simulation-based inexact chance-constrained nonlinear programming for eutrophication management in the Xiangxi Bay of Three Gorges Reservoir. *J. Environ. Manage.* 2012 ; 108: 54 – 65. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2012.04.037>.
160. Huber CS. The crystal structure and absolute configuration of 2,9-diacetyl- 9-azabicyclo [4,2,1] non-2,3-ene. *Acta Crystol logica*. 1972 ; 238: 2577–82.
161. Huber V, Wagner C, Gerten D, Adrian R. To bloom or not to bloom: Contrasting responses of cyanobacteria to recent heat waves explained by critical thresholds of abiotic drivers. *Oecologia*. 2012 ; 169(1): 245–56. <https://doi.org/10.1007/s00442-011-2186-7>.

162. Huisman J, Codd GA, Paerl HW, Ibelings BW, Verspagen JM, Visser PM. Cyanobacterial blooms. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018; 16(8): 471-83. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0040-1>.
163. Humpage AR, et Falconer IR. Microcystin-LR and liver tumor promotion: Effects on cytokinesis, ploidy, and apoptosis in cultured hepatocytes. *Environ. Toxicol.* 1999 ; 14: 61-75.
164. Ibelings BW, et Chorus I. Accumulation of cyanobacterial toxins in freshwater "seafood" and its consequences for public health: A review. *Environ. Pollut.* 2007 ; 150(1): 177-92. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2007.04.012>.
165. Igwaran A, Kayode AJ, Moloantoa KM, Khetsha ZP, Onolame J, Unuofin. Cyanobacteria Harmful Algae Blooms: Causes, Impacts, and Risk Management. *Water Air Soil Pollut.* 2024 ; 235: 71. <https://doi.org/10.1007/s11270-023-06782-y>.
166. Ito E, Kondo F, Terao K, Harada K. Neoplastic nodular formation in mouse liver induced by repeated intraperitoneal injections of MCLR. *Toxicon.* 1997 ; 35 (9): 1453-7. [https://doi.org/10.1016/s0041-0101\(97\)00026-3](https://doi.org/10.1016/s0041-0101(97)00026-3).
167. Ito E, Nagai H. Bleeding from the small intestine caused by aplysiatoxin, the causative agent of the red alga *Gracilaria coronopifolia* poisoning. *Toxicon.* 2000; 38 (1): 123–32. [https://doi.org/10.1016/s0041-0101\(99\)00144-0](https://doi.org/10.1016/s0041-0101(99)00144-0).
168. Izaguirre G, Hwang CJ, Krasner SW, McGuire MJ. Geosmin and 2-Methylisoborneol from Cyanobacteria in Three Water Supply Systems. *Appl. Environ. Microbiol.* 1982 ; 43(3): 708-14.
169. Jacquet S, Kerimoglu O, Rimet F, Paolini G, Anneville O. Cyanobacterial bloom termination: The disappearance of *Planktothrix rubescens* from Lake Bourget (France) after restoration. *Freshwater Biology.* 2014 ; 59(12): 2472– 87. <https://doi.org/10.1111/fwb.12444>.
170. Janssen EML. Cyanobacterial peptides beyond microcystins—A review on co-occurrence, toxicity, and challenges for risk assessment. *Water Res.* 2019 ; 151: 488–99. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.12.048>.
171. Ji X, Verspagen JM, Van de Waal DB, Rost B, Huisman J. Phenotypic plasticity of carbon fixation stimulates cyanobacterial blooms at elevated CO₂. *Science Advances.* 2020 ; 6(8): eaax2926. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax2926>.

172. Jia Fong H, Ouddane B, Hwang JS, Dahms HU. In silico assessment of human health risks caused by cyanotoxins from cyanobacteria. *Biocell*. 2021 ; 45(1): 65. <https://doi.org/10.32604/biocell.2021.014154>.
173. Jia J, Luo W, Lu Y, Giesy JP. Bioaccumulation of microcystins in freshwater fishes: A review. *Environ. Toxicol. Chem.* 2014 ; 33(12): 2727-38. <https://doi.org/10.1002/etc.2738>.
174. Jimenez LDQ, Guzman Guillen R, Cătuțescu GM, Campos A, Vasconcelos V, Jos A, et al. new method for the simultaneous determination of cyanotoxins (Microcystins and Cylindrospermopsin) in mussels using SPE-UPLC-MS/MS. *Environ. Res.* 2020 ; 185: 109284. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109284>.
175. Johnk KD, Huisman JEF, Sharples J, Sommeijer B, Visser PM, Stroom JM, et al. Summer heatwaves promote blooms of harmful algae. *Glob. Chang. Biol.* 2008 ; 14(3): 495–512. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2486.2007.01510.x>.
176. Jos A, Pichardo S, Prieto AI, Repetto G, Vázquez CM, Morena I, et al. Toxic cyanobacterial cells containing microcystins induce oxidative stress in exposed tilapia fish (*Oreochromis* sp.) under laboratory conditions. *Aquat Toxicol.* 2005 ; 72: 261–71. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2005.01.003>.
177. Kao CY. Paralytic shellfish poisoning. In Falconer, I.R., *Algal toxins in seafood and drinking water*. San Diego, Academic Press. 1993 ; 75-86.
178. Kasan NA, Yusof SZM, Manan H, Khairul WM, Zakeri HA. Inhibitory effect of thiourea derivatives on the growth of blue-green algae. *J. Environ. Manage.* 2021 ; 294: 113008.
179. Kaya K, et Watanabe MM. Microcystin composition of an axenic clonal strain of *Microcystis viridis* and *Microcystis viridis*-containing waterblooms in Japanese freshwaters. *J. Appl. Phycol.* 1990 ; 2: 173–8. <https://doi.org/10.1007/BF00023379>.
180. Keller M, Manzocchi E, Rentsch D, Lugarà R, Giller K. Antioxidant and Inflammatory Gene Expression Profiles of Bovine Peripheral Blood Mononuclear Cells in Response to *Arthrospira platensis* before and after LPS Challenge. *Antioxidants (Basel)*. 2021 ; 10(5): 814. <https://doi.org/10.3390/antiox10050814>.

181. Khan MK, Sajid MS, Khan MN, Iqbal Z, Iqbal MU. Bovine fasciolosis: prevalence, effects of treatment on productivity and cost benefit analysis in five districts of Punjab, Pakistan. *Res Vet Sci.* 2009 ; 87(1): 70-5. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2008.12.013>.
182. Kim M, Lee J, Yang D, Park HY, Park W. Seasonal dynamics of the bacterial communities associated with cyanobacterial blooms in the Han River. *Environ Pollut.* 2020 ; 266(2): 115198. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115198>.
183. Kirilovsky D, et Kerfeld CA. The orange carotenoid protein: a blue-green light photoactive protein *Photochem. Photobiol. Sci.* 2013 ; 12(7): 1135-43. <https://doi.org/10.1039/c3pp25406b>.
184. Knoll AH. *Life on a Young Planet: The First Three Billion Years of Evolution on Earth.* Princeton, NJ, USA: Princeton University Press. 2003.
185. Komarek J. Cyanobacterial Taxonomy: Current Problems and Prospects for the Integration of Traditional and Molecular Approaches. *Algae.* 2006; 21(4): 349-75. <https://doi.org/10.4490/algae.2006.21.4.349>.
186. Komarek J. Modern taxonomic revision of planktic nostocacean cyanobacteria: a short review of genera. *Hydrobiologia.* 2010a ; 639(1): 231-43. <https://doi.org/10.1007/s10750-009-0030-4>.
187. Komárek J. Phenotypic and ecological diversity of freshwater coccoid cyanobacteria from maritime Antarctica and Islands of NW Weddell Sea. II. Jiří Komárek. *Czech Polar Reports*, 2014 ; 4(1): 17–39. <https://doi.org/10.5817/CPR2014-1-3>.
188. Komarek J. Recent changes (2008) in cyanobacteria taxonomy based on a combination of molecular background with phenotype and ecological consequences (genus and species concept). *Hydrobiologia.* 2010b ; 639(1): 245-59. <http://dx.doi.org/10.1007/s10750-009-0031-3>.
189. Konopka A, Bercot T, Nakatsu C. Bacteri- oplankton community diversity in a series of thermally strat- ified lakes. *Microb. Ecol.* 1999 ; 38: 126–35.
190. Konopka AE, Klemer AR, Walsby AE, Ibelings BW. Effects of macronutrients upon buoyancy regulation by metalimnetic *Oscillatoria agardhii* in Deming Lake, Minnesota. *J. Plankton Res.* 1993 ; 15(9): 1019–34. <https://doi.org/10.1093/plankt/15.9.1019>.
191. Kosten S, Huszar VLM, Bécares E, Costa LS, Donk E, Hansson LA, et al. Warmer climates boost cyanobacterial dominance in shallow lakes. *Global Change Biology.* 2012 ; 18(1): 118–26. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2486.2011.02488.x>.

192. Kubickova B, Babica P, Hilscherova K, Šindlerova L. Effects of cyanobacterial toxins on the human gastrointestinal tract and the mucosal innate immune system. *Environ. Sci. Eur.* 2019 ; 31(1): 1–27. <https://doi.org/10.1186/s12302-019-0212-2>.
193. Kudela R, Berdalet E, Urban E. Harmful algal blooms: A scientific summary for policy makers. IOC/ UNESCO, Paris (IOC/INF-1320). 2015.
194. Kulasooriya SA. Cyanobacteria : Pioneers of Planet Earth Ceylon. *Journal of Science.* 2011 ; 40 (2): 71-88. <https://doi.org/10.4038/cjsbs.v40i2.3925>.
195. Kumar A, Yang T, Sharma MP. Greenhouse gas measurement from Chinese freshwater bodies: A review. *Journal of Cleaner Production.* 2019 ; 233: 368-78. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2019.06.052>.
196. Kusumi T, Ooi T, Watanabe MM, Takahashi H, Kakisawa H. Cyanoviridin RR a toxin from the cyanobacterium (blue-green alga) *Microcystis viridis*. *Tetrahedron Lett.* 1987 ; 28: 4695–8.
197. Laala A. Variabilité Temporelle Des Températures Annuelles Et Saisonnières Dans l'Est Algérie. *Eur. Sci. J.* 2016 ; 12(14): 1857-7881. <https://doi.org/10.19044/esj.2016.v12n14p45>.
198. Labine M, Gong Y, Minuk GY. Long-Term, Low-Dose Exposure to Microcystin-LR Does not Cause or Increase the Severity of Liver Disease in Rodents. *Ann Hepatol.* 2017 ; 16(6): 959-65. <https://doi: 10.5604/01.3001.0010.5288>.
199. Lad A, Breidenbach JD, Su RC, Murray J, Kuang R, Mascarenhas A, et al. As we drink and breathe: Adverse health effects of microcystins and other harmful algal bloom toxins in the liver, gut, lungs and beyond. *Life.* 2022 ; 12(3): 418. <https://doi.org/10.3390/life12030418>.
200. Lago J, Rodríguez LP, Blanco L, Vieites JM, Cabado AG. Tetrodotoxin, an Extremely Potent Marine Neurotoxin: Distribution, Toxicity, Origin and Therapeutical Uses. *Mar Drugs.* 2015 ; 13(10): 6384-406. <https://doi.org/10.3390/md13106384>.
201. Lahti K. Cyanobacterial hepatotoxins and drinking water supplies-aspect of monitoring and potential health risks. In: Monographs of boreal environment research, 4. Finnish Environment Institute, Finland. 1997.

202. Lapage SP, Sneath PHA, Lessel EF, Skerman VBD, Seeliger HPR, Clark WA. International Code of Nomenclature of Bacteria (1990 revision). Washington D.C., American Society for Microbiology. 1992 ; 199.
203. Le Manach S, Khenfech N, Huet H, Qiao Q, Duval C, Marie A, et al. Gender-Specific Toxicological Effects of Chronic Exposure to Pure Microcystin-LR or Complex Microcystis aeruginosa Extracts on Adult Medaka Fish. *Environ Sci Technol.* 2016 ; 50 (15): 8324-34. <https://doi.org/10.1021/acs.est.6b01903>.
204. Lee J, Lee S, Jiang X. Cyanobacterial toxins in freshwater and food: important sources of exposure to humans. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 2017 ; 8: 281 - 304. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-030216-030116>.
205. Leflaive J, et Ten Hage L. Algal and cyanobacterial secondary metabolites in freshwaters: a comparison of allelopathic compounds and toxins. *Freshw. Biol.* 2007 ; 52: 199-214.
206. Lévesque D, Pinel-Alloul B, Hudon C, Giani A, Vinçon-Leite B, Ghadouani A. Impacts des cyanobactéries et des cyanotoxines sur les étangs d'épuration municipaux et les milieux aquatiques. *Revue de littérature et synthèse.* 2017 ; 7.
207. Li H, Xing P, Wu QL. The high resilience of the bacterioplankton community in the face of a catastrophic disturbance by a heavy Microcystis bloom. *FEMS Microbiology Ecology.* 2012 ; 82(1): 192–201. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2012.01417.x>.
208. Li J, Li R, Li J. Current research scenario for, microcystins biodegradation-a review on fundamental knowledge, application prospects and challenges. *Sci Total Environ.* 2017 ; 595(Suppl C): 615–32. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.03.285>.
209. Li L, et Xie P. Hepatic histopathological characteristics and antioxidant response of phytoplanktivorous silver carp intraperitoneally injected with extracted microcystins. *Biomed. Environ. Sci.* 2009 ; 22: 297–302.
210. Li RH, Carmichael WW, Brittain S, Eaglesham GK, Shaw GR, Liu YD, et al. First report of the cyanotoxins cylindrospermopsin and deoxycylindrospermopsin from *Raphidiopsis curvata* (cyanobacteria). *J. Phycol.* 2001 ; 37 (6): 1121-6. <https://doi.org/10.1046/j.1529-8817.2001.01075.x>.

211. Li SM, Liu JP, Song KS, Liang C, Gao J. Analysis of temporal and spatial variation characteristics and driving factors of blue alga blooms in Chaohu Lake based on Landsat images. *Resources and Environment in the Yangtze Basin*. 2019 ; 28: 205 – 13. <https://doi.org/10.3390/rs13030427>.
212. Li X, Liu B, Wang Y, Yang Y, Liang R, Peng F, et al. Hydrodynamic and environmental characteristics of a tributary bay influenced by backwater jacking and intrusions from a main reservoir. *Hydrol. Earth Syst. Sci.* 2020 ; 24(11): 5057 – 76. <https://doi.org/10.5194/hess-24-5057-2020>.
213. Li XY, Chung IK, Kim JI, Lee JA. Subchronic oral toxicity of microcystin in common carp (*Cyprinus carpio* L.) exposed to *Microcystis* under laboratory conditions. *Toxicol.* 2004 ; 44(8): 821-7. <https://doi.org/10.1016/j.toxicol.2004.06.010>. PMID: 15530963.
214. Lim MH, Tay HSM, Devotta DA, Mowe MA, Mitrovic SM. Risk management of cyanotoxins in Singapore. *J. Water Resour. Prot.* 2020 ; 12(6): 512 – 25. <https://doi.org/10.4236/jwarp.2020.126031>.
215. Lin W, Hu F, Liu F, Liao L, Ling L, Li L, et al. Microcystin-LR and polystyrene microplastics jointly lead to hepatic histopathological damage and antioxidant dysfunction in male zebrafish. *Environ Pollut.* 2024 ; 347 : 123789. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2024.123789>.
216. Liu BL, Li YW, Tu XY, Yu PF, Xiang L, Zhao HM, et al. Variant-specific adsorption, desorption, and dissipation of microcystin toxins in surface soil. *J Agric Food Chem.* 2021 ; 69: 11825–34. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c03918>.
217. Liu Y, Chen W, Li D, Shen Y, Liu Y, Song L. Analysis of paralytic shellfish toxins in Aphanizomenon DC-1 from Lake Dianchi, China. *Environ Toxicol.* 2006 ; 21 (3): 289–95.
218. Lobner D, Piana PM, Salous AK, Peoples RW. Beta-N-methylamino-L-alanine enhances neurotoxicity through multiple mechanisms. *Neurobiol Dis.* 2007 ; 25(2): 360-6. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.10.002>.
219. Lone Y, Bhide M, Koiri RK. Amelioratory effect of coenzyme Q10 on potential human carcinogen microcystin-LR induced toxicity in mice. *Food Chem Toxicol.* 2017 ; 102: 176 - 85. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.02.018>.

220. Lopez CB, Jewett EB, Dortch Q, Walton BT, Hudnell HK. Scientific assessment of freshwater harmful algal blooms. Interagency Working Group on Harmful Algal Blooms, Hypoxia, and Human Health of the Joint Subcommittee on Ocean Science and Technology. Washington, D.C., USA. 2008.
221. Ludolph A, Hugon J, Nunn PB, Roy DN, Spencer PS. Clinical and electro-physiological features of the primate motor system disease induced by BMAA neurotoxin in the Guam cycad plant. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1988 ; 69: 18.
222. Machado J, Azevedo J, Freitas M, Pinto E, Almeida A, Vasconcelos V, et al. Analysis of the use of microcystin-contaminated water in the growth and nutritional quality of the root-vegetable, *Daucus carota*. *Environ Sci Pollut Res*. 2017 ; 24 (1): 752–64. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7822-7>.
223. Machado J, Campos A, Vasconcelos V, Freitas M. Effects of microcystin-LR and cylindrospermopsin on plant-soil systems: A review of their relevance for agricultural plant quality and public health. *Environ. Res*. 2017 ; 153 : 191-204. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.09.015>.
224. MacKintosh C, Beattie K, Klumpp S, Schluter PJ, Codd GA. Cyanobacterial microcystin-{LR} is a potent and specific inhibitor of protein phosphatases 1 and 2A from both mammals and higher plants. *FEBS Lett*. 1990 ; 264(2): 187–92. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(90\)80245-e](https://doi.org/10.1016/0014-5793(90)80245-e).
225. Mahmood NA, et Carmichael WW. Anatoxin-a(s), an anticholinesterase from the cyanobacterium *Anabaena flos-aquae* NRC-525-17. *Toxicon*. 1987 ; 25 (11): 1221- 7. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(87\)90140-1](https://doi.org/10.1016/0041-0101(87)90140-1).
226. Mahmood NA, et Carmichael WW. Paralytic shellfish poisons produced by the freshwater cyanobacterium *Aphanizomenon flos-aquae* NH-5. *Toxicon*. 1986 ; 24 (2): 175-86. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(86\)90120-0](https://doi.org/10.1016/0041-0101(86)90120-0).
227. Malbrouck C, et Kestemont P. Effects of microcystins on fish. *Environ Toxicol Chem*. 2006 ; 25(1): 72-86. <https://doi.org/10.1897/05-029r.1>.
228. Manning SR, et Nobles DR. Impact of global warming on water toxicity: Cyanotoxins. *Current Opinion in Food Science*. 2017 ; 18: 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2017.09.013>.

229. Manubolu M, Eklund S, Dutta PC, Malmlöf K. Variable Exposure and Responses to Cyanotoxins in Cattle Grazing on Pastures in the Coastal Zone of the Baltic Sea: A field Study. *Int. J. Environ. Res.* 2019 ; 8(3): 733 - 40. <https://doi.org/10.22059/ijer.2014.767>.
230. Manubolu M, Madawala SR, Dutta PC, Malmlöf K. In vitro biodegradation of cyanotoxins in the rumen fluid of cattle. *BMC veterinary research.* 2014 ; 10(1): 1 - 7. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-10-110>.
231. Mao J, Jiang D, Dai H. Spatial temporal hydrodynamic and algal bloom modelling analysis of a reservoir tributary embayment. *J. Hydro-Environ. Res.* 2015 ; 9(2): 200–15. <https://doi.org/10.1016/j.jher.2014.09.005>.
232. Marampouti C, Buma AG, de Boer MK. Mediterranean alien harmful algal blooms: Origins and impacts. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2021 ; 28(4): 3837 – 51. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10383-1>.
233. Marklund S, et Marklund G. Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of Pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *Eur. J. Biochem.* 1974 ; 47: 469–74.
234. Marnett LJ. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutat. Res.* 1999 ; 424 (1–2): 83–95. [https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(99\)00010-X](https://doi.org/10.1016/S0027-5107(99)00010-X).
235. Massey IY, Wu P, Wei J, Luo J, Ding P, Wei H, et al. A mini-review on detection methods of microcystins. *Toxins.* 2020 ; 12: 1–32. <https://doi.org/10.3390/toxins12100641>.
236. Massey IY, Yang F, Ding Z, Yang S, Guo J, Tezi C, et al. Exposure routes and health effects of microcystins on animals and humans: a mini-review. *Toxicon.* 2018 ; 151: 156–62. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2018.07.010>.
237. Matsunaga S, Moore RE, Niemczura WP, Carmichael WW. Anatoxin-a(s) a potent anticholinesterase from *Anabaena flos-aquae*. *J. Am. Chem. Soc.* 1989 ; 111 (20): 8021-3.
238. McCarthy FMG, Riddick NL, Volik O, Danesh DC, Krueger AM. Algal palynomorphs as proxies of human impact on freshwater resources in the Great Lakes region. *Anthropocene.* 2018 ; 21: 16–31. <https://doi.org/10.1016/j.ancene.2017.11.004>.

239. McKay RML, Tuttle T, Reitz LA, Bullerjahn GS, Cody WR, McDowell AJ, et al. Early onset of a microcystin-producing cyanobacterial bloom in an agriculturally-influenced Great Lakes tributary. *J. Oceanol. Limnol.* 2018 ; 36(4): 1112–25. <https://doi.org/10.1007/s00343-018-7164-z>.
240. McNeill J, Barrie FR, Burdet HM, Demoulin V, Hawksworth DL, Marhold K, et al. International Code of Botanical Nomenclature (Vienna Code). *Regnum Vegetabile* 146. A.R.G. Gantner Verlag KG. 2006.
241. Mehrdad M, Kamran S, Samaneh E. Hematology and serum biochemistry of Holstein dairy calves: age related changes and comparison with blood composition in adults. *Res. Vet. Sci.* 2007 ; 83 (1): 30-9. <https://doi.org/10.1016/J.RVSC.2006.10.017>.
242. Méjean A, Paci G, Gautier V, Ploux O. Biosynthesis of anatoxin-a and analogues (anatoxins) in cyanobacteria. *Toxicon.* 2014 ; 91: 15-22. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2014.07.016>.
243. Menezes C, Nova R, Vale M, Azevdo J, Vasconcelos V, Pinto C. First description of an outbreak of cattle intoxication by cyanobacteria (blue-green algae) in the South of Portugal. *The Bovine Practitioner.* 2019 ; 53 (1): 66 - 70. <https://doi.org/10.21423/bovine-vol53no1p66-70>.
244. Merel S, Walker D, Chicana R, Snyder S, Baurès E, Thomas O. State of knowledge and concerns on cyanobacterial blooms and cyanotoxins. *Environ Inter.* 2013 ; 59: 303–27. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.06.013>.
245. Meriluoto J, Spoof L, Codd GA. Handbook of Cyanobacterial Monitoring and Cyanotoxin Analysis. John Wiley & Sons, Ltd. 2017. <https://doi.org/10.1002/9781119068761>.
246. Meriluoto, J.A., Spoof, L.E. Cyanotoxins: sampling, sample processing and toxin uptake. In: Hudnell, H.K. (eds) Cyanobacterial Harmful Algal Blooms: State of the Science and Research Needs. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer, New York, NY. 2008 ; 619: 483-99. https://doi.org/10.1007/978-0-387-75865-7_21.
247. Messineo V, Mattei D, Melchiorre S, Salvatore G, Bogianni S, Salzano R, et al. Microcystin diversity in a *Planktothrix rubescens* population from Lake Albano (Central Italy). *Toxicon.* 2006 ; 48(2): 160-74. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2006.04.006>.
248. Mez K, Beattie K, Codd G, Hanselmann K, Hauser B, Naegeli H, et al. Identification of a microcystin in benthic cyanobacteria linked to cattle deaths on alpine pastures in

switzerland. *Eur J Phycol.* 1997 ; 32 (2): 111–17. <https://doi.org/10.1080/09670269710001737029>.

249. Michalak AM, Anderson EJ, Beletsky D, Boland S, Bosch NS, Bridgeman TB, et al. Record-setting algal bloom in Lake Erie caused by agricultural and meteorological trends consistent with expected future conditions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013 ; 110:6448–52. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1216006110>.
250. Miglione A, Napoletano M, Cinti S. Electrochemical biosensors for tracing cyanotoxins in food and environmental matrices. *Biosensors.* 2021 ; 11(9): 315. <https://doi.org/10.3390/bios11090315>.
251. Mohamed ZA, Alamri S, Hashem M. The link between microcystin levels in groundwater and surface Nile water, and assessing their potential risk to human health. *J Contam Hydrol.* 2022 ; 244: 103921. <https://doi.org/10.1016/j.jconhyd.2021.103921>.
252. Montanholi YR, Haas LS, Swanson KC, Coomber BL, Yamashiro S, Miller SP. Liver morphometrics and metabolic blood profile across divergent phenotypes for feed efficiency in the bovine. *Acta Vet Scand.* 2017 ; 59(1): 24. <https://doi.org/10.1186/s13028-017-0292-1>.
253. Moreira C, Azevedo J, Antunes A, Vasconcelos V. Cylindrospermopsin: Occurrence, methods of detection and toxicology. *J. Appl. Microbiol.* 2013 ; 114(3): 605–20. <https://doi.org/10.1111/jam.12048>.
254. Moreira C, Ramos V, Azevedo J, Vasconcelos V. Methods to detect cyanobacteria and their toxins in the environment. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2014 ; 98(19): 8073–82. <https://doi.org/10.1007/s00253-014-5951-9>.
255. Mowe M, Mitrovic S, Lim R, Furey A, Yeo D. Tropical cyanobacterial blooms: a review of prevalence, problem taxa, toxins and influencing environmental factors. *J Limnol.* 2015 ; 74(2): 205–24. <https://doi.org/10.4081/jlimnol.2014.1005>.
256. Muller MN, Mardones JI, Dorantes Aranda JJ. Harmful algal blooms (HABs) in Latin America. *Frontiers in Marine Science.* 2020 ; 7: 34. <https://doi.org/10.3389/fmars.2020.00034>.
257. Murch SJ, Cox PA, Banack SA, Steele JC, Sacks OW. Occurrence of beta-methylamino-l-alanine (BMAA) in ALS/PDC patients from Guam. *Acta Neurol Scand.* 2004 ; 110(4): 267-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00320.x>.

258. Mutoti MI, Jideani AIO, Madala NE, Gumbo JR. The occurrence and human health risk assessment of microcystins in diverse food matrixes during production. *Heliyon*. 2024 ; 10(8): 29882. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29882>.
259. Mynderse JS, Moore RE, Kashiwagi M, Norton TR. Antileukemia activity in the Oscillatoriaceae: isolation of Debromoaplysiatoxin from Lyngbya. *Science*. 1977 ; 196: 538–40.
260. Namikoshi M, Murakami T, Watanabe MF, Oda T, Yamada J, Tsujimura S, et al. Simultaneous production of homoanatoxin-a, anatoxina, and a new non-toxic 4-hydroxyhomoanatoxin-a by the cyanobacterium *Raphidiopsis mediterranea* Skuja. *Toxicon*. 2003 ; 42 (5) : 533-8.
261. Namikoshi M, Rinehart KL, Sakai R, Stotts RR, Dahlem AM, Beasley VR, et al. Identification of 12 hepatotoxins from a Homer lake bloom of the cyanobacteria *Microcystis aeruginosa*, *Microcystis viridis*, *Microcystis wesenbergii*; nine new microcystins. *J. Org. Chem*. 1992 ; 57(3): 866–72. <https://doi.org/10.1021/jo00029a016>.
262. Namsaraev Z, Melnikova A, Komova A, Ivanov V, Rudenko A, Ivanov E. Algal bloom occurrence and effects in Russia. *Water*. 2020 ; 12(1): 285. <https://doi.org/10.3390/w12010285>.
263. Nasri B, Bouaïcha N, Fastner J. First report of a microcystin-containing bloom of the cyanobacteria *Microcystis spp.* in Lake Oubeira, Algeria. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2004 ; 46(2): 197-202. <https://doi.org/10.1007/s00244-003-2283-7>.
264. Nasri H, Bouaïcha N, Kaid-Harche M. A New Morphospecies of *Microcystis sp.* Forming Bloom in The Cheffia Dam (Algeria): Seasonal Variation Of Microcystin Concentrations In The Raw Water And Their Removal In A Full-Scale Treatment Plant. *Environ Toxicol*. 2007 ; 22(4): 347-56. <https://doi.org/10.1002/tox.20275>.
265. Nasri H, El Herry S, Bouaïcha N. First reported case of turtle deaths during a toxic *Microcystis spp.* bloom in Lake Oubeïra, Algeria. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2008 ; 71(2): 535–44. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2007.12.009>.
266. Negri AP, et Jones GJ. Bioaccumulation of paralytic shellfish poisoning (PSP) toxins from the cyanobacterium *Anabaena circinalis* by the freshwater mussel *Alathyria condola*. *Toxicon*. 1995 ; 33 (5): 667-78. [http://doi.org/10.1016/0041-0101\(94\)00180-g](http://doi.org/10.1016/0041-0101(94)00180-g).

267. Neilan BA, Jacobs D, Goodman AE. Genetic diversity and phylogeny of toxic cyanobacteria determined by DNA polymorphisms within the phycocyanin locus. *Appl. Environ. Microbiol.* 1995 ; 61(11): 3875–83. <https://doi.org/10.1128/aem.61.11.3875-3883.1995>.
268. Neilan BA, Pearson LA, Muenchhoff J, Moffitt MC, Dittmann E. Environmental conditions that influence toxin biosynthesis in cyanobacteria. *Environ Microbiol.* 2013 ; 15(5) : 1239–53. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2012.02729.x>.
269. Newcomer BW. Toxicologic Insights to the Bovine Liver. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice.* 2022 ; 38(3): 421 – 32.
270. Niamien-Ebrottie JE, Bhattacharyya S, Deep PR, Nayak B. Cyanobacteria and cyanotoxins in the world: review. *Inter J App Res.* 2015 ; 1(8): 563–9.
271. Niedermeyer TH. Anti- infective natural products from Cyanobacteria. *Planta Med.* 2015 ; 81: 1309–25. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546055>.
272. Nogueira ICG, Saker ML, Pflugmacher S, Wiegand C, Vasconcelos VM. Toxicity of the Cyanobacterium *Cylindrospermopsis raciborskii* to *Daphnia magna*. *Environ. Toxicol.* 2004 ; 19(5): 453 – 9. <http://doi.org/10.1002/tox.20050>.
273. Nübel U, Muyzer G, Garcia pichel F, Muyzer G. PCR primers to amplify 16S rRNA genes from cyanobacteria PCR Primers To Amplify 16S rRNA Genes from Cyanobacteria. *Microbiology.* 1997; 63(8): 3327–32. <https://doi.org/10.1128/aem.63.8.3327-3332.1997>.
274. Nwankwegu AS, Li Y, Huang Y, Wei J, Norgbey E, Sarpong L, et al. Harmful algal blooms under changing climate and constantly increasing anthropogenic actions: the review of management implications. *Biotech.* 2019 ; 9(12): 1–19. <https://doi.org/10.1007/s13205-019-1976-1>.
275. O’Neil JM, Davis TW, Burford MA, Gobler CJ. The rise of harmful cyanobacteria blooms: the potential roles of eutrophication and climate change. *Harmful Algae.* 2012 ; 14: 313–34 <https://doi.org/10.1016/j.hal.2011.10.027>.
276. Ohio State University. Algal blooms cost Ohio homeowner \$152 million over six years: property values fall, as do fishing license sales, two studies find. Science- Daily. ScienceDaily, 17 August 2017. sciencedaily.com/releases/2017/08/170817141720.htm. 2017; Accessed 13 Mar 2022.

277. Ohta T, Sueoka E, Iida N, Komori A, Suganuma M, Nishiwaki, R, et al. Nodularin, a potent inhibitor of protein phosphatases 1 and 2A, is a new environmental carcinogen in male F344 rat liver. *Cancer Res.* 1994 ; 54: 6402-6.
278. Ohtani I, et Moore RE. Cylindrospermopsin: a potent hepatotoxin from the blue-green algae *Cylindrospermopsis raciborskii*. *J. Am. Chem. Soc.* 1992 ; 114 (20): 7941–2. <https://doi.org/10.1021/ja00046a067>.
279. OMS. Organisation Mondiale de la Santé Directives de l’OMS pour la qualité de l’eau de boisson. 4^e edition. 2020.
280. Oren A, et Garrity GM. Notification of changes in taxonomic opinion previously published outside the IJSEM. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2014 ; 64: 2191-2. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2007.00650.x>.
281. Ouarts A, Saoudi A, Chekireb D. Etude des efflorescences toxiques a cyanobacteries dans le barrage Mexa, Algerie. *Rev. Microbiol. Ind. San et Environn.* 2011 ; 5(1): 81-100.
282. Paerl HW, et Huisman J. Blooms like it hot. *Science.* 2008 ; 230 (5872): 57–8. <https://doi.org/10.1126/science.1155398>.
283. Paerl HW, et Huisman J. Climate change: a catalyst for global expansion of harmful cyanobacterial blooms. *Environm Microbiol Rep.* 2009 ; 1(1): 27–37. <https://doi.org/10.1111/j.1758-2229.2008.00004.x>.
284. Paerl HW, et Otten TG. Harmful cyanobacterial blooms: Causes, consequences, and controls. *Microb. Ecol.* 2013 ; 65(4): 995-1010. <https://doi.org/10.1007/s00248-012-0159-y>.
285. Paerl HW, et Paul VJ. Climate change: links to global expansion of harmful cyanobacteria. *Water Res.* 2012 ; 46(5): 1349-63. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2011.08.002>.
286. Paerl HW, Fulton RS, Moisander PH, Dyble J. Harmful freshwater algal blooms, With an emphasis on cyanobacteria. *The Scientific World journal.* 2001 ; 1: 76–113. <https://doi.org/10.1100/tsw.2001.16>.
287. Paerl HW, Hall NS, Calandrino ES. Controlling harmful cyanobacterial blooms in a world experiencing anthropogenic and climatic-induced change. *Sci. Total Environ.* 2011 ; 409(10): 1739–45. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.02.001>.

288. Paerl HW, Meeks JC, Haselkorn R. Mitigating Harmful Cyanobacterial Blooms in a Human and Climatically Impacted World. *Life*. 2014 ; 4: 988–1012. <https://doi.org/10.3390/life4040988>.
289. Paerl HW, Otten TG. Harmful cyanobacterial blooms: causes, consequences, and controls. *Microb Ecol*. 2013 ; 65(4): 995-1010. <https://doi.org/10.1007/s00248-012-0159-y>.
290. Paerl HW, Xu H, Hall NS, Rossignol KL, Joyner R, Zhu G, et al. Nutrient limitation dynamics examined on a multi-annual scale in Lake Taihu, China: Implications for controlling eutrophication and harmful algal blooms. *J. Freshw. Ecol*. 2015 ; 30: 37–41. <https://doi.org/10.1080/02705060.2014.994047>.
291. Pal M, Yesankar PJ, Dwivedi A, Qureshi A. Biotic control of harmful algal blooms (HABs): A brief review. *J. Environ. Manage*. 2021 ; 268: 110687. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.110687>.
292. Papadimitriou T, Kagalou I, Stalikas C, Pilidis G, Leonardos ID. Assessment of microcystin distribution and biomagnification in tissues of aquatic food web compartments from a shallow lake and evaluation of potential risks to public health. *Ecotoxicol*. 2012 ; 21(4): 1155-66. <https://doi.org/10.1007/s10646-012-0868-5>.
293. Papapetropoulos S. Is there a role for naturally occurring cyanobacterial toxins in neurodegeneration? The beta-N-methylamino-L-alanine (BMAA) paradigm. *Neurochem Int*. 2007 ; 50(7-8): 998-1003. <https://doi.org/1016/j.neuint.2006.12.011>.
294. Pentecost A. Taxonomic identity, ecology and distribution of the calcite-depositing cyanobacterium *Phormidium incurstatum* (Oscillatoriaceae). *Cryptogamie, Algol*. 2003 ; 24 (4): 307-321.
295. Pepe Ranney C, Berelson WM, Corsetti FA, Treants M, Spear JR. Cyanobacterial construction of hot spring siliceous stromatolites in Yellowstone National Park. *Environ. Microbiol*. 2012 ; 14(5): 1182–97. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2012.02698.x>.
296. Pereira P, Li RH, Carmichael WW, Dias E, Franca S. Taxonomy and production of paralytic shellfish toxins by the freshwater cyanobacterium *Aphanizomenon gracile* LMECYA40. *Eur. J. Phycol*. 2004 ; 39 (4): 361–8. <http://doi.org/10.1080/09670260410001714723>.

297. Pereira P, Onodera H, Andrinolo D, Franca S, Araujo F, Lago N, et al. Paralytic shellfish toxins in the freshwater cyanobacterium *Aphanizomenon flosaquae* isolated from Montargil reservoir, Portugal. *Toxicon*. 2000 ; 38 (12): 1689–702. [http://doi.org/10.1016/s0041-0101\(00\)00100-8](http://doi.org/10.1016/s0041-0101(00)00100-8).
298. Pérez R. Ces algues qui nous entourent. (Eds) Quae. 1997 ; 21.
299. Pham TL, Tran THY, Shimizu K, Li Q, Utsumi M. Toxic cyanobacteria and microcystin dynamics in a tropical reservoir: assessing the influence of environmental variables. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021 ; 28 : 63544–57. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10826-9>.
300. Pitois S, Jackson MH, Wood BJB. Problems associated with the presence of cyanobacteria in recreational and drinking waters. *Int. J. Environ. Health Res*. 2000 ; 10 (3): 203–18.
301. Polsky FI, Nunn PB, Bell EA. Distribution and toxicity of β -amino-L methylaminopropionic acid. *Federation Proceedings*. 1972 ; 31: 1473–5.
302. Pomati F, Moffitt MC, Cavaliere R, Neilan BA. Evidence for differences in the metabolism of saxitoxin and C1+2 toxins in the freshwater cyanobacterium *Cylindrospermopsis raciborskii* T3. *Biochim Biophys Acta*. 2004 ; 1674(1): 60-7. <http://doi.org/10.1016/j.bbagen.2004.05.006>.
303. Pomati F, SacchiRossetti C, Giovannardi S, Onodera H, Oshima Y, Neilan BA. The freshwater cyanobacterium *Planktothrix* sp.FP1: molecular identification and detection of paralytic shellfish poisoning toxins. *J Phycol*. 2000 ; 36(3) : 553– 62. <http://doi.org/10.1046/j.1529-8817.2000.99181.x>.
304. Poniedziałek B, Rzymiski P, Kokociński M. Cylindrospermopsin: Water-linked potential threat to human health in Europe. *Environ. Toxicol. Pharmacol*. 2012 ; 34(3) : 651–60. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2012.08.005>.
305. Prabha R, Singh DP, Somvanshi P, Rai A. Functional profiling of cyanobacterial genomes and its role in ecological adaptations. *Genomics Data*. 2016 ; 9: 89–94. <https://doi.org/10.1016/j.gdata.2016.06.005>.

306. Prieto AI, Jos Á, Pichardo S, Moreno I, Cameán AM. Differential oxidative stress responses to microcystins LR and RR in intraperitoneally exposed tilapia fish (*Oreochromis* sp.). *Aquat. Toxicol.* 2006 ; 77: 314–21.
307. Pruitt KM, et Tenovuo J. Lactoperoxidase: From Catalytic Mechanism to Practical Applications. *International Dairy Journal.* 1985 ; [https://doi.org/10.1016/0022-0302\(85\)90002-0](https://doi.org/10.1016/0022-0302(85)90002-0).
308. Puddick J, Prinsep MR, Wood SA, Kaufononga SA, Cary SC, Hamilton DP. High levels of structural diversity observed in microcystins from *Microcystis* CAWBG11 and characterization of six new microcystin congeners. *Marine Drugs.* 2014 ; 12 (11): 5372–95. <https://doi.org/10.3390/md12115372>.
309. Qiao X, et Saha B. Quantifying the socio-economic impacts of harmful algal blooms in South-West Florida in 2018. Food and resource economics department, University of Florida institute of food and agricultural sciences. 2021; Accessed 16 Mar 2022.
310. Quesada A, Vincent WF, Lean DRS. Community and pigment structure of Arctic cyanobacterial assemblages: the occurrence and distribution of UV-absorbing compounds. *FEMS Microbiology Ecology.* 1999 ; 28 (4): 315-23. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.1999.tb00586.x>.
311. Rao SD, Banack SA, Cox PA, Weiss JH. BMAA selectively injures motor neurons via AMPA/kainate receptor activation. *Exp Neurol.* 2006 ; 201: 244–52. <http://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.04.017>.
312. Rapala J, Robertson A, Negri AP, Berg KA, Tuomi P, Lyra C, et al. First report of saxitoxin in Finnish lakes and possible associated effects on human health. *Environ Toxicol.* 2005 ; 20 (3): 331–40. <https://doi.org/10.1002/tox.20109>.
313. Rashidi H, Baulch H, Gill A, Bharadwaj L, Bradford L. Monitoring, managing, and communicating risk of harmful algal blooms (HABs) in recreational resources across Canada. *Environ. Health Insights.* 2021 ; 15: 11786302211014400. <https://doi.org/10.1177/11786302211014401>.
314. Rašković B, et Poleksić V. Fish histopathology as biomarker in ecotoxicology. In Panagiotis Berillis (Ed.) Trends In fisheries and aquatic animal health, Bentham e-book. 2017 ; 7: 155-181. <https://doi.org/10.2174/97816810858071170101>.

315. Rastogi RP, Sinha RP, Incharoensakdi A. The cyanotoxin microcystins: current overview. *Rev Environ Sci Bio.* 2014 ; 13(2): 215–49. <https://doi.org/10.1007/s11157-014-9334-6>.
316. Redouane EM, El Amrani ZS, El Khalloufi F, Oufdou K, Oudra B, Lahrouni M, et al. Mode of action and fate of microcystins in the complex soil-plant ecosystems. *Chemosphere.* 2019 ; 225 : 270–81. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.07.081>.
317. Redouane EM, Tazart Z, Lahrouni M, Mugani R, Elgadi S, Zine H, et al. Health risk assessment of lake water contaminated with microcystins for fruit crop irrigation and farm animal drinking. *Environ Sci Pollut Res.* 2023 ; 30(12): 80234–44. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-27914-1>.
318. Regoli F, et Principato G. Glutathione, glutathione-dependant and antioxidant enzymes in mussel *Mytilus galloprovincialis* exposed to metals under field and laboratory conditions: implication for the biomarkers. *Aquat. Toxicol.* 1995 ; 31: 143-64. [https://doi.org/10.1016/0166-445X\(94\)00064-W](https://doi.org/10.1016/0166-445X(94)00064-W).
319. Ressom R, Soong FS, Fitzgerald J, Turczynowicz L, El Saadi O, Roder D, et al. Health effects of toxic cyanobacteria (blue-green algae). National Health and Medical Research Council of Australia, Commonwealth Department of Human Services and Health. Australian Government Publishing Service, Canberra, Australia. 1994 ; 108.
320. Reynolds CS, Huszar V, Kruk C, Naselli L, Melo S. Towards a functional classification of the freshwater phytoplankton. *Journal of Plankton Research.* 2002 ; 24(5): 417–28. <https://doi.org/10.1093/plankt/24.5.417>.
321. Reynolds CS. Cyanobacterial water-blooms. *Advances in Botanical Research.* 1987 ; 13: 67–143.
322. Reynolds CS. Phytoplankton assemblages and their periodicity in stratifying lake systems. *Holarctic Ecology.* 1980 ; 3(1978): 141–59.
323. Rienzi SCD, Sharon I, Wrighton KC, Koren O, Hug LA, Thomas BC, et al. The human gut and groundwater harbor non-photosynthetic bacteria belonging to a new candidate phylum sibling to Cyanobacteria. *eLife.* 2013 ; 1 (2): e01102. <https://doi.org/10.7554/eLife.01102>.
324. Rinehart K, Namikoshi N, Choi B. Structure and biosynthesis of toxins from blue-green algae (cyanobacteria). *J App Phycol.* 1994 ; 6(2): 159–76.

325. Rinehart KL, Harada KI, Namikoshi M, Chen C, Harvis CA, Munro MHG, et al. Nodularin, microcystin, and the configuration of Adda. *J. Amer. Chem. Soc.* 1988 ; 110: 8557-8.
326. Rippka R, Deruelles J, Waterbury JB, Herdman M, Stanier RY. Generic assignments, Strain Histories and Properties of Pure Cultures of Cyanobacteria. *J. Gen. Microbiol.* 1979 ; 111: 1-61.
327. Robillot C, et Hennion MC. Les principales classes de cyanotoxines et leur détermination. In *Toxines d'algues dans l'alimentation*. Ifremer (ed). Plouzané, Ifremer-Afssa. 2001 ; 39-85.
328. Roderick Oliver L, et Ganf GG. Freshwater blooms. In *The Ecology of Cyanobacteria*. 2000 ; 149–94.
329. Ross C, Santiago Vázquez L, Paul V. Toxin release in response to oxidative stress and programmed cell death in the cyanobacterium *Microcystis aeruginosa*. *Aquat Toxicol.* 2006 ; 78: 66– 73. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. aquat ox. 2006. 02. 007](https://doi.org/10.1016/j.aquat.ox.2006.02.007).
330. Rueter JG, et Petersen RR. Micronutrient effects on cyanobacterial growth and physiology. *N. Z. J. Mar. Freshwater Res.* 1987 ; 21: 435-45.
331. Runnegar MTC, Jackson ARB, Falconer IR. Toxicity of the cyanobacterium *Nodularia spumigena* Mertens, *Toxicon.* 1988 ; 26:143-51.
332. Runnegar MTC, Kong SM, Zhong YZ, Lu SC. Inhibition of reduced glutathione synthesis by cyanobacterial alkaloid cylindrospermopsin in cultured rat hepatocytes. *Biochem Pharmacol.* 1995 ; 49(2): 219-25. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(94\)00466-8](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(94)00466-8).
333. Saker ML, Nogueira ICG, Vasconcelos VM, Neilan BA, Eaglesham GK, Pereira P. First report and toxicological assessment of the cyanobacterium *Cylindrospermopsis raciborskii* from Portuguese freshwaters. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2003 ; 55: 243–50. [https://doi.org/10.1016/s0147-6513\(02\)00043-x](https://doi.org/10.1016/s0147-6513(02)00043-x).
334. Salmaso N, et Padisák J. Morpho-Functional Groups and phytoplankton development in two deep lakes (Lake Garda, Italy and Lake Stechlin, Germany). *Hydrobiologia.* 2007 ; 578: 97–112. <https://doi.org/10.1007/s10750-006-0437-0>.

335. Salmaso N, Luigi N F, Padisák J. Functional classifications and their application in phytoplankton ecology. *Freshwater Biology*. 2015 ; 60: 603–19. <https://doi.org/10.1111/fwb.12520>.
336. Samraoui B, DeBelair G, Benyacoub S. A much-threatened lake: Lac des Oiseaux (N.E. Algeria), *Environ. Conserv.* 1992 ; 19(3) : 264 - 7. <https://doi.org/10.1017/S0376892900031088>.
337. Samsonoff W A, MacColl R. Biliproteins and phycobilisomes from cyanobacteria and red algae at the extremes of habitat. *Arch Microbiol.* 2001 ; 176(6): 400-5. <https://doi.org/10.1007/s002030100346>.
338. Saoudi A, Barour C, Brient L, Ouzrout R, Bensouilah M. Environmental parameters and spatio-temporal dynamics of cyanobacteria in the reservoir of Mexa (Extreme North-East of Algeria). *Adv. Environ. Biol.* 2015 ; 9(11): 109–21.
339. Saoudi A, Brient L, Boucetta S, Ouzrout R, Bormans M, Bensouilah M. Management of toxic cyanobacteria for drinking water production of Ain Zada Dam. *Environ. Monit. Assess.* 2017 ; 189(7): 361. <https://doi.org/10.1007/s10661-017-6058-4>.
340. Sarnelle O, et Wilson AE. Local adaptation of *Daphnia pulicaria* to toxic cyanobacteria. *Limnology and Oceanography*. 2005 ; 50: 1565–70.
341. Schaefer AM, Yrastorza L, Stockley N, Harvey K, Harris N, Grady R, et al. Exposure to microcystin among coastal residents during cyanobacteria bloom in Florida. *Harmful Algae*. 2020 ; 92: 101769. <https://doi.org/10.1016/j.hal.2020.101769>.
342. Schindler DW. Eutrophication and Recovery in experimental Lakes: Implication for Lake Management. *Science, New Series*. 1974 ; 184(4139): 897-9.
343. Schopf JW. The fossil record: tracing the roots of the cyanobacterial lineage. In: Whitton B& Potts M (eds) *The ecology of cyanobacteria Their diversity in time and space*. Springer Netherlands; Kluwer, New York, 2002: 13–35.
344. Schweizer G, Braun U, Deplazes P, Torgerson PR. Estimating the financial losses due to bovine fasciolosis in Switzerland. *Vet Rec.* 2005 ; 157(7): 188-93. <https://doi.org/10.1136/vr.157.7.188>.
345. Sciuto K, et Moro I. Cyanobacteria: the bright and dark sides of a charming group. *Biodivers. Conserv.* 2015 ; 24(4): 711–38. <https://doi.org/10.1007/s10531-015-0898-4>.

346. Seckbach J. Algae and Cyanobacteria in Extreme Environments. Cellular Origin, Life in Extreme Habitats and Astrobiology. Springer, Dordrecht. 2007 ; (11): 30. <https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6112-7>.
347. Seifert M, McGregor G, Eaglesham G, Wickramasinghe W, Shaw G. First evidence for the production of cylindrospermopsin and deoxy-cylindrospermopsin by the freshwater benthic cyanobacterium, *Lyngbya wollei* (Farlow ex Gomont) Speziale and Dyck. *Harmful Algae*. 2007 ; 6: 73-80. <https://doi.org/10.1016/j.hal.2006.07.001>.
348. Selwood AI, Holland PT, Wood SA, Smith KF, McNabb PS. Production of anatoxin-a and a novel biosynthetic precursor by the cyanobacterium *Aphanizomenon issatschenkoi*. *Environ Sci Technol*. 2007 ; 41(2): 506-10. <https://doi.org/10.1021/es061983o>.
349. Shahmohamadloo RS, Poirier DG, Almirall XO, Bhavsar SP, Sibley PK. Assessing the toxicity of cell-bound microcystins on freshwater pelagic and benthic invertebrates. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2020 ; 188: 109945. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109945>.
350. Singh DP, Tyagi MB, Kumar A. In: Fatma, Tas-neem (Ed.), Cyanobacterial and Algal Metabolism and Environmental Biotechnology. Narosa Publishing House, New Delhi India. 1999; 61-72.
351. Sivonen K, et Jones G. Cyanobacterial toxins. In Toxic Cyanobacteria in Water: a guide to their public health consequences, monitoring and management. Chorus I. & Bartram J. (eds). London & New-York, Spon, E. & F.N. 1999 ; 41-111.
352. Skafi M, Duy SV, Munoz G, Dinh QT, Simon DF, Juneau P, et al. Occurrence of microcystins, anabaenopeptins and other cyanotoxins in fish from a freshwater wildlife reserve impacted by harmful cyanobacterial blooms. *Toxicon*. 2021; 194: 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2021.02.004>.
353. Smayda TJ. Harmful algal blooms: their ecophysiology and general relevance to phytoplankton blooms in the sea. *Limnol. Oceanogr.* 1997 ; 42: 1137–53.
354. Smith VH, Tilman GD, Nekola JC. Eutrophication: Impacts of excess nutrient inputs on freshwater, marine, and terrestrial ecosystems. *Environ. Pollut.* 1999 ; 100(1-5): 179–96. [https://doi.org/10.1016/s0269-7491\(99\)00091-3](https://doi.org/10.1016/s0269-7491(99)00091-3).

355. Solheim B, Wiggen H, Roberg S, Spaink HP, Associations Harada KI, Kimura Y, et al. 1989. A new procedure for the analysis and purification of naturally occurring anatoxin-a from the blue-green algae *Anabaena flos-aquae*. *Toxicon*. 2004 ; 27: 1289–96.
356. Soo RM, Hemp J, Parks DH, Fischer WW, Hugenholtz P. On the origins of oxygenic photosynthesis and aerobic respiration in Cyanobacteria. *Science*. 2017 ; 355 (6332): 1436-40. <https://doi.org/10.1126/science.aal3794>.
357. Sordillo LM, et Aitken SL. Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. *Vet Immunol Immunopathol*. 2009 ; 128(1-3): 104-9. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.10.305>.
358. Sotton B, Guillard J, Anneville O, Maréchal M, Savichtcheva O, Domaizon I. Trophic transfer of microcystins through the lake pelagic food web: Evidence for the role of zooplankton as a vector in fish contamination. *Sci. Total Environ*. 2014 ; 466–7: 152-63. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.07.020>.
359. Spencer PS, Nunn PB, Hugon J, Ludolph AC, Ross SM, Roy DN, et al. Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to a plant excitant neurotoxin. *Science*. 1987 ; 237: 517–22.
360. Spoo L, Catherine A. Appendix 3: Tables of microcystins and nodularins. In Handbook of Cyanobacterial Monitoring and Cyanotoxin Analysis; Meriluoto, J. Spoo L. 2017; Eds GA Codd: Chichester, UK. 526–37.
361. Stanier RY, Siström WR, Hansen TA, Whitton BA, Castenholz RW, Pfennig N, et al. Proposal to Place the Nomenclature of the Cyanobacteria (Blue-Green Algae) Under the Rules of the International Code of Nomenclature of Bacteria. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1978 ; 28 (2): 335-6.
362. Stella S, Tirloni E, Bernardi C, Acerbis G, Manginelli T. Collection and analysis of post mortem inspection outcomes (liver lesions) from different cattle slaughtering plants located in Northern and Southern Italy. *Ital J Food Saf*. 2022 ; 11(1): 10035. <https://doi.org/10.4081/ijfs.2022.10035>.
363. Stevens DK, et Krieger RI. Stability studies on the cyanobacterial nicotinic alkaloid anatoxin-A. *Toxicon*. 1991 ; 29(2):167-79.

364. Stoner RD, Adams WH, Slatkin DN, Siegelman HW. The effects of single L-amino acid substitutions on the lethal potencies of the microcystins. *Toxicon*. 1989 ; 27(7): 825-8. [https://doi.org/10.1016/0041-0101\(89\)90051-2](https://doi.org/10.1016/0041-0101(89)90051-2).
365. Su Z, Sheets M, Ishida H, Li F, Barry WH. Saxitoxin Blocks L- Type I Ca. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004 ; 308(1): 324-9.
366. Svirčev Z, Drobac D, Tokodi N, Lužanin Z, Munjas AM, Nikolin B, et al. Epidemiology of cancers in Serbia and possible connection with cyanobacterial blooms. *J. Environ. Sci. Health, Part C*. 2014 ; 32(4) : 319 - 37. <https://doi.org/10.1080/10590501.2014.967053>.
367. Svirčev Z, Lalić D, Bojadžija Savić G, Tokodi N, Drobac Backović D, Chen L, et al. Global geographical and historical overview of cyanotoxin distribution and cyanobacterial poisonings. *Arch Toxicol.* 2019 ; 93: 2429–81. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02524-4>.
368. Svrcek C, et Smith DW. Cyanobacteria toxins and the current state of knowledge on water treatment options: a review. *J. Environ. Eng. Sci.* 2004 ; 3: 155-84.
369. Tandeau de Marsac N. Phycobilisomes and complementary chromatic adaptation in cyanobacteria. *Bull de L'Inst Pasteur*. 1983 ; 81: 201-54.
370. Tang KW, McGinnis DF, Ionescu D, Grossart HP. Methane production in oxic lake waters potentially increases aquatic methane flux to air. *Environ. Sci. Technol. Lett.* 2016 ; 3 (6): 227–33. <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.6b00150>.
371. Taranu ZE, Gregory Eaves I, Leavitt PR, Bunting L, Buchaca T, Catalan J, et al. Acceleration of cyanobacterial dominance in north temperate- subarctic lakes during the Anthropocene. *Ecology Letters*. 2015 ; 18(4): 375–84. <https://doi.org/10.1111/ele.12420>
372. Taranu ZE, Zurawell RW, Pick F, Gregory Eaves I. Predicting cyanobacterial dynamics in the face of global change: the importance of scale and environmental context. *Global Change Biology*. 2012 ; 18(12): 3477–90. <https://doi.org/10.1111/gcb.12015>.
373. Testai E, Buratti FM, Funari E, Manganelli M, Vichi S, Arnich N, et al. A. Review and analysis of occurrence, exposure and toxicity of cyanobacteria toxins in food. *EFSA Support. Publ.* 2016 ; 13 (2): 309. https://doi.org/10.1007/978-0-387-75865-7_32. EN-998.
374. Thawabteh AM, Naseef HA, Karaman D, Bufo SA, Scrano L, Karaman R. Understanding the Risks of Diffusion of Cyanobacteria Toxins in Rivers, Lakes, and Potable Water. *Toxins (Basel)*. 2023 ; 15(9): 582. <https://doi.org/10.3390/toxins15090582>.

375. Tillett D, Dittmann E, Erhard M, Von Döhren H, Börner T, Neilan BA. Structural organization of microcystin biosynthesis in *Microcystis aeruginosa* PCC7806: an integrated peptide-polyketide synthetase system. *Chem. Biol.* 2000 ; 7(10): 753-64. [https://doi.org/10.1016/S1074-5521\(00\)00021-1](https://doi.org/10.1016/S1074-5521(00)00021-1).
376. Tomitani A, Knoll AH, Cavanaugh CM, Ohno T. The evolutionary diversification of cyanobacteria: molecular-phylogenetic and paleontological perspectives. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006 ; 103(14): 5442-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0600999103>.
377. Touati H, Guellati FZ, Arif S, Bensouilah M. Cyanobacteria dynamics in a Mediterranean Reservoir of the North East of Algeria: Vertical and seasonal variability. *J. Ecol. Eng.* 2019 ; 20(1): 93-107. <https://doi.org/10.12911/22998993/94606>.
378. Toutou M, et Abul Quasem A. Climate change and water resources in Algeria: Vulnerability, impact and adaptation strategy. *Econ. Environ. Stud.* 2018 ; 18 (45): 411-29. <https://doi.org/10.25167/ees.2018.45.23>.
379. Towner RA, Sturgeon SA, Hore KE. Assessment of in vivo oxidative lipid metabolism following acute microcystin-LR-induced hepatotoxicity in rats. *Free Radic. Res.* 2002 ; 36 (1): 63-71. <https://doi.org/10.1080/10715760210171>.
380. Trevino Garrison I, DeMent J, Ahmed FS, Haines Lieber P, et al. Human illnesses and animal deaths associated with freshwater harmful algal blooms—Kansas. *Toxins.* 2015 ; 7(2): 353-66. <https://doi.org/10.3390/toxins7020353>.
381. Trevisan M, Browne R, Ram M, Muti P, Freudenheim J, Carosella AM, Armstrong D. Correlates of Markers of Oxidative Status in the General Population. *Am. J. Epidemiol.* 2001; 154 (4): 348-56. <https://doi.org/10.1093/aje/154.4.348>.
382. Trinchet I, Djediat C, Huet H, Dao SP, Edery M. Pathological modifications following sub-chronic exposure of medaka fish (*Oryzias latipes*) to microcystin-LR. *Reprod Toxicol.* 2011 ; 32 (3): 329-40. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.07.006>.
383. USEPA. Cyanobacteria and cyanotoxins: Information for drinking water systems. United State Environmental Protection Agency. Office of Water, EPA-810F11001. 2019. https://www.epa.gov/sites/default/files/201907/documents/cyanobacteria_and_cyanotoxins_fact_sheet_for_pws_final_06282019.pdf. Pdf.

- 384.** USEPA. United States environmental protection agency. Health effects from Cyanotoxins. 2022b. [https:// www. epa. gov/ cyano habs/ health- effec ts- cyano toxins](https://www.epa.gov/cyano-habs/health-effects-cyano-toxins).
- 385.** USEPA. United States environmental protection agency. Learn about Cyanobacteria and Cyanotoxins. 2022a. [https:// www. epa. gov/ cyano habs/ learn- about- cyano bacteria- and- cyano toxins](https://www.epa.gov/cyano-habs/learn-about-cyano-bacteria-and-cyano-toxins).
- 386.** Uwins H, Teasdale P, Stratton H. A case study investigating the occurrence of geosmin and 2-methylisoborneol (MIB) in the surface waters of the Hinze Dam, Gold Coast, Australia. *Water Sci Technol.* 2007 ; 55(5): 231-8. <https://doi.org/10.2166/wst.2007.184>.
- 387.** Vardi A, Schatz D, Beeri K, Motro U, Sukenik A, Levine A. Dinoflagellate-cyanobacterium communication may determine the composition of phyto- plankton assemblage in a mesotrophic lake. *Curr. Biol.* 2002 ; 12: 1767–72. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(02\)01217-4](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(02)01217-4).
- 388.** Vasconcelos VM. Uptake and depuration of the heptapeptide toxin microcystin-LR in *Mytilus galloprovincialis*. *Aquat. Toxicol.* 1995 ; 32: 227–37.
- 389.** Vega A, Bell E, Nunn PB. The preparation of l- and d- α -amino- β -methylaminopropionic acids and the identification of the compound isolated from *Cycas circinalis* as the l-isomer. *Phytochemistry.* 1968 ; 7: 1885–7.
- 390.** Vega A, et Bell EA. α -Amino- β -methyl-aminopropionic acid, a new amino acid from seeds of *Cycas circinalis*. *Phytochemistry.* 1967 ; 6: 759–62.
- 391.** Verspagen JM, Van de Waal DB, Finke JF, Visser PM, Van Donk E, Huisman J. Rising CO₂ levels will intensify phytoplankton blooms in eutrophic and hypertrophic lakes. *PLoS One.* 2014 ; 9(8): e104325. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104325>.
- 392.** Větrovský T, et Baldrian P. The Variability of the 16S rRNA Gene in Bacterial Genomes and Its Consequences for Bacterial Community Analyses. *PLoS ONE.* 2013 ; 8(2): 1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057923>.
- 393.** Viaggiu E, Melchiorre S, Volpi F, Di Corcia A, Mancini R, Garibaldi L, et al. Anatoxin-a toxin in the cyanobacterium *Planktothrix Aphanizomenon issatschenkoi*. *Environ. Sci. Technol.* 2004 ; 41(2): 506– 10.
- 394.** Vidal F, Sedan D, D'Agostino D, Cavalieri ML, Mullen E, Parot Varela MM, et al. Recreational exposure during algal bloom in Carrasco Beach, Uruguay: A liver failure case report. *Toxins.* 2017 ; 9(9): 267. <https://doi.org/10.3390/toxins9090267>.

395. Wacklin P. Biodiversity and Phylogeny of Planktic Cyanobacteria in Temperate Freshwater Lakes. 2006. <http://hdl.handle.net/10138/20893>.
396. Waterbury JB, Willey JM, Franks JM, Valois FW, Watson SWA. cyanobacterium capable of swimming motility. *Science*. 1985 ; 30: 74–6. <https://doi.org/10.1126/science.230.4721.74>.
397. Watson SB, Monis P, Baker P, Giglio S. Biochemistry and genetics of taste- and odor-producing cyanobacteria. *Harmful Algae*. 2016 ; 54: 112–7. <https://doi.org/10.1016/j.hal.2015.11.008>.
398. Weckberker G, et Cory G. Ribonucleotide reductase activity and growth of glutathione depleted mouse leukemia 1210 cells in vitro. *Cancerletters*. 1988 ; 40: 257–64.
399. Weise G, Drews G, Jann B, Jann K. Identification and analysis of lipopolysaccharide in cell walls of the blue-green algae *Anacystis nidulans*. *Arch. Microbiol*. 1970 ; 71: 89–98.
400. Weng C, Li Y, Xu D, Shi Y, Tang H. Specific cleavage of Mcl-1 by caspase-3 in tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis in Jurkat leukemia T cells. *J. Biol. Chem*. 2005 ; 280 (11): 10491–500. <https://doi.org/10.1074/jbc.M412819200>.
401. Weng D, Lu Y, Wei Y, Liu Y, Shen P. The role of ROS in microcystin-LR-induced hepatocyte apoptosis and liver injury in mice. *Toxicology*. 2007 ; 232: 15–23. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.12.010>.
402. WHO. Guidelines for Drinking-water Quality: Cyanobacterial Toxins. 2020.
403. Wiegand C, et Pflugmacher S. Ecotoxicological effects of selected cyanobacterial secondary metabolites: a short review. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2005 ; 203(3) : 201–18. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.11.002>.
404. Wighart V, Koenigswald B, Braun A, Pfeiffer-Deml T. Cyanobacteria and seasonal death: A new taphonomic model for the Eocene Messel lake. *Paläontologische Zeitschrift*. 2004 ; 78 (2): 417–24. <https://doi.org/10.1007/BF03009232>.
405. Wood R. Acute animal and human poisonings from cyanotoxin exposure - A review of the literature. *Environ Int*. 2016 ; 91: 276–82. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.02.026>.
406. Wood SA, Heath MW, Holland PT, Munday R, McGregor GB, Ryan KG. Identification of a benthic microcystin-producing filamentous cyanobacterium (Oscillatoriales) associated with a dog poisoning in New Zealand. *Toxicon*. 2010 ; 55: 897–903. <https://doi.org/10.1016/j.toxic.2009.12.019>.

407. Wu J, Hilborn ED, Schaeffer BA, Urquhart E, Coffey MM, Lin CJ, et al. Acute health effects associated with satellite-determined cyanobacterial blooms in a drinking water source in Massachusetts. *Environ. Health.* 2021 ; 20(1): 1 – 13. <https://doi.org/10.1186/s12940-021-00755-6>.
408. Wu J, Yuan M, Song Y, Sun F, Han X. MC-LR Exposure Leads to Subfertility of Female Mice and Induces Oxidative Stress in Granulosa Cells. *Toxins.* 2015 ; 7: 5212-23. <https://doi.org/10.3390/toxins7124872>.
409. Wu T, Qin B, Zhu G, Luo L, Ding Y, Bian G. Dynamics of cyanobacterial bloom formation during short-term hydrodynamic fluctuation in a large shallow, eutrophic, and wind-exposed Lake Taihu China. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2013 ; 20(12): 8546–56. <https://doi.org/10.1007/s11356-013-1812-9>.
410. Xiang L, Li YW, Wang ZR, Liu BL, Zhao HM, Li H, et al. Bioaccumulation and phytotoxicity and human health risk from microcystin-LR under various treatments: a pot study. *Toxins.* 2020 ; 12 (8): 523. <https://doi.org/10.3390/toxins12080523>.
411. Xie L, Xie P, Ozawa K, Honma T, Yokoyama A, Park H. Dynamics of microcystins-LR and -RR in the phytoplanktivorous silver carp in a sub-chronic toxicity experiment. *Environ. Pollut.* 2004 ; 127 : 431- 39. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2003.08.011>.
412. Yadav S, Sinha RP, Tyagi MB, Kumar A. Cyanobacterial secondary metabolites. *Int J Pharma Bio Sci.* 2011 ; 2(2): 144– 67. <http://www.ijpbs.net/volume2/issue2/bio/16.pdf>.
413. Ye S, Gao L, Zamyadi A, Glover CM, Ma N, Wu H, et al. Multi-proxy approaches to investigate cyanobacteria invasion from a eutrophic lake into the circumjacent groundwater. *Water Res.* 2021 ; 204 : 117578. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2021.117578>.
414. Zaidi H, Amrani A, Sedrati F, Maaref H, Leghrib F, Benamara M, et al. Histological and chemical damage induced by microcystin-LR and microcystin-RR on land snail *Helix aspersa* tissues after acute exposure. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* 2021 ; 245: 109031. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2021.109031>.
415. Zamyadi A, MacLeod SL, Fan Y, McQuaid N, Dorner S, Sauve S, et al. Toxic cyanobacterial breakthrough and accumulation in a drinking water plant: A monitoring and treatment challenge. *Water Research.* 2012 ; 46(5): 1511 – 23. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2011.11.012>.

416. Zastepa A, Pick FR, Blais JM. Fate and persistence of particulate and dissolved microcystin-LA from *Microcystis* blooms. *Hum Ecol Risk Assess.* 2014 ; 20: 1670–86. <https://doi.org/10.1080/10807039.2013.854138>.
417. Zegura B, Straser A, Filipič M. Genotoxicity and potential carcinogenicity of cyanobacterial toxins - a review. *Mutat Res.* 2011 ; 727(1-2): 16-41. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2011.01.002>.
418. Zhang D, Lin W, Liu Y, Guo H, Wang L, Yang L, et al. Chronic Microcystin-LR Exposure Induces Abnormal Lipid Metabolism via Endoplasmic Reticulum Stress in Male Zebrafish. *Toxins.* 2020 ; 12:107. <https://doi.org/10.3390/toxins12020107>.
419. Zhang D, Xie P, Liu Y, Qiu T. Transfer, distribution and bioaccumulation of microcystins in the aquatic food web in Lake Taihu, China, with potential risks to human health. *Sci. Total Environ.* 2009 ; 407(7) : 2191-99. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.12.039>.
420. Zhang D, Yuan L, Zhang L, Qiu T, Liao Q, Xiang J, et al. Pathological and biochemical characterizations of microcystin-LR-induced liver and kidney damage in chickens after acute exposure. *Toxicol.* 2022 ; 220: 106952. <https://doi.org/10.1016/j.toxicol.2022.106952>.
421. Zhang H, Zhao X, Li Y, Xie P. A meta-analysis on the toxicity of microcystin-LR to fish and mammals. *Environ. Pollut.* 2023 ; 330 (1) :121780. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121780>.
422. Zhang Y, Husk BR, Duy SV, Dinh QT, Sanchez JS, Sauvé S, et al. Quantitative screening for cyanotoxins in soil and groundwater of agricultural watersheds in Quebec, Canada. *Chemosphere.* 2021 ; 274: 129781. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.129781>.
423. Zhao Y, Xie P, Zhang X. Oxidative stress response after prolonged exposure of domestic rabbit to a lower dosage of extracted microcystins. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2009 ; 27: 195–9. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2008.10.005>.
424. Zhao Y, Xue Q, Su X, Xie L, Yan Y, Steinman AD. Microcystin-LR induced thyroid dysfunction and metabolic disorders in mice. *Toxicol.* 2015 ; 328: 135 – 141. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2014.12.007>.

425. Zhou M, Tu WW, Xu J. Mechanisms of microcystin-LR-induced cytoskeletal disruption in animal cells. *Toxicon*. 2015 ; 101: 92–100. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.05.005>.
426. Zhou Y, Wang L, Zhou Y, Mao XZ. Eutrophication control strategies for highly anthropogenic influenced coastal waters. *Sci. Total Environ*. 2020 ; 705: 135760. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135760>.
427. Zinsstag J, Kaiser Grolimund A, Heitz Tokpa K, Sreedharan R, Lubroth J, Caya F, et al. Advancing One human-animal-environment Health for global health security: What does the evidence say? *Lancet*. 2023; 401(10376): 591-604. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01595-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01595-1).
428. Zurawell RW, Chen H, Burke JM, Prepas EE. Hepatotoxic cyanobacteria: a review of the biological importance of microcystins in freshwater environments. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2005 ; 8(1):1-37. <https://doi.org/10.1080/10937400590889412>.



Annexes

ISSN: 2231-0816

doi: 10.14202/vetworld.2025.189-201

OPEN ACCESS

Veterinary World

RESEARCH ARTICLE

Impact of long-term cyanotoxin exposure on cattle: Biochemical, histological, and oxidative stress assessmentMounira Bensalem^{1*}, Amina Amrani², Hadjer Zaidi³, Fatah Sedrati⁴, Omar Lataou⁵, Zhi Wang⁶, and Hichem Naoui¹

1. Laboratory of Biodiversity and Ecosystems Pollution, University of Chadli Bendjedid, El Tarf, Algeria.

2. Department of Life and Nature Sciences, Sciences Faculty, University 20 Août 1955 Skikda, Algeria.

3. Department of Research Project Monitoring, Thematic Agency for Research in Health Sciences, Oran, Algeria.

4. Laboratory of Sciences and Technology of Water and Environment, Mohamed Cherif Messadia University, South Africa.

5. Central Pathology Laboratory, Mutair Hospital, Sakaka, Al Jouf, Kingdom of Saudi Arabia.

6. Key Laboratory for Environment and Disaster Monitoring and Evaluation of Hubei, Innovation Academy for Precision Measurement Science and Technology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan, 430071, China.

ABSTRACT

Background and Aim: Cyanobacterial blooms, driven by anthropogenic and climatic changes, pose significant ecological and health threats. This study investigates the long-term effects of microcystins (MCs), potent cyanotoxins, on cattle at Lake des Oiseaux, a Ramsar-listed wetland in Algeria. Aligning with the "One Health" framework, the research evaluates the biochemical, histological, and oxidative stress impacts of MCs on livestock as environmental sentinels.

Materials and Methods: A herd of 40 cattle (20 exposed and 20 non-exposed) was studied during the summer bloom period of 2019. Blood and liver samples were analyzed to assess biochemical markers (ALT, AST, ALP, GGT, etc.), histopathological changes, and oxidative stress parameters (GPx, CAT, SOD, LPO and GSH).

Results: Exposed cattle exhibited significant elevations in liver enzymes and oxidative stress markers, indicating hepatic inflammation and redox imbalance. Histological analysis revealed macrovascular steatosis, fibrosis, and bile duct dilatation. Antioxidant enzyme activities (GPx, CAT and SOD) were reduced, with notable depletion of GSH levels and increased lipid peroxidation. These findings reflect the cumulative cytotoxic effects of MC exposure. Non-exposed cattle showed no such changes.

Conclusion: Long-term MC exposure disrupts liver function and induces oxidative stress in cattle, implicating significant risks for both animal and human health. The bioaccumulation of cyanotoxins in livestock emphasizes the urgent need for preventive measures, including water monitoring, restricted livestock access to contaminated sites, and farmer education. These strategies are vital to mitigate risks under the "One Health" approach, ensuring sustainable livestock and public health.

Keywords: cattle health, cyanobacterial blooms, environmental pollution, lake des oiseaux, microcystin, one health, oxidative stress.

INTRODUCTION

Cyanobacterial toxins in water pose a threat to both humans and animals [1], with high morbidity and mortality rates worldwide [2, 3]. There are only a few studies on free-range cows and sheep raised in natural grasslands facing significant risks [4, 5]. According to Yunes [6], Amrani et al. [7], regardless of the route of

contamination, the presence of cyanobacterial cells is greater than blooms in areas with open waters, leading to a "One Health" issue [8–11]. There are over 275 structural congeners in microcystins (MCs) [12–14]. The most commonly identified types of microcystin-LR receptor (MC-LR) and microcystin-RR (MC-RR) [15–17]. MC-RR and MC-LR have been the subjects of numerous toxicological studies [2, 18]. Living cells can release

Corresponding Author: Mounira Bensalem

E-mail: m.bensalem@univ-skikda.dz

Received: 17-08-2024, Accepted: 24-12-2024, Published online: 27-01-2025

Co-authors: AA: amrani-amina@univ-skikda.dz, HZ: h.zaidi@univ-skikda.dz, FS: Fatah@univ-southafrica.ac.za, OL: olataou@mutair.gov.sa

ZW: zwang@ipcm.ac.cn, HN: naoui.hichem@univ-el-tarf.dz

How to Cite: Bensalem M, Amrani A, Zaidi H, Sedrati F, Lataou O, Wang Z, and Naoui H (2025) Impact of long-term cyanotoxin exposure on cattle: Biochemical, histological, and oxidative stress assessment, *Veterinary World*, 18(1): 189–201.Copyright: Bensalem, et al. This article is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Résumé

Les efflorescences de cyanobactéries représentent, pour la sécurité de l'eau, une menace sérieuse, le forçage anthropique étant l'un des importants moteurs de la nouvelle recrudescence et de l'expansion universelle des cyanobactéries à l'époque récente. Les effets probables des changements de l'utilisation des terres et du réchauffement climatique peuvent mener à des scénarios alambiqués et moins prévisibles dans leur gestion, en particulier lorsqu'il s'agit de prévoir les menaces liées à leurs toxines. L'estimation des effets de l'exposition à long terme du cheptel dans la vie réelle est encore insuffisamment étudiée.

L'eau du lac des Oiseaux est une eau douce ayant connu des proliférations corpulentes de *Microcystis spp* au cours des dix dernières années, elle irrigue les terres agricoles et abreuve le cheptel autour du lac. Ce travail vise à détecter l'impact des microcystines (MCs) sur les bovins, en tant qu'êtres vivants et sentinelles de la santé humaine et environnementale selon le concept « une seule santé ». Un échantillonnage aléatoire de bovins (20 taureaux et 20 vaches) en tant que groupe exposé (EG), pendant la saison estivale (3 mois) de l'année de 2019 a été effectué. Un échantillon de sang et de tissu hépatique a été prélevé pour chacun afin d'évaluer les effets de la consommation journalière de MCs. Les données recueillies ont été comparées à celles obtenues de bovins élevés autour du lac Fetzara en tant que groupe non exposé (NEG).

Les résultats montrent un accroissement des paramètres biochimiques sanguins (ALT, AST, ALP, GGT, TP, TC, LDH), une stéatose macrovacuolaire et une dilatation des canaux biliaires avec fibrose hépatique. L'exposition chronique suite à la consommation d'eau contaminée par les cyanotoxines a provoqué un déséquilibre du système redox par la diminution des enzymes de défense, GPx, CAT et SOD, l'accroissement de la LPO et le dérèglement de la production de GSH. Le transfert de cyanotoxines de l'eau d'abreuvement au cheptel dévoile un risque pour la santé humaine, animale et leur environnement ; cela nécessite des interventions immédiates pour sauver toutes les personnes impliquées dans la seule santé.

Mots clés : Microcystine, stress oxydatif, bovins, lac des Oiseaux, prévention environnementale, seule santé.