




**LUTTE CONTRE LES
MYCOTOXINES
DANS LES PAYS
A REVENU FAIBLE
ET INTERMEDIAIRE**

SOUS LA DIRECTION DE CHRISTOPHER P. WILD,
J. DAVID MILLER ET JOHN D. GROOPMAN

**RAPPORTS DES GROUPES
DE TRAVAIL DU CIRC N° 9**

W

RAPPORTS DES GROUPES DE TRAVAIL DU CIRC



LUTTE CONTRE LES MYCOTOXINES DANS LES PAYS A REVENU FAIBLE ET INTERMEDIAIRE

SOUS LA DIRECTION DE CHRISTOPHER P. WILD,
J. DAVID MILLER ET JOHN D. GROOPMAN

RAPPORTS DES GROUPES
DE TRAVAIL DU CIRC N° 9

Publié par le Centre international de Recherche sur le Cancer,
150, cours Albert Thomas, 69372 Lyon Cedex 08, France

©Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC), 2015

Distribué par

Editions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 Avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse
(Tél. : +41 22 791 3264 ; fax : +41 22 791 4857 ; email : bookorders@who.int).

Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé bénéficient de la protection prévue par les dispositions du protocole 2 de la Convention universelle pour la protection du droit d'auteur. Tous droits réservés.

Les appellations utilisées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part du Secrétariat de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, des territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes ou de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

Les opinions exprimées dans la présente publication n'engagent que leurs auteurs.

Le Centre international de Recherche sur le Cancer accueille favorablement les demandes d'autorisation visant à reproduire ou à traduire ses publications, en partie ou intégralement. Les demandes à cet effet – que ce soit pour la vente ou la distribution non commerciale – doivent être adressées au Service de Communication, Centre international de Recherche sur le Cancer, par courrier électronique adressé à publications@iarc.fr.

Image de couverture : Dispersion des arachides pour séchage au soleil avant le stockage, en Guinée
(Source : C.P. Wild/CIRC).

Ce livre est également disponible en version électronique sur :
<http://www.iarc.fr/fr/publications/pdfs-online/wrk/wrk9/index.php>.

Catalogage à la source : Bibliothèque du CIRC

[Mycotoxin control in low- and middle-income countries. Français]

Lutte contre les mycotoxines dans les pays à revenu faible et intermédiaire / sous la direction de Christopher P. Wild, J. David Miller, John D. Groopman

(Rapports des Groupes de travail du CIRC ; 9)

1. Mycotoxines 2. Aflatoxines – effets nocifs 3. Fumonisines – effets nocifs 4. Pays en voie de développement
5. Contamination des aliments – prévention et contrôle 6. Troubles de la croissance – épidémiologie
7. Tumeurs du foie – prévention et contrôle
I. Rapports des Groupes de travail du CIRC II. Collection

Traduction de : Mycotoxin control in low- and middle-income countries

ISBN 978-92-832-2513-3

(Classification NLM : W1)

Sommaire

Membres du Groupe de travail	v
Remerciements	viii
Résumé	ix
Chapitre 1	1
Exposition humaine aux aflatoxines et aux fumonisines	
Chapitre 2	7
Retard de croissance de l'enfant dans les pays en développement	
Chapitre 3	13
Rôle de l'aflatoxine dans l'aflatoxicose et le cancer du foie	
Chapitre 4	17
Effets des aflatoxines et des fumonisines sur la croissance de l'enfant	
Chapitre 5	23
Toxicité fœtale et néonatale des aflatoxines et des fumonisines	
Chapitre 6	27
Effets des aflatoxines et des fumonisines sur le système immunitaire et la fonction intestinale	
Chapitre 7	31
Stratégies d'intervention visant à réduire l'exposition humaine aux aflatoxines et aux fumonisines	
Références	45
Déclarations d'intérêts	56

Membres du Groupe de travail

Participants

Dr Chidozie Amuzie

MPI Research and Michigan State University
Mattawan, MI, USA
chidozie.amuzie@mpiresearch.com

Dr Ranajit Bandyopadhyay

International Institute of Tropical Agriculture (IITA)
Ibadan, Oyo State, Nigéria
r.bandyopadhyay@cgiar.org

Dr Ramesh V. Bhat

(absent excusé)
Spécialiste international de la sécurité sanitaire des aliments (à la retraite)
Hyderabad, Inde
rameshbhatv@gmail.com

Dr Robert Black

Director, Institute of International Programs
Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
Baltimore, MD, USA
rblack@jhsph.edu

Dr Hester Burger

Institute of Biomedical and Microbial Biotechnology
Cape Peninsula University of Technology
Cape Town, Afrique du Sud
burgerh@cput.ac.za

Dr Kitty F. Cardwell

National Institute of Food and Agriculture
Washington, DC, USA
kcardwell@nifa.usda.gov

Dr Wentzel Gelderblom

Institute of Biomedical and Microbial Biotechnology
Cape Peninsula University of Technology
Cape Town, Afrique du Sud
gelderblomw@cput.ac.za

Dr Yun Yun Gong

School of Biological Sciences
Queen's University Belfast
Belfast, Royaume-Uni
y.gong@qub.ac.uk

Dr John D. Groopman

Department of Environmental Health Sciences
Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health
Baltimore, MD, USA
jgroopm1@jhu.edu

Dr Martin Kimanya

School of Life Sciences
and Bioengineering
Nelson Mandela African Institution
of Science and Technology
Arusha, République unie
de Tanzanie
martin.kimanya@nm-aist.ac.tz

Dr J. David Miller

(Chair of the Meeting)
Department of Chemistry
College of Natural Sciences
Carleton University
Ottawa, Ontario, Canada
david_miller@carleton.ca

Dr Isabelle Oswald

Centre de recherche en
toxicologie alimentaire (Toxalim)
Institut National de la Recherche
Agronomique (INRA)
Toulouse, France
isabelle.oswald@toulouse.inra.fr

Dr Michelangelo Pascale

Institute of Sciences
of Food Production
National Research Council of Italy
Bari, Italie
michelangelo.pascale@ispa.cnr.it

Dr Gary A. Payne

Department of Plant Pathology
North Carolina State University
Raleigh, NC, USA
gary_payne@ncsu.edu

Dr Timothy D. Phillips

College of Veterinary Medicine
and Biomedical Sciences
Texas A&M University
College Station, TX, USA
tphillips@cvm.tamu.edu

Dr Ronald Riley

Toxicology and Mycotoxin
Research Unit
United States Department
of Agriculture
Athens, GA, USA
ron.riley@ars.usda.gov

Dr Gordon S. Shephard

Institute of Biomedical
and Microbial Biotechnology
Cape Peninsula University
of Technology
Cape Town, Afrique du Sud
gshephard@mweb.co.za

Dr Rebecca Stoltzfus

Director, Program in
International Nutrition
Division of Nutritional Sciences
Cornell University
Ithaca, NY, USA
rjs62@cornell.edu

Dr Yoshiko Sugita-Konishi

Department of Food Hygiene
The Graduate School of Life
and Environmental Sciences
Azabu University
Sagamihara, Kanagawa Prefecture,
Japan
y-konishi@azabu-u.ac.jp

Dr Paul C. Turner

Maryland Institute for Applied
Environmental Health
College Park, MD, USA
pturner3@umd.edu

Dr Gerald N. Wogan

Department of Biological
Engineering
Massachusetts Institute
of Technology
Cambridge, MA, USA
wogan@mit.edu

Dr Felicia Wu

(participation par téléconférence)
Department of Agricultural, Food,
and Resource Economics
Michigan State University
East Lansing, MI, USA
fwu@anr.msu.edu

Délégués**Dr Amare Ayalew**

(absent excusé)
Partnership for Aflatoxin Control
in Africa (PACA)
African Union Commission
Addis Ababa, Ethiopie
amarea@africa-union.org

Dr Vittorio Fattori

Food Safety and Codex Unit
Food and Agriculture Organization
of the United Nations (FAO)
Rome, Italie
vittorio.fattori@fao.org

Dr Sindura Ganapathi

Program Officer, Global Health
Bill & Melinda Gates Foundation
Seattle, WA, USA
sindura.ganapathi@gatesfoundation.org

Dr Jef Leroy

International Food Policy
Research Institute
Washington, DC, USA
j.leroy@cgiar.org

Dr Adelheid Onyango

Département Nutrition
pour la santé et le développement
Organisation mondiale de la Santé
Genève, Suisse
onyangoa@who.int

Dr Shelly Sundberg

Senior Program Officer,
Global Health
Bill & Melinda Gates Foundation
Seattle, WA, USA
shelly.sundberg@gatesfoundation.org

Dr Angelika Tritscher

Département Sécurité sanitaire
des aliments et zoonoses
Organisation mondiale de la Santé
Genève, Suisse
tritschera@who.int



Secrétariat du CIRC

Dr Rosita Accardi-Gheit

Groupe Biologie des infections
et cancer
Centre international de
Recherche sur le Cancer
(CIRC)
Lyon, France
accardir@iarc.fr

Dr Reetta Holmila

Groupe Epigénétique
Section Mécanismes
de la cancérogenèse
Centre international de
Recherche sur le Cancer
(CIRC)
Lyon, France
holmilar@iarc.fr

Dr Christopher P. Wild

Directeur
Centre international de
Recherche sur le Cancer
(CIRC)
Lyon, France
director@iarc.fr

Assistance administrative

Susan Haver-Legros

Assistante administrative
Bureau du Directeur
Centre international de
Recherche sur le Cancer
(CIRC)
Lyon, France
havers@iarc.fr

Laurence Marnat

Secrétaire
Bureau du Directeur
Centre international de
Recherche sur le Cancer
(CIRC)
Lyon, France
marnatl@iarc.fr

Equipe de production

Jennifer Brandt

Rédactrice technique

Karen Müller

Rédactrice anglophone

Sylvia Lesage

Assistante publications

Traduction

Betty Dodet

Traductrice

Remerciements

Ce Rapport du Groupe de travail du CIRC a été financé en partie par une subvention de la Fondation Bill & Melinda Gates.

Nous tenons à remercier Reetta Holmila, Rosita Accardi-Gheit, Susan Haver-Legros et Laurence Marnat pour leur aide pendant la réunion du Groupe de travail et tout au long de la préparation de ce Rapport.

A l'occasion de cette réunion, la Médaille d'honneur du CIRC (2010) a été remise au Professeur Gerald Wogan, en reconnaissance de sa longue et brillante carrière consacrée à l'étude du rôle des aflatoxines dans le cancer du foie chez l'homme.

Résumé

Selon les estimations, 500 millions de personnes parmi les plus pauvres d'Afrique sub-saharienne, d'Amérique latine et d'Asie sont exposées aux mycotoxines, à des niveaux susceptibles d'entraîner une augmentation substantielle de la mortalité et de la morbidité (Pitt et coll., 2012). Ce problème ne date pas d'aujourd'hui. En effet, peu après l'identification des aflatoxines, leur impact sur la santé de l'enfant a immédiatement retenu l'attention. En 1966, suite au décès survenus en Afrique chez des enfants qui avaient consommé des aliments contaminés par des aflatoxines, le Groupe consultatif FAO/OMS/UNICEF sur les protéines a décidé de fixer à 30 ppb le taux limite d'aflatoxine dans les compléments protéinés à base d'arachide (Anonyme, 1966). A cette époque, le maïs ne représentait en Afrique

qu'une faible part de l'apport en calories, qui était assuré essentiellement par le sorgho, le millet et le manioc, ce qui n'est plus le cas aujourd'hui.

Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC), agence de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), a constitué un Groupe de travail qui s'est réuni à Lyon, du 30 juin au 3 juillet 2014, pour examiner, de façon systématique et indépendante, les données scientifiques relatives aux effets nocifs de l'exposition aux aflatoxines et aux fumonisines résultant de la consommation de maïs et d'arachide contaminés. Le Groupe a procédé à l'évaluation des interventions applicables au niveau individuel et communautaire et susceptibles de réduire l'exposition humaine et la morbidité qui s'ensuit. Ce Rapport constitue ainsi un

document de référence pour la mise en place d'interventions à l'échelle internationale, et devrait permettre aux responsables d'investir en toute confiance dans des stratégies efficaces visant à sauver des vies humaines. Il fournit également des indications sur les études supplémentaires nécessaires pour obtenir la preuve du bien-fondé de certains axes d'intervention particuliers.

Le Groupe de travail s'est intéressé à quatre domaines principaux : le niveau d'exposition aux aflatoxines et aux fumonisines ; leurs effets sur la santé prénatale et infantile ; les mécanismes par lesquels ces mycotoxines pourraient exercer leur effet nocif, et enfin les stratégies d'intervention efficaces dans les pays à faible revenu. Jusqu'ici, les recherches s'étaient surtout focalisées sur l'effet cancérigène des aflatoxines. Mais compte tenu de

plusieurs études récentes, réalisées principalement en Afrique, ce Rapport traite également des effets des mycotoxines sur la croissance de l'enfant après sevrage.

La malnutrition chronique entraîne chez l'enfant un retard de croissance, qui va affecter sa survie, sa santé et son développement, ce qui représente un lourd fardeau au niveau de la population mondiale. En 2012, on estimait à 162 millions le nombre d'enfants de moins de 5 ans souffrant de retard de croissance dans le monde. La malnutrition et les infections répétées, aussi bien pendant la grossesse que durant les premières années de vie, sont responsables de problèmes de croissance chez l'enfant, mais on ne connaît pas la contribution relative de chacun de ces facteurs au retard de croissance. Par ailleurs, les stratégies d'intervention disponibles en matière de nutrition dans les régions les plus affectées ne permettraient de réduire la prévalence du retard de croissance que de 20% environ (Bhutta et coll., 2013), ce qui illustre notre ignorance quant aux moyens de prévenir le retard de croissance, notamment en ce qui concerne l'exposition aux mycotoxines.

Ce Rapport conclut à l'absence de données de surveillance relatives à l'exposition aux aflatoxines en dehors des pays développés. Néanmoins, les données disponibles résultant de l'analyse de denrées contaminées et de l'évaluation de l'exposition de certaines populations, grâce à l'utilisation de biomarqueurs, indiquent que le risque d'exposition aux mycotoxines est probablement élevé dans toute l'Afrique, ainsi qu'en Amérique latine et dans certaines régions d'Asie. Des études plus récentes montrent en outre que les populations

consommatrices de maïs vivant dans ces régions pourraient être exposées à la fois à des taux élevés d'aflatoxines et de fumonisines.

En dépit des difficultés, il faut à l'avenir donner la priorité aux programmes de surveillance des mycotoxines, et évaluer la possibilité de les intégrer aux systèmes de surveillance existants. A court terme, on pourrait ajouter les données provenant des études ponctuelles jugées de bonne qualité à la Base de données sur la contamination des aliments du Système mondial de surveillance de l'environnement (*Global Environment Monitoring System* ; GEMS). Enfin, il faudrait développer un test rapide, à large spectre, bon marché et facile à utiliser, qui permette de détecter ces toxines sur le terrain/au niveau des parcelles de subsistance. Il pourrait s'agir d'un système d'alarme rapide qui donnerait des indications permettant de riposter de façon adaptée et de mener les actions qui s'imposent pour la sécurité sanitaire des aliments.

Les aflatoxines sont responsables de cancers du foie chez l'homme et, à hautes doses, elles peuvent entraîner la mort par aflatoxicose. Des rapports plus récents font état d'effets nocifs importants sur la croissance de l'enfant, ainsi que sur la modulation du système immunitaire. Ces observations concordent avec la mise en évidence d'altérations du développement fœtal, du système immunitaire et de la fonction intestinale dans les modèles animaux pertinents. Considérées dans leur ensemble, les quelques études de population bien documentées et les données mécanistiques obtenues dans les modèles animaux pertinents

suggèrent que l'exposition aux mycotoxines contribue au retard de croissance, que ce soit indépendamment ou en combinaison avec d'autres facteurs de risque. Ces résultats justifient des investissements dans de nouvelles études longitudinales sur le rôle de l'exposition aux mycotoxines dans le retard de croissance de l'enfant, et notamment sur l'étude des mécanismes sous-jacents.

Pour évaluer l'efficacité des interventions dans les pays à revenu faible, le Groupe de travail s'est appuyé sur les études fiables qui montraient clairement, de façon directe ou indirecte, un réel bénéfice pour la santé, et notamment une diminution des taux de biomarqueurs des mycotoxines. A l'aide de critères largement acceptés pour l'évaluation des actions en santé publique, une quinzaine d'interventions ont été placées dans l'une des quatre catégories suivantes : (1) indications suffisantes pour la mise en œuvre de l'intervention, (2) besoin de données supplémentaires sur le terrain, (3) besoin de recherche formative et (4) absence de preuves ou inefficacité de l'intervention. Le Groupe de travail a également élaboré des recommandations relatives à la conception des nouvelles études qui s'imposent et la possibilité de les réaliser à plus grande échelle.

Le Groupe de travail a estimé que quatre des interventions examinées sont prêtes à être mises en œuvre. Celle dont l'effet bénéfique pour la santé est le mieux établi, mais aussi le plus difficile à appliquer, consiste à augmenter la diversité alimentaire. Les 3 autres stratégies retenues sont : le tri des récoltes, un ensemble de mesures post-récolte concernant notamment l'amélioration du stockage et,

en Amérique latine, l'optimisation de la nixtamalisation du maïs. Plusieurs interventions ont été jugées applicables dans des situations d'urgence de contamination extrême (par exemple l'utilisation de chimioprotecteurs, agents que l'on peut ajouter aux aliments pour atténuer les effets de l'aflatoxine ingérée).

Comme on l'envisage actuellement, il conviendrait que les

organisations du secteur public, les organisations non gouvernementales et les fonds privés investissent dans les mesures recommandées, à l'échelle des parcelles de subsistance, des petites exploitations et des différentes étapes de la chaîne alimentaire.

Références

Anonyme (1966). Alarm about mycotoxins. *Nature*. 212:1512.

Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A, Gaffey MF, Walker N, Horton S, et al.; Lancet Nutrition Interventions Review Group; Maternal and Child Nutrition Study Group (2013). Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet*. 382(9890):452–77. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60996-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60996-4) PMID:23746776

Pitt JI, Wild CP, Baan RA, Gelderblom WCA, Miller JD, Riley RT, et al., editors (2012). Improving public health through mycotoxin control. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC Scientific Publications Series, No. 158).

Exposition humaine aux aflatoxines et aux fumonisines

Pour pouvoir étudier l'impact des mycotoxines sur la santé et identifier des mesures efficaces d'atténuation, il faut disposer d'informations sur leur prévalence dans les aliments de base. Il faut également bien connaître les particularités de chaque pays ou de chaque région pour pouvoir identifier les denrées alimentaires responsables de l'exposition aux toxines dans les différentes populations. Les données de prévalence permettent également de suivre l'efficacité des mesures de sécurité sanitaire des aliments telles que l'instauration de taux maximums, tout en sachant que leur respect pourrait avoir des implications pour la sécurité de l'approvisionnement. En suivant l'évolution de la prévalence, on peut également obtenir des informations sur l'efficacité des différentes stratégies mises

en place pour réduire la contamination ou les niveaux d'exposition.

Pour évaluer le risque, c'est-à-dire pour connaître l'impact des mycotoxines sur la sécurité sanitaire des aliments et sur la santé de l'individu ou de la population, il suffit, dans l'idéal, de déterminer le niveau d'exposition, en intégrant les taux de contamination des aliments aux profils de consommation alimentaire. Ce n'est généralement pas possible dans les pays en développement, essentiellement à cause de l'absence d'informations sur le pays, ainsi que du manque de ressources et de capacités d'analyse.

Les biomarqueurs d'exposition, comme par exemple les adduits aflatoxine-albumine (AF-alb) sériques ou la fumonisine B₁ urinaire (UFB₁), permettent d'estimer l'exposition à chacune de ces toxines

indépendamment de leur source, de façon plus intégrée et en principe plus fiable. La mesure de l'exposition, que ce soit en combinant l'évaluation de la consommation aux niveaux de contamination ou à l'aide des biomarqueurs, peut servir à identifier les principaux composants alimentaires impliqués, à définir des zones où le niveau d'exposition n'est pas acceptable, à évaluer l'impact des mycotoxines sur la santé et leur rôle dans le développement de la maladie, et enfin à déterminer l'efficacité des stratégies d'intervention. Les nouvelles méthodes d'analyse multi-toxines, appliquées aux aliments ou aux prélèvements biologiques, ont permis de prendre conscience de l'exposition simultanée à l'aflatoxine et à la fumonisine, ou à d'autres mycotoxines que l'on ne soupçonnait pas.

Exposition aux aflatoxines

Les aflatoxines sont des mycotoxines que l'on trouve sous quatre formes principales : aflatoxines B₁ (AFB₁), B₂ (AFB₂), G₁ (AFG₁) et G₂ (AFG₂). Les aflatoxines se développent sur de nombreuses cultures, et notamment sur les principales céréales alimentaires de base (comme le maïs), les fruits à coque et les légumineuses comestibles, ainsi que leurs produits. En général, l'AFB₁ atteint les niveaux de contamination les plus élevés et c'est la plus toxique. Les aflatoxines sont produites essentiellement par *Aspergillus flavus*, qui produit les AFB₁ et AFB₂, et *Aspergillus parasiticus*, qui produit les quatre formes d'aflatoxines. La contamination peut se produire avant ou après la récolte ou dans les deux cas.

Les niveaux de contamination par les aflatoxines peuvent grandement varier, allant des produits conformes aux seuils maximums stricts fixés par la Commission européenne (2 µg/kg pour l'AFB₁ ; 4 µg/kg pour le taux total d'aflatoxines [somme des AFB₁, AFB₂, AFG₁ et AFG₂] dans les céréales et les fruits à coque destinés directement à la consommation humaine) (Commission européenne, 2010) jusqu'à des taux de contamination susceptibles d'entraîner une aflatoxicose aiguë. Par exemple, le dosage des aflatoxines totales, lors d'une enquête effectuée en 2004 dans les marchés ruraux de quatre districts du Kenya à l'occasion d'une épidémie aiguë, a montré des taux allant de 1 à 46 400 µg/kg, avec 7% des échantillons dépassant 1000 µg/kg (Lewis et coll., 2005). En 2003, Shephard (2003) a fait la synthèse des données disponibles pour les pays africains. Plus récemment Rodrigues et coll. (2011) et Schatzmayr et Streit (2013) ont

publié des données sur les teneurs en aflatoxine trouvées dans divers échantillons collectés à travers le monde. Gnonlonfin et coll. (2013) ont également publié récemment des résultats concernant l'Afrique. Parmi les exemples de contamination de denrées alimentaires cités dans ces publications figurent des gâteaux aux cacahuètes provenant du Nigéria (taux allant de 20 à 455 µg/kg) ; des arachides brutes provenant du Kenya (taux non détectables et jusqu'à 7525 µg/kg) et du Botswana (12–329 µg/kg) ; et du maïs provenant du Bénin (2–2500 µg/kg), du Ghana (20–355 µg/kg) et de Zambie (1–109 µg/kg). Les autres sources de contamination alimentaire rapportées pour les divers pays africains comprennent le manioc, le souchet, le niébé, le sorgho, le gombo et le piment, mais du fait des habitudes alimentaires, ce sont le maïs et l'arachide qui sont les plus importants en termes de niveaux d'exposition.

L'aflatoxine M₁ (AFM₁) est un métabolite toxique de l'AFB₁, classé comme cancérigène possible pour l'homme (IARC, 2012). Ce composé se retrouve dans l'urine et dans le lait des animaux exposés, et aussi chez l'homme. Les données sur le passage de l'AFM₁ dans le lait sont limitées, mais il se situerait, d'après les estimations, entre 0,1% et 0,4% (Zarba et coll., 1992), et l'exposition de nourrissons à l'AFM₁ à partir du lait maternel a été notée dans les pays en développement (Shephard, 2004 ; Turner, 2013 ; Magoha et coll., 2014). La présence d'AFM₁ dans le lait de vaches consommant du fourrage contaminé par l'AFB₁ est une source supplémentaire d'exposition. Lors de la 56^e réunion du Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* ; JECFA), les scientifiques ont compilé les

données sur les taux d'AFM₁ trouvés dans le lait de vache commercialisé, frais ou transformé (Henry et coll., 2001). Mais les données relatives à l'Afrique sont rares, et celles qui ont été rapportées ne reflètent probablement pas les niveaux d'exposition habituels dans les villages ou les exploitations agricoles de subsistance. Des études complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les conséquences de l'ingestion d'AFM₁ à partir du lait maternel et/ou du lait de vache en Afrique.

Liu et Wu (2010) ont évalué l'ingestion d'aflatoxine dans le monde (en ng/kg de poids corporel/jour) à partir de l'estimation de la consommation habituelle de maïs et d'arachide, des leurs niveaux de contamination, et du poids corporel. Pour l'Afrique, les estimations concernent l'Afrique du Sud (0–17 ng/kg de poids corporel/jour), l'Éthiopie (1–36), la Gambie (4–115), le Kenya (4–133), le Mozambique (39–180), le Nigéria (139–227), la République démocratique du Congo (0–27), la République unie de Tanzanie (0–50) et le Zimbabwe (18–43). Les taux d'ingestion rapportés pour la Chine et les pays d'Asie du Sud-Est sont également élevés par rapport aux pays d'Europe occidentale et d'Amérique du Nord, où les taux situent entre 0 et 1 ng/kg de poids/jour (Turner et coll., 2012 ; Schleicher et coll., 2013). D'après ces résultats, l'exposition est de beaucoup la plus importante dans les régions à faible revenu. Il faut toutefois noter que ces estimations se fondent sur des données extrêmement limitées, en particulier pour les régions où le risque d'exposition est le plus élevé.

Exposition aux fumonisines

Les fumonisines, produites essentiellement par *Fusarium verticillioides*

(Sacc.) Nirenberg et *F. proliferatum* (Matsush.) Nirenberg, sont des contaminants courants du maïs et des produits à base de maïs. La fumonisine B₁ (FB₁) est la plus abondante (généralement ~70% des contaminations par les fumonisines), et on la trouve généralement en même temps que les fumonisines B₂ (FB₂) et B₃ (FB₃), ces dernières étant en quantités moindres. Sa présence dans le sorgho a également été rapportée (Bulder et coll., 2012).

Les fumonisines ont été évaluées par le JECFA en 2001 et en 2012 (Bolger et coll., 2001 ; Bulder et coll., 2012). Comme l'exposition résulte à la fois du niveau de contamination et du niveau de consommation, certaines communautés rurales dans les pays en développement peuvent dépasser la dose journalière maximale tolérable provisoire (DJMTP) de 2 µg/kg de poids/jour de fumonisine si leur alimentation contient des quantités importantes de maïs (Burger et coll., 2010).

Wild et Gong (2010) ont analysé les données disponibles sur les niveaux d'ingestion de fumonisine (µg/kg de poids/jour) dans plusieurs pays d'Afrique, notamment l'Afrique du Sud (agglomérations de Bizana [1–19 µg/kg de poids/jour] et de Centane [2–36], Transkei [4] et KwaZulu-Natal [0]), le Burkina Faso (0–2) et le Kenya (ville de Bomet [$< 0,1$]). En République unie de Tanzanie, Kimanya et coll. (2014) ont noté des taux d'exposition de 0,2 à 26 µg/kg de poids/jour chez les enfants.

En Amérique latine, l'exposition à la fumonisine a été estimée à 3,5 µg/kg de poids/jour (zones urbaines) et 15,5 µg/kg de poids/jour (zones rurales) au Guatemala (Wild et Gong, 2010). Une étude plus récente fait état de doses ingérées se situant entre 0,20–23 µg/kg de poids/jour (Torres et coll., 2014).

Biomarqueurs des aflatoxines et des fumonisines

Les niveaux de contamination et de consommation des denrées alimentaires peuvent varier énormément entre les villages et entre les individus dans le contexte d'une agriculture de subsistance en milieu rural. Ces deux paramètres (contamination et consommation) sont difficiles à mesurer et à analyser. La toxicocinétique et la toxicodynamique des toxines ingérées varient selon les individus. C'est pourquoi des efforts considérables ont été consacrés au développement de biomarqueurs des aflatoxines et des fumonisines (Turner et coll., 2012).

Pour l'AFB₁, les adduits AF–alb présents dans le sang périphérique ont été validés comme biomarqueurs des expositions de durée modérée ou de longue durée (plusieurs mois), tandis que les biomarqueurs urinaires, aflatoxine–N7-guanine et AFM₁, reflètent les expositions plus récentes. Grâce à ces biomarqueurs, il a été possible d'établir un lien entre l'exposition aux aflatoxines et le développement du cancer du foie (Kensler et coll., 2011 ; IARC, 2012) et de démontrer l'efficacité des études d'intervention (Turner et coll., 2005).

D'après les données obtenues en Afrique sub-saharienne avec les biomarqueurs des aflatoxines validés, il est probable que les niveaux d'exposition varient énormément dans de nombreuses régions, entre zones agro-écologiques et villages voisins et même au sein de ces zones agro-écologiques et de ces villages, ainsi qu'au cours des saisons et au fil des années (Turner et coll., 2012 ; Turner, 2013). Les données obtenues avec les biomarqueurs soulignent encore l'importance de l'exposition périnatale, notamment *in utero* et durant la petite enfance. Les études

effectuées en Afrique occidentale désignent le maïs et l'arachide comme les deux principales sources d'ingestion d'aflatoxines. Les niveaux de biomarqueurs retrouvés habituellement chez les enfants de moins de 5 ans au Bénin, en Gambie et au Togo peuvent atteindre 1000 pg d'aflatoxine–lysine/mg d'albumine (Turner, 2013). Pour comparaison, les niveaux d'adduits AF–alb rapportés lors de la récente enquête nationale sur la santé et la nutrition des Etats-Unis (*National Health and Nutrition Examination Survey* ; NHANES) étaient pratiquement tous (99%) en-dessous de la limite de détection, et la moyenne géométrique des résultats positifs n'était que de 0,8 pg/mg (Schleicher et coll., 2013).

L'AF–alb a également été utilisée dans diverses études pour évaluer l'association entre l'exposition aux aflatoxines et le retard de croissance chez les nourrissons et les jeunes enfants (Turner, 2013). Habituellement, les marqueurs de l'exposition chronique aux aflatoxines sont considérés comme plus fiables, car ils fournissent une mesure intégrée sur plusieurs mois. Plusieurs biomarqueurs potentiels de l'exposition aux fumonisines ont été étudiés, parmi lesquels les bases sphingoides dans le plasma et l'urine, et la FB₁ dans les cheveux, les ongles, le sérum, l'urine et les fèces (Shepherd et coll., 2007), mais aucun d'eux n'a été validé dans des études chez l'homme. L'UFB₁ a été mesurée dans des échantillons provenant de sujets habitant dans des régions où l'exposition aux fumonisines alimentaires est élevée (Gong et coll., 2008a ; Xu et coll., 2010 ; van der Westhuizen et coll., 2011 ; Riley et coll., 2012 ; Torres et coll., 2014). En règle générale, des liens statistiquement significatifs ont été rapportés entre les taux d'UFB₁ et les taux d'ingestion de FB₁ mesurés ou

estimés ; mais d'après les données publiées, la mesure des marqueurs urinaires ne reflète que modérément le niveau d'ingestion.

Présence simultanée d'aflatoxines et de fumonisines

La présence simultanée d'aflatoxines et de fumonisines a été largement démontrée par l'étude des biomarqueurs et par l'analyse des aliments. En République unie de Tanzanie, le dosage de l'AF₁-alb et de l'UFB₁ effectué chez des jeunes enfants (Shirima et coll., 2013) a montré une prévalence élevée des deux mycotoxines, et l'exposition simultanée aux deux toxines chez 82% des enfants. Une corrélation modeste, mais statistiquement significative, a également été observée entre les concentrations de ces deux biomarqueurs ($r = 0,375$, $P < 0,001$) (Shirima et coll., 2013). Même si la présence d'aflatoxine et de fumonisine était moins fréquente dans les échantillons d'urine provenant de deux grandes villes du Cameroun, Yaoundé et Bamenda (Abia et coll., 2013) et de zones rurales du Nigéria (Ezekiel et coll., 2014), des expositions simultanées ont été mises en évidence. Les différences de sensibilité des méthodes d'analyse utilisées pour ces différentes études limitent toutefois la possibilité de comparaisons directes. Dans une autre étude menée au Cameroun, la recherche des marqueurs urinaires des mycotoxines chez les jeunes enfants a mis en évidence leur exposition concomitante à l'aflatoxine et à la fumonisine (Njumbe Ediage et coll., 2013). Ces données ont été complétées par une enquête dans de nombreuses zones agro-écologiques du Cameroun, où il s'est avéré que le maïs, l'arachide et le manioc étaient contaminés par de nombreuses mycotoxines (des fumonisines ont été trouvées dans

74% des échantillons de maïs et des aflatoxines dans 22% des échantillons de maïs, 29% des échantillons d'arachide et 25% des échantillons de manioc) (Ediage et coll., 2014). Dans une autre étude, Probst et coll. (2014) ont évalué la contamination par l'aflatoxine et la fumonisine de 339 échantillons de maïs provenant de 18 pays d'Afrique. Des aflatoxines ont été détectées (limite de détection, LD, 1 µg/kg) dans 47% des échantillons ; 7% avaient des taux dépassant 20 µg/kg et 6% dépassaient 100 µg/kg (le niveau maximum était de 1409 µg/kg). Des fumonisines ont été détectées (LD, 500 µg/kg) dans 81% des échantillons, avec 7% dépassant 5000 µg/kg et 3% dépassant 100 000 µg/kg. La contamination simultanée par des aflatoxines et des fumonisines a été observée dans 35% des échantillons. Les concentrations des deux contaminants variaient selon la région, mais pour la Province de la Côte au Kenya, par exemple, 50% des échantillons contenaient des niveaux élevés d'aflatoxines (moyenne, 97 µg/kg) et de fumonisines (moyenne, 32 000 µg/kg) (Probst et coll., 2014).

L'exposition simultanée aux aflatoxines et aux fumonisines est également bien démontrée en Amérique latine. Le maïs provenant de 22 districts du Guatemala a fait l'objet d'analyses ; 36% des 572 échantillons se sont révélés positifs pour les aflatoxines (moyenne, 63 µg/kg ; fourchette pour les échantillons positifs, 5–2655 µg/kg), et 99% des 640 échantillons étaient positifs pour les fumonisines (moyenne, 1800 µg/kg ; fourchette pour les échantillons positifs, 10–17 000 µg/kg) (Torres et coll., 2015).

Limites des analyses

L'utilisation de biomarqueurs urinaires est limitée par le volume

d'urine nécessaire. Même si le développement des techniques très sensibles de chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS) facilite la biosurveillance, le coût de l'instrumentation nécessaire restreint son utilisation aux laboratoires spécialisés. Avec le développement des techniques d'analyse multitoxines fondées sur la LC-MS/MS, des méthodes multibiomarqueurs – extension des méthodes multimycotoxines pour l'analyse des aliments – ont été mises au point pour le dosage biologique des toxines, dont la FB₁ et l'AFM₁ (Solfrizzo et coll., 2011 ; Warth et coll., 2012). Ces méthodes ont été appliquées en Afrique pour évaluer l'exposition (Abia et coll., 2013 ; Shephard et coll., 2013 ; Ezekiel et coll., 2014). A ce jour, peu d'études permettent de comparer les méthodes multitoxines des différents laboratoires. C'est pourquoi on accorde actuellement plus de confiance aux données résultant de mesures individuelles, mais il est urgent d'effectuer des études comparatives des méthodes des différents laboratoires pour pouvoir mieux les exploiter. Un autre problème tient au fait que certaines méthodes multitoxines, en particulier pour les aliments, pourraient mesurer des contaminants sans grand rapport avec la santé humaine, ce qui pourrait engendrer inutilement des coûts supplémentaires (par exemple, s'il faut mesurer > 60 métabolites) et être à l'origine d'erreurs dans les dosages.

Principales lacunes scientifiques

Le problème de l'exposition aux mycotoxines est très aigu dans les pays en développement, qui manquent de ressources et de capacités pour effectuer les analyses. Par conséquent, peu de données sont

disponibles pour ces pays et celles qui le sont reposent généralement sur un nombre limité d'échantillons de qualité incertaine. De ce fait, le fossé se creuse entre pays développés et pays en développement quant à la qualité et la quantité des données de prévalence générées par les laboratoires. Il faudrait disposer, dans les pays en développement, d'outils d'échantillonnage et d'analyse adaptés aux besoins spécifiques, comme par exemple :

- Une méthode de détection utilisable sur le terrain/au niveau des parcelles de subsistance, qui soit bon marché et facile à utiliser, et permette toute une gamme d'analyses dynamiques. Cela pourrait en outre constituer un système d'alerte rapide qui donnerait des indications pour la riposte et les actions à mener pour assurer la sécurité sanitaire des denrées alimentaires.
- Un programme de surveillance régional ou national, impliquant la mise en place d'un laboratoire de référence dans la région ou le pays concerné. Le programme de surveillance devra s'intégrer aux systèmes de surveillance existants et se développer avec le temps. Par exemple, de nombreuses régions possèdent des programmes nationaux concernant la santé et la nutrition, auprès desquels il est possible de se procurer des échantillons biologiques. On pourrait leur demander de recueillir de plus grands volumes d'échantillons (par exemple pour permettre la surveillance urinaire des substances xénobiotiques) à l'occasion de leurs enquêtes nationales. Les nouvelles activités de surveillance pourraient inclure à la fois l'analyse des denrées alimentaires et la recherche de biomarqueurs.

Pour mener à bien un programme de surveillance des denrées alimentaires, il est nécessaire d'avoir déjà

des plans bien établis pour le recueil des échantillons. La conception de plans d'échantillonnage dans le but de déceler la présence de mycotoxines dans les denrées alimentaires est complexe, mais il existe un outil pour aider les pays à cet égard : l'outil d'échantillonnage pour les mycotoxines de l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (*Food and Agriculture Organization of the United Nations* ; FAO) (<http://www.fstools.org/mycotoxins/>). De plus, le programme GEMS/Food (Système mondial de surveillance de l'environnement – Programme de surveillance et d'évaluation de la contamination des denrées alimentaires) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) collecte les données mondiales concernant la contamination des aliments et fournit des informations sur la consommation des denrées alimentaires. Les données sur la consommation alimentaire moyenne *per capita* sont déterminées d'après les bilans alimentaires de la FAO. Il est important de noter que la base de données fournit les niveaux moyens de consommation, mais ne capte pas les profils de consommation au niveau des fermes de subsistance. Une autre base de données de GEMS/Food recueille les données sur les niveaux de contamination, notamment les taux d'aflatoxines et de fumonisines dans les denrées alimentaires et les cultures. Il pourrait être utile de rappeler aux chercheurs qu'ils peuvent enrichir cette base de données en y ajoutant leurs résultats. Néanmoins, le recueil d'informations sur les niveaux de contamination et de consommation chez les petits agriculteurs de subsistance reste un obstacle important.

Pour la surveillance, une des options envisageables consiste à prélever des échantillons dans les minoteries de maïs. Par exemple, dans

certaines parties d'Afrique orientale, les cultivateurs pourraient apporter le maïs à la minoterie locale, où la recherche d'aflatoxine et de fumonisine pourrait s'effectuer à l'aide de kits de détection rapide spécialement conçus pour les applications sur le terrain. Dans ce contexte, il devrait être possible de collecter des données sur une base relativement large, ce qui permettrait une meilleure surveillance, même si cela ne permet de capter que certaines des données de prévalence dans certaines régions, et aucune dans d'autres régions. Cela pourrait néanmoins permettre d'identifier les sites où il convient d'intervenir.

La mesure de l'exposition individuelle est importante pour les investigations épidémiologiques sur la cause des maladies et pour la démonstration de l'efficacité des interventions. Le développement d'une source fiable de normes certifiées, spécialement pour les biomarqueurs des aflatoxines, devrait permettre d'augmenter de façon substantielle leur utilisation dans les recherches épidémiologiques.

Le problème de l'insuffisance des données pourrait donc se résoudre par l'utilisation des biomarqueurs de l'exposition individuelle. Les biomarqueurs des aflatoxines sont bien connus, mais celui qui est le plus utile pour les études sur l'exposition chronique, l'AF-alb, n'est actuellement mesuré que dans un nombre limité de laboratoires. Il serait intéressant de pouvoir généraliser cette analyse, surtout dans les pays où l'on sait que l'exposition aux aflatoxines est élevée. Le manque de réactifs pour la détection des adduits aflatoxine-lysine et des mono-adduits AF-alb représente une contrainte majeure qu'il convient de résoudre. Les méthodes immuno-enzymatiques ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) sont généralement moins

coûteuses, mais le problème est alors l'absence de kits ou d'anticorps commercialisés. La chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS) fournit des données robustes, mais le coût des analyses est prohibitif pour la plupart des laboratoires. Il est également nécessaire de surveiller l'exposition des nourrissons à l'AFM₁ dans les pays en développement où l'exposition à l'AFM₁ est élevée.

Dans plusieurs régions du monde, on mesure l'UFB₁ par

LC-MS, et là encore se pose le problème du coût de l'analyse. Une corrélation dose-réponse a été rapportée à plusieurs reprises, mais le dosage urinaire n'est pas suffisamment prédictif du niveau d'ingestion quand on le compare aux biomarqueurs des aflatoxines. Pour la surveillance biologique en général, ce n'est pas un gros problème ; mais c'est un problème quand il s'agit d'évaluer les effets potentiels sur la santé ou l'efficacité des interventions. En ce qui concerne l'utilisation de la FB₁ et de l'AFM₁,

il a été noté qu'aucune des deux ne permet de déceler l'exposition chronique. Pour la surveillance et l'épidémiologie des aflatoxines, on peut toujours utiliser comme marqueurs les adduits AF-alb sériques, mais pour la fumonisine, on ne dispose d'aucun marqueur de l'exposition prolongée. De plus, il est nécessaire de disposer d'outils d'analyse à haut débit ; en cela, la collaboration entre spécialistes de la mesure de l'exposition et experts des mycotoxines pourrait se révéler extrêmement bénéfique.

Retard de croissance de l'enfant dans les pays en développement

Le retard de croissance et la maigreur ou émaciation de l'enfant sont le reflet de la sous-nutrition chronique et aiguë ; ils ont des répercussions importantes sur sa survie, sa santé et son développement. En situation de pauvreté, la malnutrition et les infections fréquentes lors de la grossesse et des deux premières années de la vie entraînent un retard de croissance intra-utérin (RCIU) et des problèmes de croissance chez l'enfant. Il en résulte que 26% des enfants de moins de 5 ans dans le monde présentent un retard de croissance, et 8% sont trop maigres par rapport à leur taille (c'est à dire émaciés) (UNICEF-OMS-Banque mondiale, 2012). Parmi les interventions efficaces pour prévenir le RCIU qui contribue au retard de croissance de l'enfant, figurent les compléments minéraux et polyvitaminiques, l'administration

de compléments énergétiques/protéiques aux femmes enceintes, ainsi que le contrôle des infections maternelles. Après la naissance, l'intervention la plus efficace consiste à compléter l'allaitement maternel durant les 2 premières années de vie par des denrées alimentaires de qualité nutritionnelle adéquate.

La croissance physique des enfants dans la fourchette des normes définies a des répercussions importantes durant l'enfance et ainsi qu'à l'âge adulte (Bhutta et coll., 2013). Un retard de croissance associé à une insuffisance pondérale dus à la sous-nutrition entre la naissance et l'âge de 5 ans entraîne, entre autres, un risque accru de morbidité et de mortalité par maladie infectieuse, de retard mental, de diminution des capacités d'apprentissage scolaire, et de productivité économique

(Victora et coll., 2008 ; Adair et coll., 2013 ; Bhutta et coll., 2013). Comme cela a déjà été noté, la sous-nutrition dans l'enfance se définit généralement par les mesures anthropométriques. La taille et le poids sont les mesures les plus couramment utilisées, mais il en existe d'autres, notamment le périmètre crânien et le périmètre brachial, qui sont également utilisées dans la surveillance de la malnutrition aiguë sévère.

La longueur (mesurée en position couchée, pour les enfants < 2 ans) ou la taille (mesurée en position debout, pour les enfants de 2 à 4 ans) et le poids sont comparés aux normes internationales de croissance (WHO Multicentre Growth Reference Study Group, 2006) [Note du traducteur : On trouvera une description des normes de croissance OMS dans le document OMS-UNICEF (2009)], et le résultat est

généralement exprimé en Z-score (écart type par rapport à la distribution normale). Le Z-score est la valeur observée pour la longueur/la taille ou le poids moins la valeur médiane de la norme de croissance, et le résultat est divisé par l'écart-type de la norme de croissance. Si la valeur du Z de la longueur/taille-pour-l'âge est inférieure à -2, l'enfant présente un problème de croissance linéaire ou un retard de croissance. Si la valeur du Z du poids-pour-l'âge est inférieure à -2, l'enfant présente une insuffisance pondérale. Le poids et la longueur/la taille peuvent être utilisés ensemble pour créer un indice d'émaciation : un enfant avec une valeur du Z du poids-pour-la-longueur/la taille inférieure à -2 est considéré comme émacié.

Prévalence de la malnutrition infantile

Les dernières estimations conjointes UNICEF-OMS-Banque mondiale en

matière de malnutrition infantile fournissent les données de prévalence mondiales et régionales pour le retard de croissance et l'émaciation, obtenues essentiellement à partir d'enquêtes nationales auprès de populations représentatives, en utilisant la modélisation pour obtenir des estimations régionales (UNICEF-OMS-Banque mondiale, 2012). La prévalence mondiale du retard de croissance chez les enfants de moins de 5 ans a été estimée à 26% (intervalle de confiance à 95% [IC 95%] : 24–28%) pour 2011, année des données les plus récentes. Le nombre d'enfants présentant un retard de croissance cette année-là a été estimé à 165 millions. La prévalence du retard de croissance, qui était de 40% en 1990, a décliné depuis, avec une diminution annuelle moyenne de 2,1%. Elle varie substantiellement selon les régions du monde (Fig. 2.1), la prévalence la plus élevée se trouvant en Afrique et en Asie

centrale et du Sud (qui inclut l'Inde). Le déclin de la prévalence du retard de croissance a été plus important en Asie et en Amérique latine qu'en Afrique, qui est la seule région où le nombre d'enfants souffrant de retard de croissance a augmenté, du fait de la lenteur du déclin de la prévalence combinée à un taux de fertilité élevé (Fig. 2.2) (UNICEF-OMS-Banque mondiale, 2012 ; Bhutta et coll., 2013).

Dans les pays où la prévalence globale du retard de croissance est supérieure à 10%, il existe un fossé – parfois très large – entre la prévalence (plus élevée) chez les 20% les plus pauvres et la prévalence (plus basse) chez les 20% les moins pauvres de la population. C'est une illustration de la relation entre le retard de croissance et d'autres formes de sous-nutrition et la pauvreté qui s'accompagne de problèmes d'insécurité alimentaire et d'exposition environnementale aux agents infectieux et aux

Fig. 2.1. Estimation de la prévalence du retard de croissance chez les enfants de moins de 5 ans. Source : D'après l'UNICEF-OMS-Banque mondiale (2012), p. 9, © 2012, avec la permission de l'éditeur.

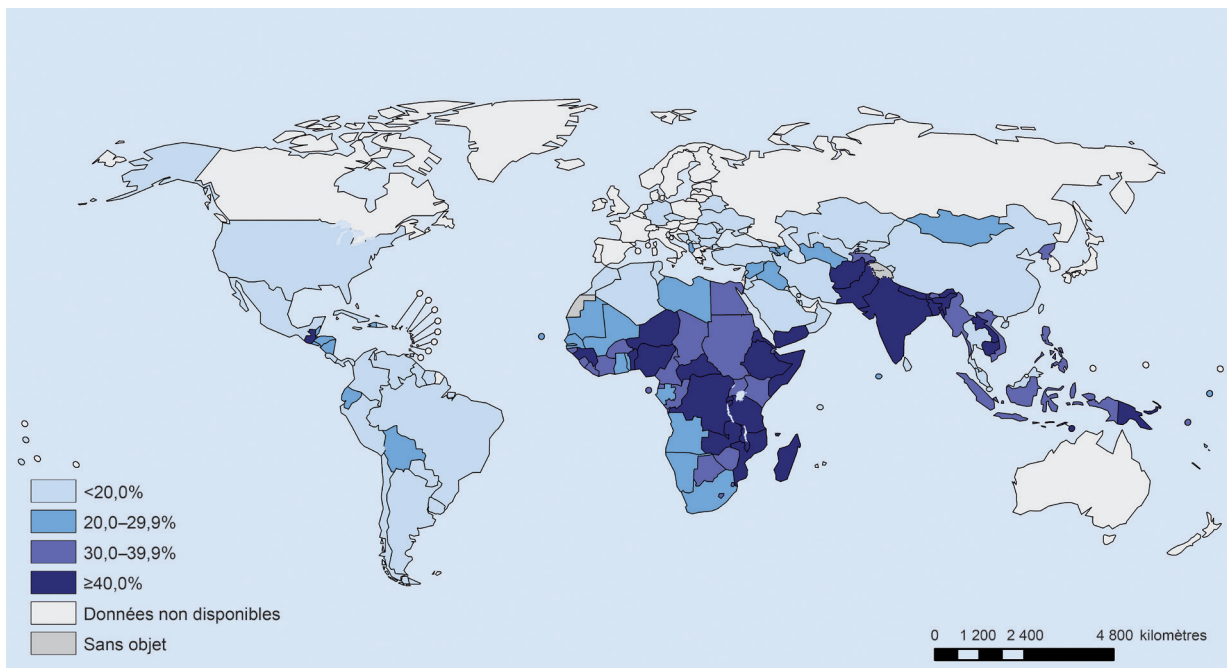


Fig. 2.2. Evolution, entre 1990 et 2010, de la prévalence et du nombre d'enfants souffrant d'un retard de croissance (Z-score de la taille-pour-l'âge < -2) dans le monde et dans des régions des Nations Unies sélectionnées, et projections jusqu'en 2025, d'après les estimations de prévalence des Nations Unies. Source : D'après Black et coll. (2013), © 2013, avec la permission d'Elsevier. Données UNICEF-OMS-Banque mondiale (2012).

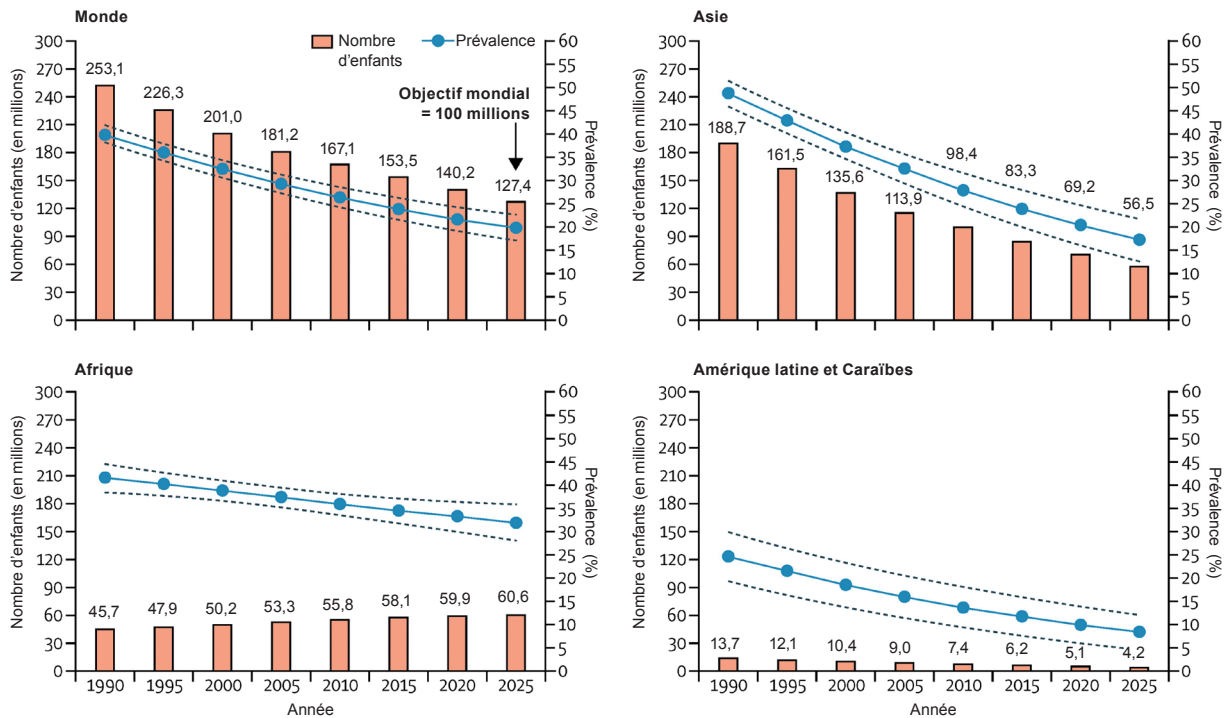
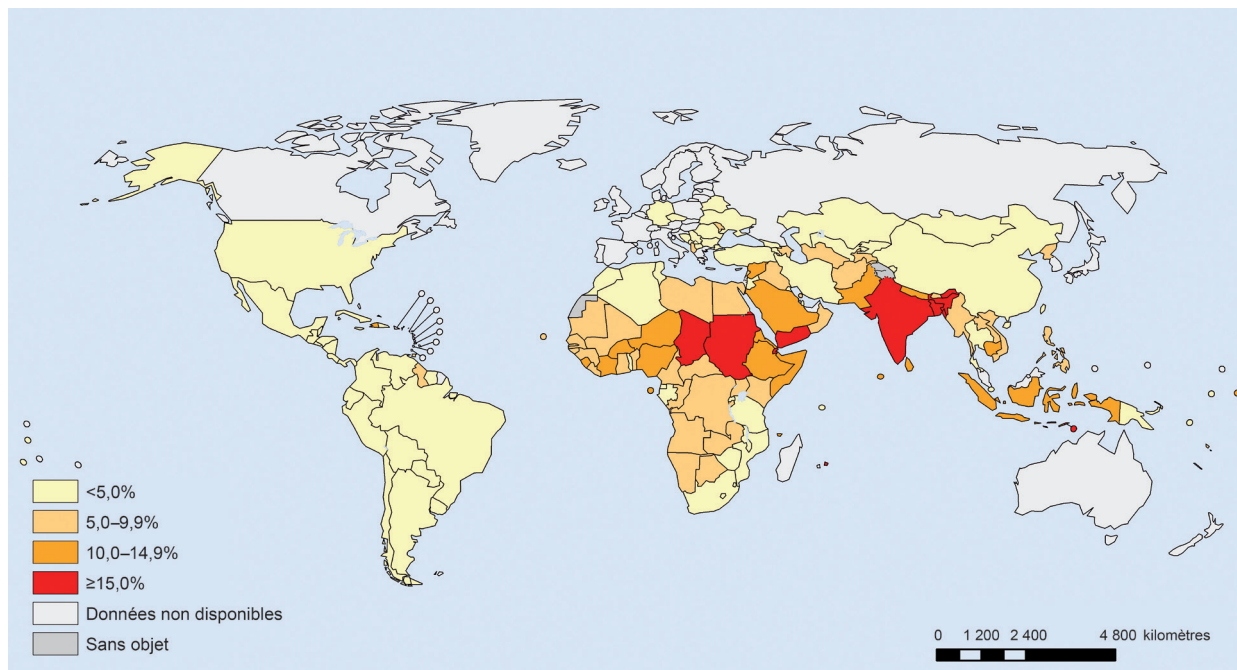


Fig. 2.3. Estimation de la prévalence de l'émaciation chez les enfants de moins de 5 ans. Source : D'après l'UNICEF-OMS-Banque mondiale (2012), p. 10, © 2012, avec la permission de l'éditeur.



toxines. La prévalence mondiale de l'émaciation modérée ou sévère a été estimée à 8,0% (IC 95% : 6,8–9,3%) pour 2011. Là aussi, il existe des variations régionales dans la prévalence (Fig. 2.3), la plus importante se trouvant en Asie centrale et du Sud (14,8% ; IC 95% : 11,1–19,4%), en Asie du Sud-Est (9,7% ; IC 95% : 7,5–12,6%) et en Afrique (8,5% ; IC 95% : 7,4–9,6%). Le nombre d'enfants souffrant d'émaciation a été estimé à 52 millions, et le nombre d'enfant souffrant d'émaciation sévère, à 19 millions, pour 2011. Les estimations récentes indiquent que près de 2 millions de décès chez les enfants dans le monde peuvent être attribués au RCIU et au retard de croissance, soit un tiers de tous les décès infantiles (UNICEF-OMS-Banque mondiale, 2012 ; Bhutta et coll., 2013).

Facteurs de risque de la malnutrition infantile

Parmi les causes évitables du retard de croissance *in utero* (RCIU) et du ralentissement de la croissance durant les 2 premières années de vie figurent un indice de masse corporelle bas, un gain de poids faible et des carences en micronutriments durant la grossesse et les infections chez la mère (Bhutta et coll., 2013 ; Christian et coll., 2013). On estime que 27% des naissances dans les pays à revenu faible et intermédiaire présentent un RCIU, la prévalence la plus élevée étant en Asie, et plus particulièrement en Asie du Sud (Bhutta et coll., 2013 ; Lee et coll., 2013). Il existe un lien entre le statut nutritionnel à la naissance et le retard de croissance à l'âge de 2 ans. Au niveau mondial, on estime que 20% des retards de croissance peuvent être attribués au RCIU. Dans certains pays, la fraction attribuable au RCIU est même encore plus élevée. En

Inde, où près de la moitié des naissances sont affectées par un RCIU, il pourrait être responsable de plus d'un tiers des retards de croissance (Christian et coll., 2013).

La plupart des problèmes entraînant un retard de croissance surviennent entre l'âge de 3 mois et de 18–24 mois (Victora et coll., 2010), période de vulnérabilité parce que, bien souvent, les enfants reçoivent une alimentation insuffisante et de mauvaise qualité. L'allaitement au sein exclusif est recommandé pour les 6 premiers mois de la vie, mais c'est peu courant, au niveau mondial ; seulement 30% des enfants âgés de 1 à 5 mois sont nourris exclusivement au sein (Bhutta et coll., 2013). L'introduction précoce de liquides réduit la production et l'ingestion de lait maternel et les aliments de substitution sont souvent de moindre qualité nutritionnelle et présentent un risque de contamination microbienne. Dans la plupart des régions affectées, plus de 60% des enfants âgés de 6 à 23 mois sont nourris au sein (Bhutta et coll., 2013). Néanmoins, les compléments alimentaires qui sont introduits trop souvent n'ont pas la densité voulue en nutriments, ni le contenu adéquat en calories, en protéines, en matières grasses essentielles ou en micronutriments nécessaires, et peuvent en outre contenir des bactéries infectieuses et/ou des toxines. Des déficiences en zinc ont été régulièrement associées au retard de croissance, et il a été possible d'améliorer la courbe de croissance des jeunes enfants en leur fournissant quotidiennement des compléments de zinc (Bhutta et coll., 2013).

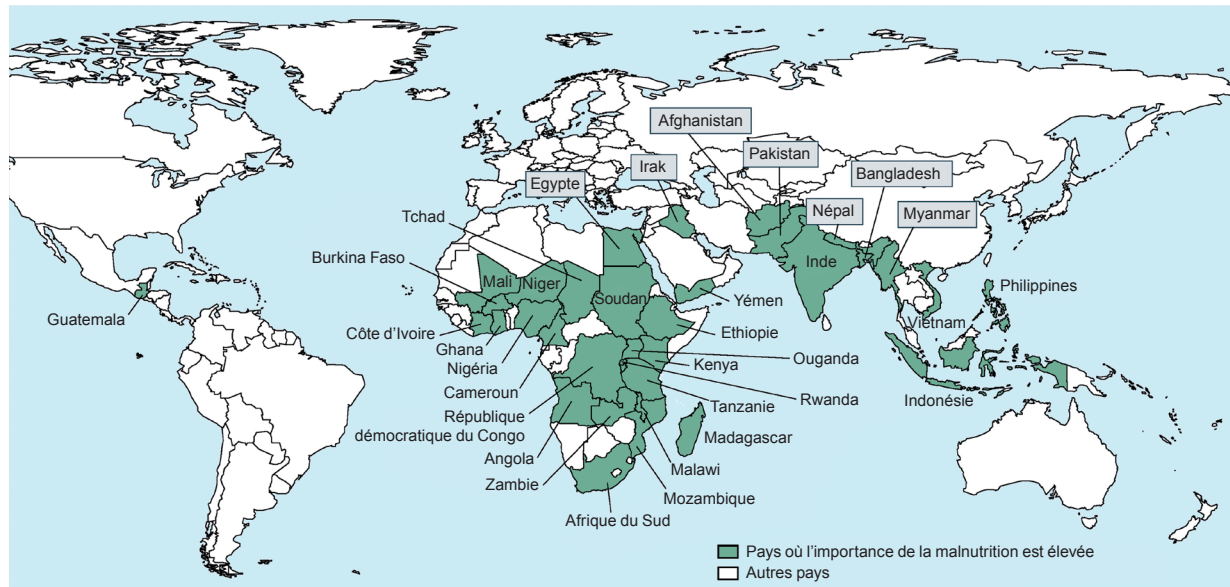
Des taux élevés de diarrhées et autres maladies infectieuses affectent également ce groupe d'âge, même si l'allaitement au

sein se poursuit parallèlement à l'introduction d'aliments complémentaires. D'après l'analyse combinée de neuf études réalisées au niveau des communautés dans des pays à revenu faible, le risque de retard de croissance à l'âge de 24 mois augmente de façon multiplicative avec chaque épisode de diarrhée ou chaque jour de diarrhée avant cet âge. La proportion de retards de croissance attribués à cinq épisodes préalables de diarrhée était de 25% (IC 95% : 8–38%) (Checkley et coll., 2008). Outre les infections cliniques, l'exposition fréquente à de l'eau et des aliments contaminés, ainsi que l'ingestion de microbes présents dans l'environnement familial sont responsables d'infections subcliniques qui altèrent l'intestin grêle. Une hypothèse a été émise, selon laquelle le dysfonctionnement entérique dû à l'environnement (DEE) ou entéropathie environnementale, condition caractérisée par des anomalies structurales de l'épithélium intestinal, l'altération de l'intégrité de la barrière, l'inflammation de la muqueuse, et une diminution de l'absorption de nutriments, pourrait entraîner une altération et des retards de croissance (Keusch et coll., 2013). Selon une autre hypothèse, c'est le déficit en zinc qui pourrait à l'origine de la pathogenèse du DEE (Lindemayer et coll., 2014). Comme l'a noté Lunn (2000) et comme discuté plus loin dans ce Rapport, les mycotoxines ingérées pourraient jouer un rôle dans l'apparition du DEE ou être impliquées dans d'autres mécanismes qui conduisent au retard de croissance.

Interventions contre la malnutrition infantile

Même si l'allaitement au sein, recommandé pour les deux premières années de vie, est important pour

Fig. 2.4. Pays les plus atteints par la malnutrition. Ces 34 pays concentrent 90% de la malnutrition mondiale.
Source : D'après Bhutta et coll. (2013), © 2013, avec la permission d'Elsevier.



la santé du bébé et ses besoins nutritionnels, les principales interventions visant à prévenir le retard de croissance sont composées d'aliments donnés en complément du lait maternel à l'âge de 6–23 mois (alimentation complémentaire). Il a été montré que l'éducation sur la qualité et la quantité des régimes alimentaires appropriés à l'âge et la distribution de compléments alimentaires sains et contenant les micronutriments nécessaires permettent d'améliorer la croissance et de réduire la prévalence du retard de croissance. La mise en place complète (couverture de 90%) de ces interventions réduirait le retard de croissance d'au moins 20% dans les 34 pays qui comptent 90% des enfants souffrant de retard de croissance dans le monde (Fig. 2.4). Ces interventions seraient également utiles pour prévenir l'émaciation (Bhutta et coll., 2013). Dans les situations stables, c'est-à-dire à l'exclusion des situations d'urgence, l'émaciation coexiste généralement

avec le retard de croissance après l'âge de 6–9 mois. Cependant, la malnutrition aiguë sévère (émaciation sévère) peut survenir brutalement, même chez un enfant préalablement bien nourri, à la suite de pénuries alimentaires, en cas de famine, de désastre naturel ou de guerre civile. Dans ces cas-là, il est nécessaire de mettre en place des programmes ciblés de distribution de nourriture.

Il existe des données, quoique limitées, montrant que certaines interventions dans des secteurs autres que la santé et la nutrition pourraient avoir un impact bénéfique sur le retard de croissance. On peut citer ainsi les initiatives visant à améliorer la productivité agricole et la qualité de l'eau potable, et les actions concernant l'assainissement et l'hygiène, qui peuvent réduire l'incidence des diarrhées et éventuellement la survenue du DEE (Dangour et coll., 2013 ; Spears, 2013). On peut s'attendre à ce que les interventions concernant la qualité

sanitaire des aliments influencent positivement la nutrition et la croissance des jeunes enfants, en éliminant les agents infectieux responsables de diarrhées transmis par les aliments et en évitant éventuellement l'exposition aux mycotoxines et aux produits chimiques.

Principales lacunes scientifiques et besoins en matière de recherche

Les publications récentes indiquent que le retard de croissance intra-utérin contribue plus à la mortalité néonatale et infantile (Katz et coll., 2013) et au retard de croissance de l'enfant (Christian et coll., 2013) qu'on ne le pensait auparavant. Il est de ce fait impératif de rechercher de plus près les causes du RCIU et les possibilités d'intervention qui permettraient de limiter sa survenue ou de réduire ses effets négatifs. Il est nécessaire de mener des recherches sur la sous-nutrition et sur les infections maternelles, ainsi que sur

les autres facteurs impliqués dans le RCIU, de façon à identifier les interventions susceptibles de réduire son incidence. Si les programmes visent à distribuer davantage de compléments énergétiques/protéiques équilibrés durant la grossesse, il reste encore des questions sur la composition de ces compléments (préparés de préférence à partir d'aliments sains, disponibles localement), sur la période la grossesse à laquelle il convient de les administrer, sur la meilleure façon de faire parvenir les compléments alimentaires aux populations vulnérables et aux femmes sous-alimentées ou vivant dans l'insécurité alimentaire, sur la façon d'obtenir une consommation suffisante, et enfin sur le coût et l'efficacité des différentes façons de faire parvenir cette aide.

En dépit des bénéfices connus de la supplémentation en fer et en acide folique pendant la grossesse, ce genre d'intervention est actuellement peu pratiqué. La supplémentation en micronutriments multiples au cours de la grossesse, sans se limiter au fer et à l'acide folique, devrait fournir des avantages supplémentaires pour un coût additionnel modeste. Si l'on veut fournir aux femmes enceintes ou aux enfants des cocktails de micronutriments, il faut néanmoins continuer la recherche et le développement de tels produits, en lien avec les études sur la prévalence et l'étendue des déficits en micronutriments dans diverses populations vivant dans les pays à faible revenu. Cela permettra d'optimiser la composition des

suppléments de façon à répondre aux besoins nutritionnels, à réduire les interactions entre éléments nutritifs, éviter les effets secondaires, augmenter l'acceptabilité et réduire les coûts.

La plupart des retards de croissance se manifestent durant les 2 premières années de vie. La contribution relative des divers facteurs impliqués dans le retard de croissance, à savoir la sous-nutrition, les maladies infectieuses ou les infections subcliniques et l'inflammation, est mal connue et peut, de même que la prévalence du retard de croissance, varier selon le lieu dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Il est clairement établi que la promotion de compléments nutritifs ou de suppléments alimentaires améliore la croissance et réduit l'incidence du retard de croissance ; néanmoins l'effet sur l'amélioration de la taille est peu important. La supplémentation en zinc au cours des 2 premières années de vie offre également un bénéfice statistiquement significatif, mais néanmoins faible, dans la réduction du retard de croissance. Selon la série d'articles du *The Lancet* sur la nutrition, les interventions nutritionnelles spécifiques, appliquées de façon optimale à 90%, ne réduiraient la prévalence du retard de croissance que de 20% environ (Bhutta et coll., 2013), illustrant ainsi l'importance des lacunes dans nos connaissances sur la prévention du retard de croissance. Il faut poursuivre les recherches sur les causes du

retard de croissance, et s'intéresser au rôle que pourraient jouer les infections subcliniques et l'exposition aux agents nocifs tels que les mycotoxines.

Les 2 premières années de vie sont cruciales pour le développement et la croissance, qu'il convient de considérer séparément aussi bien que conjointement. Les jeunes enfants vivant dans des familles très démunies manquent aussi bien de la stimulation nécessaire pour leur développement cognitif et psychosocial que de la nourriture et des conditions environnementales nécessaires pour promouvoir leur croissance physique et prévenir la maladie.

En conclusion, le retard de croissance et l'émaciation sont des états nutritionnels qui affectent couramment les enfants des pays à revenu faible et intermédiaire et ont des conséquences graves pour leur survie, leur santé et leur développement. La mise en œuvre d'interventions dont l'efficacité a été prouvée, pour prévenir la survenue de ces conséquences et pour les traiter, devrait être considérée comme une priorité. Parallèlement, il conviendrait de répondre aux questions qui se posent encore, pour mieux comprendre les déterminants comportementaux et biologiques du retard de croissance et de l'émaciation, et notamment le rôle éventuel des mycotoxines, ainsi que l'efficacité des interventions alimentaires et des approches qui prennent en compte les besoins nutritifs.

Rôle de l'aflatoxine dans l'aflatoxicose et le cancer du foie

Alors que l'intérêt s'est porté essentiellement sur le rôle de l'exposition aux aflatoxines dans le carcinome hépatocellulaire, au cours des années, plusieurs cas d'aflatoxicose ont été rapportés dans plusieurs régions situées dans des pays en développement (Shank et coll., 1971).

Empoisonnement aigu à l'aflatoxine

L'aflatoxicose se manifeste par des vomissements, des douleurs abdominales, un œdème pulmonaire, des infiltrations graisseuses et la nécrose du foie. Dans les années 1970, il s'est produit dans l'ouest de l'Inde une épidémie de ce que l'on pense être un empoisonnement à l'aflatoxine, suite à la consommation de maïs fortement moisie. Cette épidémie a entraîné au moins

97 décès, tous survenus dans des foyers où l'on avait consommé du maïs contaminé. L'histopathologie pratiquée sur des prélèvements de foie ont révélé une prolifération intense du canal cholédoque, lésion souvent observée chez les animaux de laboratoire après une exposition aiguë à l'aflatoxine (Krishnamachari et coll., 1975 ; Bhat et Krishnamachari, 1977). Une épidémie d'aflatoxicose aiguë survenue au Kenya en 1981 a également été associée à la consommation de maïs hautement contaminé (Ngindu et coll., 1982). On a compté une vingtaine d'hospitalisations, avec une mortalité de 60%. Dans un rapport plus récent (Lye et coll., 1995), la consommation de nouilles contaminées par des aflatoxines a entraîné une encéphalopathie hépatique aiguë chez des enfants en Malaisie. On a soupçonné la présence

de près de 3 mg d'aflatoxine par portion individuelle de nouilles contaminées.

En avril 2004, l'une des plus importantes épidémies d'aflatoxicose qui aient été rapportées s'est produite dans une zone rurale du Kenya, avec 317 cas et 125 décès. L'épidémie était due essentiellement à la contamination par l'aflatoxine du maïs produit localement. Lors d'une enquête portant sur 65 marchés et 243 vendeurs de maïs, 350 échantillons de maïs ont été recueillis dans les districts les plus touchés. De ces échantillons de maïs, 55% avaient des taux d'aflatoxine supérieurs au seuil réglementaire de 20 ppb établi par le Kenya, 35% avaient des taux supérieurs à 100 ppb et 7% des niveaux supérieurs à 1000 ppb. A Makueni, district qui avait enregistré le plus grand nombre de cas d'aflatoxicose, la teneur

en aflatoxine du maïs vendu sur les marchés étaient significativement plus élevée qu'à Thika, district avec le moins de cas (moyenne géométrique d'aflatoxine, 52,91 ppb contre 7,52 ppb ; $P = 0,0004$). La probabilité de taux d'aflatoxine supérieurs à 20 ppb était plus grande pour le maïs provenant des fermes locales situées dans les zones affectées, que pour le maïs acheté dans d'autres régions du Kenya ou dans d'autres pays (rapport des cotes ou odds ratio [OR] : 2,71 ; intervalle de confiance [IC] à 95% : 1,12–6,59). Outre l'enquête sur l'exposition à l'aflatoxine effectuée sur les marchés, cette épidémie de 2004 a permis d'établir pour la première fois que les niveaux d'adduits aflatoxine-albumine (AF-alb) permettaient de confirmer indépendamment l'exposition des individus (CDC, 2004 ; Azziz-Baumgartner et coll., 2005 ; Lewis et coll., 2005 ; Strosnider et coll., 2006 ; Probst et coll., 2007).

Carcinome hépatocellulaire

Depuis des décennies, on sait que l'exposition à l'aflatoxine est responsable de cancers du foie chez l'homme ainsi que dans plusieurs espèces animales. Le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) a évalué à plusieurs reprises le risque de cancérogénicité des aflatoxines, en commençant en 1972 avec le Volume 1 des Monographies du CIRC sur l'Évaluation des Risques de Cancérogénicité pour l'Homme (IARC, 1993). Depuis, de nombreuses études chez l'homme et chez l'animal de laboratoire ont apporté des informations complémentaires, et les mélanges d'aflatoxines d'origine naturelle sont maintenant classés dans le Groupe 1, où figurent les agents cancérogènes pour l'homme (IARC, 1993). Par ailleurs, comme décrit plus loin, l'exposition

simultanée à l'aflatoxine et au virus de l'hépatite B (VHB) est courante dans les pays en développement, ce qui augmente énormément le risque de développer un carcinome hépatocellulaire (CHC) (Wu et coll., 2013). Les individus exposés aux deux agents cancérogènes ont un risque accru de développer un CHC par rapport à ceux qui sont exposés uniquement à l'aflatoxine (Wogan et coll., 2012).

Le CHC représente 5,6% de l'ensemble des cancers ; c'est le sixième cancer le plus fréquent dans le monde (Ferlay et coll., 2013). L'incidence mondiale du cancer du foie, cancer pratiquement toujours fatal, varie énormément, et elle est beaucoup plus élevée dans les pays moins développés d'Asie et d'Afrique sub-saharienne. Globalement, on compte chaque année plus de 780 000 nouveaux cas de cancers du foie, et plus de 745 000 décès (Ferlay et coll., 2013). Contrairement à la plupart des cancers fréquents dans les pays développés où plus de 90% des cas sont diagnostiqués chez des individus âgés de 45 ans et plus, le cancer du foie commence à apparaître chez les hommes et les femmes dès l'âge de 20 ans dans les régions à haut risque, avec un pic dans la tranche d'âge 40–49 ans chez les hommes et 50–59 ans chez les femmes (Parkin et coll., 2005 ; Chen et coll., 2006). Cette différence d'âge au moment de l'apparition du CHC peut s'expliquer par l'importance de l'exposition et sa persistance au cours de la vie. Des différences entre hommes et femmes ont également été décrites au niveau de l'incidence du cancer du foie, le taux d'incidence annuel mondial standardisé sur l'âge étant de 15,3 pour 100 000 chez les hommes et de 5,4 pour 100 000 chez les femmes (Ferlay et coll., 2013). Ces résultats épidémiologiques correspondent également aux données

obtenues chez l'animal de laboratoire avec l'aflatoxine : l'apparition du cancer est plus précoce chez les rats mâles que chez les femelles (Wogan et Newberne, 1967).

Pendant plus de 50 ans l'étude de la relation entre l'exposition à l'aflatoxine et le cancer du foie chez l'homme a fait appel à des études écologiques, des enquêtes transversales, des études cas-témoins et des études prospectives de cohortes dans les populations exposées. Les premières études, réalisées aux Philippines, ont démontré qu'il était possible de détecter dans l'urine un métabolite résultant de l'oxydation de l'aflatoxine, qui pouvait servir de marqueur de la dose ingérée (Campbell et coll., 1970). Dans des études ultérieures réalisées au Kenya, Autrup et coll. (1983, 1987) ont rapporté la présence d'adduits de l'aflatoxine B₁ (AFB₁) à l'ADN (adduits AFB₁-ADN) dans des échantillons d'urine humaine. Des travaux ultérieurs effectués en Chine et en Gambie (Afrique occidentale), régions où l'incidence du CHC est élevée, ont consisté à examiner à la fois l'ingestion alimentaire d'aflatoxine et les taux de biomarqueurs urinaires de l'aflatoxine (Groopman et coll., 1992). Des études utilisant comme marqueurs les taux urinaires d'adduits AFB₁-ADN et d'aflatoxine M₁ (AFM₁) ont montré une relation dose-dépendante entre l'ingestion et l'excrétion d'aflatoxine. Gan et coll. (1988) et Wild et coll. (1992) ont suivi les variations des taux d'AF-alb sériques et observé une association hautement significative entre l'ingestion d'aflatoxine et les taux d'adduits.

Beaucoup d'études cas-témoins publiées ont exploré la relation entre l'exposition à l'aflatoxine et le CHC. Dans l'une des premières études cas-témoins menée aux Philippines, Bulatao-Jayme et coll. (1982) ont comparé l'ingestion d'aflatoxine

chez les sujets atteints de cancer du foie avec celle de témoins appariés pour l'âge et le sexe. Ils ont trouvé que l'exposition moyenne quotidienne à l'aflatoxine chez les sujets atteints de CHC était 4,5 fois supérieure à celle des témoins ; la consommation d'alcool pourrait toutefois avoir amplifié cet effet. Van Rensburg et coll. (1985) et Peers et coll. (1976) ont effectué le même type d'études au Mozambique et au Swaziland. A nouveau, l'apport quotidien moyen d'aflatoxine dans l'alimentation était positivement corrélé à l'incidence du CHC, et les données suggèrent également une relation dose-dépendante entre le cancer du foie et l'ingestion d'aflatoxine.

Dans la Région autonome Zhuang du Guanxi, en Chine, Yeh et Shen (1986) et Yeh et coll. (1989) ont examiné l'interaction entre l'infection par le VHB et l'exposition à l'aflatoxine, en distinguant deux groupes selon les niveaux (faible ou élevé) de contamination. Chez les individus dont le sérum montrait la présence de l'antigène de surface du VHB (antigène HBs) et qui étaient exposés à des taux élevés d'aflatoxine, l'incidence du CHC était 10 fois plus élevée que chez ceux qui vivaient dans des zones où la contamination par l'aflatoxine était faible. Les sujets négatifs pour l'antigène HBs et qui consommaient des aliments hautement contaminés par l'aflatoxine avaient un taux de CHC comparable à celui des sujets positifs pour l'antigène HBs dont l'alimentation était faiblement contaminée par l'aflatoxine (Yeh et coll., 1989). Dans une étude cas-témoins menée à Taïwan, les adduits AF-alb et AF-ADN ont été mesurés dans des prélèvements de tissu hépatique (Lunn et coll., 1997). La proportion de sujets avec un niveau d'adduits AF-alb détectable était plus élevée chez ceux qui étaient

atteints de CHC que chez les témoins appariés (OR : 1,5). Une association statistiquement significative a été trouvée également entre la détection d'AF-alb et le risque de cancer primitif du foie chez les hommes de moins de 52 ans (OR ajusté sur plusieurs variables : 5,3).

Dans une autre étude menée à Qidong, en Chine, 145 hommes souffrant d'une infection chronique par le VHB ont été suivis pendant 10 ans pour déterminer si l'exposition à l'aflatoxine, ou l'exposition concomitante au virus de l'hépatite C (VHC), ou le fait d'avoir des antécédents familiaux de CHC était lié à une augmentation du risque de développer un CHC. Les huit échantillons d'urine recueillis mensuellement avant le début de la phase de suivi auprès chaque patient ont été mélangés et analysés pour rechercher la présence d'AFM₁. L'AFM₁ a été décelée chez 78 (54%) des sujets, et le risque de CHC était multiplié par 3,3 (IC 95% : 1,2-8,7) chez ceux qui présentaient des taux d'AFM₁ détectables (> 3,6 ng/l). Le risque attribuable à l'exposition à l'aflatoxine, défini par la présence d'AFM₁ détectable, était de 0,553 (IC 95% : 0,087-0,94). Le risque relatif de cirrhose fatale pour les individus dont l'urine contenait des taux élevés d'AFM₁ était de 2,8 (IC 95% : 0,6-14,3). L'infection concomitante avec le VHC multipliait le risque de CHC par 5,8 (IC 95% : 2,0-17), après ajustement sur l'âge et la présence (ou l'absence) d'AFM₁. Cette étude montre que l'exposition à l'aflatoxine, identifiée par la présence d'AFM₁ dans l'urine, peut rendre compte d'une part importante du risque de CHC chez les hommes présentant une hépatite B chronique (Sun et coll., 1999).

Deux grandes études de cohortes intégrant les biomarqueurs de l'aflatoxine ont clairement démontré le rôle étiologique de cet

agent cancérigène dans le CHC. La première étude, qui portait sur 18 000 hommes vivant à Shanghai, en Chine, a recherché si les biomarqueurs du VHB et les biomarqueurs de l'aflatoxine étaient des marqueurs indépendants et interactifs du risque de CHC. L'étude cas-témoins nichée dans cette cohorte a révélé un risque relatif de CHC de 3,4 (augmentation statistiquement significative) pour les sujets présentant le biomarqueur urinaire de l'aflatoxine (AFB₁-N7-guanine). Pour les hommes dont le sérum était positif pour l'antigène HBs mais dont l'urine n'indiquait pas d'exposition à l'aflatoxine, le risque relatif était de 7,3, mais chez les sujets qui possédaient à la fois le biomarqueur urinaire de l'aflatoxine et l'antigène HBs, le risque relatif était 59,4 (Ross et coll., 1992 ; Qian et coll., 1994). Ces résultats militent en faveur de l'existence d'une relation causale entre la présence des biomarqueurs spécifiques de l'agent cancérigène et du virus et le risque de CHC. Une deuxième grande étude de cohorte menée par la suite à Taïwan a confirmé en substance les résultats de l'étude de Shanghai. Wang et coll. (1996) ont effectué une étude de cas de CHC et de témoins nichée au sein de la cohorte taïwanaise et trouvé, chez les sujets infectés par le VHB, un odds ratio ajusté de 2,8 pour la présence d'AF-alb détectable par rapport à l'absence d'AF-alb détectable, et un odds ratio ajusté de 5,5 pour des taux élevés d'aflatoxine urinaire par rapport à des taux faibles. La même cohorte a donné lieu à une seconde étude cas-témoins nichée, qui a montré une relation dose-réponse entre les taux d'AFM₁ urinaires et le risque de CHC chez les porteurs chroniques du VHB (Yu et coll., 1997). De même que dans la cohorte de Shanghai, le risque de

CHC associé à l'exposition à l'AFB₁, était beaucoup plus important chez les porteurs du VHB qui avaient des taux détectables d'AFB₁-N7-guanine dans l'urine.

La relation entre l'exposition à l'aflatoxine et le développement du CHC a également été mise en évidence dans les études de biologie moléculaire portant sur le gène *p53* suppresseur de tumeur, gène très fréquemment muté dans de nombreux cancers humains (Greenblatt et coll., 1994). De nombreuses études sur les mutations de *p53* dans les CHC survenant dans les populations exposées par leur alimentation à des niveaux élevés d'aflatoxine ont identifié la présence, à des fréquences élevées, de transversions G:C → T:A, essentiellement au niveau du codon 249 (Bressac et coll., 1991 ; Hsu et coll., 1991). En revanche, aucune mutation du codon 249 de *p53* n'a été observée dans les CHC recensés au Japon ni dans les autres régions où l'exposition à l'aflatoxine est faible (Ozturk, 1991 ; Aguilar et coll., 1994).

Il apparaît ainsi que la transversion G → T au niveau de la troisième base du codon 249 de *p53* est associée à l'exposition à l'aflatoxine. C'est ce qu'indiquent les études comparant la prévalence des mutations du codon 249 de *p53* dans les CHC survenant dans les populations des régions où l'exposition à l'aflatoxine est élevée, et des régions où l'exposition est faible. Les données *in vitro* vont dans le sens de cette hypothèse. L'utilisation de ces mutations particulières comme biomarqueurs de détection précoce offre des perspectives intéressantes pour la prévention du CHC (Sidransky et Hollstein, 1996). Dans

une étude pionnière, Kirk et coll. (2000) ont rapporté pour la première fois la détection de mutations au niveau du codon 249 du gène *p53* dans le plasma de patients atteints de cancer du foie résidant en Gambie ; le type de mutation n'était toutefois pas déterminé. Les auteurs ont également rapporté la présence de cette mutation dans le plasma d'un petit nombre de patients cirrhotiques. Etant donné la relation étroite entre la cirrhose et le développement ultérieur du CHC, il convient d'explorer la possibilité d'utiliser cette mutation comme marqueur de détection précoce. Jackson et coll. (2001) ont examiné 25 tumeurs primitives du foie à la recherche de mutations particulières de *p53*. L'analyse de 20 paires supplémentaires de prélèvements de tumeur et de plasma a montré que 11 échantillons de tumeurs et 6 échantillons de plasma contenaient la mutation particulière. Le même groupe a cherché à savoir à quel moment il était possible de détecter cette mutation dans le plasma, en effectuant l'analyse sur des prélèvements effectués chez les mêmes patients avant et après le diagnostic clinique de CHC. Cette étude a bénéficié de la disponibilité d'échantillons de plasma collectés longitudinalement dans une cohorte de 1638 individus à haut risque suivis depuis 1992 à Qidong, en Chine. Il est apparu que 21,7% (IC 95% : 9,7–41,9%) des échantillons de plasma prélevés avant le diagnostic de cancer du foie avaient des mutations détectables au niveau du codon 249 de *p53*, alors que cette mutation était présente dans 44,6% (IC 95% : 21,6–70,2%) des échantillons de plasma prélevés après le diagnostic de cancer du foie. Ce

pourcentage d'échantillons positifs après le diagnostic de cancer du foie est du même ordre que les 50% pour l'ensemble des tumeurs du foie à Qidong, ce qui suggère une concordance de près de 90% des résultats obtenus en ce qui concerne la mutation du codon 249 de *p53* à partir du plasma et à partir de la tumeur.

Enfin, les travaux récents ont bénéficié du registre du cancer basé dans la population qui permet de retracer la mortalité par cancer primitif du foie à Qidong, ville chinoise qui compte 1,1 million d'habitants. Cette base de données indique une réduction de plus de 50% des taux de mortalité par CHC chez les habitants de Qidong de moins de 35 ans appartenant aux cohortes de naissance situées entre 1960 et 1980. La prévalence de l'infection à VHB n'avait pas changé, car tous étaient nés avant la vaccination universelle des nouveau-nés. Les biomarqueurs de l'aflatoxine ont été recherchés dans des échantillons de sérum sélectionnés au hasard dans les banques de produits biologiques prélevés entre 1980 et nos jours et correspondant à ces cohortes. Les taux médians d'AF-alb, biomarqueur de l'aflatoxine, sont passés de 19,3 pg/mg en 1989 à non détectables (< 0,5 pg/mg) en 2009. Cette réduction de 65% de la mortalité par cancer primitif du foie dans la population peut s'expliquer par la levée de l'obligation gouvernementale de consommer le maïs produit localement et le remplacement du maïs par le riz. Ces données soulignent l'importance du rôle que jouent les aflatoxines dans les régions où l'exposition est élevée, et où les populations sont à haut risque de CHC (Chen et coll., 2013).

Effets des aflatoxines et des fumonisines sur la croissance de l'enfant

Bien que les études effectuées chez l'animal au cours des 50 dernières années aient montré à plusieurs reprises une association entre l'exposition à l'aflatoxine et les problèmes de croissance dans de nombreuses espèces, les preuves manquent chez l'homme.

Dans les pays à revenu faible, les problèmes de croissance débute généralement *in utero* et persistent pendant les deux premières années de la vie. C'est pourquoi la présente analyse est axée sur les études de l'exposition aux aflatoxines et/ou aux fumonisines durant la grossesse, et à ses répercussions sur le nouveau-né (par exemple, le poids à la naissance) et sur la croissance dans la petite enfance. La majorité des publications relatives à l'effet des mycotoxines sur le développement de l'enfant concernent le rôle des aflatoxines

et des fumonisines dans le retard de croissance. Khlanguis et coll. (2011) ont résumé les études animales et les études épidémiologiques montrant une association entre les problèmes de croissance infantile et l'exposition aux aflatoxines. Ici, les études chez l'homme sont examinées de façon critique sous l'angle des résultats obtenus et de certains aspects de la conception des études, comme la prise en compte de facteurs et de cofacteurs de confusion importants.

Six études ont été jugées comme étant de bonne qualité, avec des échantillons de taille bien définie, des estimations précises de l'exposition ou de la dose ingérée, l'évaluation des résultats, et des analyses multivariées appropriées. Ces études sont résumées dans le Tableau 4.1 et sont classées par toxine (aflatoxine ou fumonisine) et

en fonction de la période au cours de laquelle ont eu lieu l'exposition et la mesure des résultats (période prénatale ou postnatale).

Huit autres études ne répondaient pas aux critères de qualité et n'ont donc pas été incluses (De Vries et coll., 1989 ; Abdulrazzaq et coll., 2002 ; Turner et coll., 2003 ; Abdulrazzaq et coll., 2004 ; Okoth et Ohingo, 2004 ; Sadeghi et coll., 2009 ; Mahdavi et coll., 2010 ; Shouman et coll., 2012).

Étude des conséquences de l'exposition pré- ou postnatale à l'aflatoxine sur la croissance postnatale

Deux études – une étude transversale et une étude longitudinale – ont été publiées ; elles ont porté sur un total de 680 enfants vivant dans quatre zones agro-écologiques

Tableau 4.1. Résumé des données sur les effets des aflatoxines et des fumonisines sur la croissance infantile

Référence	Lieu de l'étude ; contexte	Echantillon étudié	Type d'étude	Mesure et caractérisation de l'exposition	Mesure et présentation des résultats	Gestion des variables et facteurs de confusion	Résultats ; conclusions
ETUDES SUR L'AFLATOXINE							
<i>Exposition postnatale</i>							
Gong et coll. (2002)	Bénin et Togo ; zones rurales, 16 villages sélectionnés pour exposition élevée ; retards de croissance : 33% ; insuffisance pondérale : 29% ; émaciation : 6%	Population locale ; 479 enfants de 9 mois à 5 ans	Transversale	AF-alb par ELISA ; moyenne géométrique, 32,8 pg/mg (fourchette : 5-1064 pg/mg)	Mesure de taille, poids, âge ; résultats rapportés : ZTPA, ZPPA	Age, sexe, SSE (non définie), zone agro-écologique, moment du sevrage	Relation dose-réponse avec ZTPA et ZPPA ; corrélation négative après ajustement avec ZTPA ($P = 0,001$) et ZPPA et ZPPT ($P = 0,047$) après ajustement
Gong et coll. (2004)	Bénin ; zone rurale, 4 villages sélectionnés pour inclure diverses expositions ; maïs et arachide	Communautés locales, 200 enfants (50 par village), 16-37 mois au départ ; 181 effectivement analysés	Prospective (longitudinale) ; suivi de 8 mois ; prélèvements au début, au milieu et à la fin	AF-alb par ELISA ; exposition moyenne par village : 11,8 ; 31,1 ; 45,9 et 119,3 pg/mg	Mesure de taille, poids, âge ; résultats rapportés : gain absolu en taille et en poids	Age, sexe, taille à l'inclusion, moment du sevrage, SSE de la mère, village	Fortes corrélations négatives ($P < 0,0001$) entre AF-alb et croissance sur 8 mois ; dosage AF-alb à 3 moments différents ; pas d'indice Z mentionné ; pas d'association entre gain de poids et AF-alb
Shirima et coll. (2015)	Trois districts du nord de la République unie de Tanzanie ; co-exposition documentée avec fumonisine, consommation élevée maïs et arachide	Communautés locales, 166 enfants recrutés à l'âge de 6-14 mois ; retard de croissance chez 44% émaciation chez < 3% au départ	Prospective, suivi sur 12 mois ; échantillons collectés au départ, à 6 mois et à 12 mois	AF-alb par ELISA ; moyenne géométrique : 4,7 pg/mg au départ, 12,9 pg/mg à 6 mois et 23,5 pg/mg à 12 mois (fumonisine évaluée aussi ; voir plus bas)	Mesure de taille, poids, âge ; résultats rapportés : gain absolu en taille et en poids	Sexe, âge, longueur au départ, village, allaitement au sein, éducation maternelle, SSE, apport protéique et énergétique	Pas d'association entre AF-alb et la croissance
<i>Exposition pré- ou postnatale et croissance postnatale</i>							
Turner et coll. (2007)	Gambie ; zone rurale	Cohorte de femmes enceintes ; 138 nouveau-nés uniques suivis pendant 14 mois ; 107 analysés	Prospective, suivi de 14 mois ; échantillons recueillis deux fois durant la grossesse (à 4,5 mois et à 8 mois) et sang de cordon et chez l'enfant à l'âge de 16 semaines ; suivi postnatal mensuel	AF-alb par ELISA ; valeurs médianes (% détectable) : grossesse (moyenne) : 38,9 pg/mg (100%) ; sang de cordon : 2,5 pg/mg (48,5%) ; enfant à 16 semaines : 2,5 pg/mg (11,0%)	Mesure de poids et longueur à naissance, taille, poids, âge après la naissance ; résultats rapportés : ZPPA et ZTPA dans modèle longitudinal mixte utilisant les GEE	Sexe, âge, poids du placenta, poids de la mère, durée de la gestation, saison	Association entre AF-alb durant grossesse et taux de déclin de ZTPA et ZPPA ($P < 0,001$) ; effets sur ZPPT non rapportés

Tableau 4.1. Synthèse des données sur les effets des aflatoxines et des fumonisines sur la croissance infantile (suite)

Référence	Lieu de l'étude ; contexte	Echantillon étudié	Type d'étude	Mesure et caractérisation de l'exposition	Mesure et présentation des résultats	Gestion des variables et facteurs de confusion	Résultats ; conclusions
ETUDES SUR L'AF-LAATOXINE (suite)							
<i>Exposition prénatale et issue de la grossesse</i>							
Turner et coll. (2007)	Gambie ; zone rurale	Poids moyen à la naissance : 2,9 kg					Pas d'association entre AF–alb durant la grossesse et poids ou longueur à la naissance
Shuaib et coll. (2010)	Kumasi, Ghana	785 femmes se présentant pour accoucher, grossesse unique sans complication ; 20,3% FPN, 19,1% avant-terme, 13,6% PAG	Transversale entre mère et enfant à la naissance	AF–alb par CLHP ; moyenne : 10,9 µg/mg	Naissances prématurées (< 37 semaines AG ; méthode floue) ; PAG (< 10e centile d'une référence ; référence floue) ; mortalité (> 20 semaines AG) ; FPN (< 2,5 kg)	Sexe du bébé, nombre d'enfants, éducation et revenu de la mère, exposition au paludisme, anémie, helminthes, <i>Strongyloïdes stercoralis</i> chez la mère	Taux de l'ensemble des issues défavorables plus élevés pour Q4 d'AFB ₁ , sauf prématurité, mais seulement FPN significatif, ORA Q4 vs Q1 : 2,09 (IC 95% : 1,19–3,68) ; NS pour PAG ou mortalité
ETUDES SUR LA FUMONISINE							
<i>Exposition postnatale</i>							
Kimanya et coll. (2010)	Zone rurale, nord de la République unie de Tanzanie ; consommation élevée de maïs et d'arachide	Echantillon de la communauté locale ; 215 enfants âgés de 6 mois au départ ; prévalence du retard de croissance au départ non mentionné, maïs ZLPA semble < –1	Prospective, suivi de 6 mois ; échantillons collectés au départ et 6 mois plus tard	Apport alimentaire de fumonisine estimé quand enfants âgés de 6–8 mois d'après leur consommation de maïs selon 2 rappels consécutifs de 24 h et analyse CLHP de FB ₁ , FB ₂ et FB ₃ dans échantillons de maïs recueillis à la maison les jours du rappel ; 26 enfants avec ingestion > 2 µg/kg de poids/ jour (DJMTP de JECFA)	Mesure de poids, taille, âge, sexe ; seule la valeur absolue de la taille et du poids à 12 mois a été analysée dans les résultats	Apport protéique et énergétique total à partir des compléments alimentaires, village, sexe, ZPPT au départ	Analyse primaire en fonction de l'apport élevé vs faible en fumonisine (seuil : 2 µg/kg de poids/jour) ; enfants avec apport élevé déjà significativement plus petits au départ : à 12 mois enfant de 1,3 cm et plus légers de 328 g que les enfants avec apport faible
Shirima et coll. (2015)	Trois districts du nord et du centre de la République unie de Tanzanie ; co-exposition documentée avec aflatoxine ; consommation élevée de maïs et arachide	Communauté, 166 enfants recrutés à l'âge de 6–14 mois ; 44% avec retard de croissance et < 3% émaciés au départ	Prospective, suivi de 12 mois, échantillons recueillis au départ, au bout de 6 mois et de 12 mois	UFB, libre dans urines prélevées sur 2 jours mesurée par CLHP-MS après extraction en phase solide	Mesure de : taille, poids, âge ; résultats rapportés : gain de taille et de poids en valeur absolue	Sexe, âge, longueur au départ, village, allaitement au sein, éducation maternelle, SSE, apport protéique et énergétique	Association entre taux d'UFB, au début de l'étude et après 6 mois et ZLPA après 6 mois et 12 mois ; Corrélation négative entre taux moyens d'UFB, pour les 3 mesures (début de l'étude, après 6 mois et 12 mois) et ZLPA après 12 mois ; corrélation négative entre quartiles d'UFB, et ZLPA, avec une dose–réponse linéaire

AF–alb, adduits aflatoxine–albumine ; AFB₁, aflatoxine B₁ ; AG, âge gestationnel ; CLHP-MS, chromatographie en phase liquide à haute performance-spectrométrie de masse ; DJMTP, dose journalière maximale tolérable provisoire ; ELISA, essai immuno-enzymatique (*enzyme-linked immunosorbent assay*) ; FB₁, fumonisine B₁ ; FB₂, fumonisine B₂ ; FB₃, fumonisine B₃ ; FPN, faible poids de naissance ; GEE, équations d'estimation généralisées ; IC, intervalle de confiance ; JECFA, Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires ; NS, non significatif ; ORA, odds ratio ajusté ; PAG, petit pour l'âge gestationnel ; Q1–Q4, quartile 1–quartile 4 ; SSE, situation socioéconomique ; UFB₁, fumonisine B₁ urinaire ; ZLPA, la valeur du Z de la longueur-pour-l'âge ; ZPPA, la valeur du Z du poids-pour-l'âge ; ZPPT, la valeur du Z du poids-pour-la-taille ; ZTPA, la valeur du Z de la taille-pour-l'âge.

situées au Bénin et au Togo (Afrique occidentale) (Gong et coll., 2002, 2004). L'étude transversale a montré que la taille-pour-l'âge et le poids-pour-l'âge diminuaient de façon dose-dépendante quand l'exposition aux aflatoxines augmentait, l'exposition étant mesurée par les niveaux d'adduits aflatoxine-albumine (AF-alb) présents dans le sérum (Gong et coll., 2002). Une analyse multivariée publiée séparément, ajustée sur ces facteurs de même que sur l'âge et le sexe, a montré une association significative entre les niveaux d'adduits AF-alb sériques chez les enfants et les conditions de sevrage : plus le sevrage se faisait tôt, plus l'exposition à l'aflatoxine était importante (Gong et coll., 2003). Dans l'étude longitudinale, qui couvrait une période de 8 mois, les enfants avec l'exposition la plus élevée avaient la croissance la plus faible (Gong et coll., 2004). Ces résultats étaient également ajustés sur le sevrage, sur la zone agro-écologique et sur le statut socio-économique. Ces travaux sont importants, car les études, qu'elles soient transversales ou longitudinales, montrent clairement une corrélation entre l'exposition aux aflatoxines et la taille-pour-l'âge des enfants, de même qu'entre l'exposition et la courbe de croissance pendant cette période critique du développement infantile.

Une étude réalisée en Gambie a trouvé une association significative entre l'exposition *in utero* aux aflatoxines et un ralentissement de la croissance chez les nourrissons (Turner et coll., 2007). Cette étude longitudinale a porté sur 138 femmes enceintes et leurs enfants qui ont été suivis sur une période d'un an après leur naissance ; cette étude était contrôlée pour la saison, le sexe, le poids du placenta, le poids de la mère et la durée de gestation ; les adduits AF-alb ont été

mesurés par la méthode immuno-enzymatique ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Le taux d'AF-alb sérique chez la mère avait un fort pouvoir prédictif de la croissance (longueur/taille) et du gain de poids au cours de la première année de vie. Selon les auteurs, la diminution du niveau d'AF-alb chez la mère, de 110 pg/mg à 10 pg/mg, entraînerait une augmentation de 0,8 kg et de 2 cm chez les enfants à l'âge d'un an (Turner et coll., 2007).

En République unie de Tanzanie, Shirima et coll. (2015) ont étudié une cohorte de 166 enfants âgés de 6 à 14 mois au moment de l'inclusion et les ont suivis pendant 12 mois. L'AF-alb a été mesurée par la méthode ELISA, au début de l'étude, puis après 6 mois et 12 mois. Les mesures anthropométriques ont été prises au moment de chaque prélèvement. Les niveaux d'aflatoxine dans cette étude étaient plus bas que dans les études effectuées en Afrique occidentale, et leur moyenne géométrique était de 4,7 pg/mg au début de l'étude pour atteindre 23,5 pg/mg à la fin de l'étude. Les auteurs n'ont pas trouvé d'association significative entre la dose d'aflatoxine et le retard de croissance dans la population étudiée.

Aucune étude n'a mis en évidence une association entre l'exposition à l'aflatoxine et l'émaciation, bien que cette dernière ne soit pas fréquente dans ces populations.

En-dehors des études réalisées au Bénin et au Togo, il est difficile d'établir un lien de causalité entre l'exposition à l'aflatoxine et les problèmes de croissance, du fait de la difficulté à séparer les effets de l'aflatoxine de ceux de la malnutrition des enfants. Toutefois, dans l'étude longitudinale, aucune association n'a été retrouvée entre les niveaux d'AF-alb et les niveaux de micronutriments, suggérant que l'exposition à l'aflatoxine ne

s'accompagnait pas d'un déficit général en micronutriments (Gong et coll., 2004). En outre, l'alimentation des nourrissons en Gambie contient des arachides, alors qu'elle contient du maïs au Bénin et au Togo ; néanmoins, les résultats obtenus dans ces différentes populations sont largement concordants. L'absence d'association entre l'exposition à l'aflatoxine et le retard de croissance dans l'étude tanzanienne suggère qu'il pourrait y avoir un effet de seuil. Il est difficile de généraliser les résultats de ces quatre études du fait des limites de leur distribution géographique (trois sites en Afrique occidentale) et de l'insuffisance d'informations sur les liens entre les niveaux d'aflatoxine, les facteurs alimentaires et autres cofacteurs, et la croissance.

Etude des conséquences de l'exposition maternelle à l'aflatoxine sur l'issue de la grossesse

Shuaib et coll. (2010) ont étudié les taux d'AF-alb des mères au moment de l'accouchement en relation avec l'issue de la grossesse (naissance prématurée, petite taille pour l'âge gestationnel, petit poids de naissance et enfant mort-né) à Kumasi, Ghana. Dans cette étude, l'AF-alb a été mesurée immédiatement après l'accouchement, par chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) à partir du sang de 785 mères. Après ajustement sur les variables sociodémographiques (âge, éducation, situation socioéconomique, résidence et type d'installations sanitaires), il est apparu que les mères dont le niveau d'AF-alb se situait dans le quartile le plus élevé d'exposition à l'aflatoxine avaient un risque significativement plus élevé d'avoir des bébés de faible poids de naissance, c'est-à-dire

inférieur à 2,5 kg (odds ratio ajusté : 2,09 ; intervalle de confiance à 95% : 1,19–3,68). Aucune des autres issues de la grossesse n'était associée à l'aflatoxine.

Dans leur étude de Gambie sur la relation entre l'exposition à l'aflatoxine et la croissance postnatale décrite plus haut, Turner et coll. (2007) ont mesuré le poids et la longueur à la naissance, mais ils n'ont pas observé de relation avec les concentrations maternelles d'AF-alb au milieu et en fin de grossesse.

On peut douter de la validité des résultats de ces études quant à l'impact de l'aflatoxine sur le poids de naissance. Il se peut en effet qu'elles ne soient pas suffisamment puissantes pour détecter des effets même importants, du fait de la petite taille des échantillons présentant des problèmes à la naissance. Il est en outre difficile, dans les études observationnelles, de séparer les effets de l'exposition à l'aflatoxine de ceux de la mauvaise qualité nutritionnelle de l'alimentation maternelle (par exemple, alimentation essentiellement à base de maïs, et peu diversifiée).

Etude des conséquences de l'exposition postnatale à la fumonisine sur la croissance du nourrisson

Deux études récentes réalisées en République unie de Tanzanie suggèrent que l'exposition à la fumonisine pourrait également être associée au retard de croissance chez l'enfant. Kimanya et coll. (2010) ont évalué l'exposition à la fumonisine de 215 enfants, en mesurant la fumonisine dans la farine de maïs et en estimant l'absorption journalière de fumonisine des enfants d'après les réponses de leur mère à un interrogatoire alimentaire. Dans cette étude prospective de cohorte, les enfants ont été inclus

à l'âge de 6 mois et suivis jusqu'à l'âge de 12 mois. L'exposition a été classée comme élevée ou faible en utilisant comme seuil la dose journalière admissible maximale provisoire (DJAMP) de 2 µg/kg de poids/jour, définie par le Comité mixte FAO/OMS d'experts sur les additifs alimentaires (JECFA). Au moment de l'inclusion, les 26 enfants appartenant à la catégorie d'exposition élevée étaient déjà significativement plus petits que ceux avec une exposition faible. A l'âge de 12 mois, les enfants hautement exposés étaient significativement plus petits (de 1,3 cm) et moins gros (de 328 grammes) en moyenne que les 105 enfants faiblement exposés, après ajustement sur l'absorption totale d'énergie et de protéines, le sexe et le village.

Dans l'étude réalisée en République unie de Tanzanie décrite plus haut, Shirima et coll. (2015) ont trouvé que les taux de fumonisine B₁ urinaire (UFB₁) au moment du recrutement étaient négativement associés aux Z-scores de la longueur-pour-l'âge (ZLPA) des enfants 6 mois et 12 mois après le recrutement. Les niveaux moyens d'UFB₁ des échantillons prélevés aux 3 moments différents (au moment du recrutement, 6 mois et 12 mois après le recrutement) ont montré une association négative avec le ZLPA et la vitesse de croissance 12 mois après le recrutement. Les taux d'UFB₁ (moyenne de deux prélèvements d'urine) mesurés au moment du recrutement et 6 mois plus tard étaient respectivement corrélés au ZLPA mesuré 6 mois et 12 mois après le recrutement. Les taux moyens des trois prélèvements étaient négativement corrélés au ZLPA à 12 mois.

Ces études initiales sur l'exposition à la fumonisine et la croissance infantile sont de petite taille et n'offrent que des preuves

limitées, mais elles incitent fortement à poursuivre les recherches sur cette relation. L'étude de Shirima et coll. (2015) montre également la présence simultanée d'aflatoxine et de fumonisine dans l'alimentation à base de maïs et souligne la nécessité d'effectuer plusieurs mesures des mycotoxines pour pouvoir tirer des conclusions claires sur les facteurs étiologiques.

Il est essentiel d'étudier ensemble l'aflatoxine et la fumonisine parce que les co-expositions alimentaires sont fréquentes en Afrique et dans certaines parties d'Amérique latine (voir Chapitre 1). Smith et coll. (2012) ont évoqué les mécanismes par lesquels l'exposition aux mycotoxines présentes dans les aliments, seules ou en combinaison, pourrait contribuer aux problèmes de croissance en compromettant l'intégrité de l'intestin. Les entéropathies ont été associées à la stimulation immunitaire chronique, cette dernière étant inversement corrélée à la croissance de l'enfant (Campbell et coll., 2003). L'augmentation de la perméabilité intestinale pourrait permettre la translocation des produits microbiens, et stimuler ainsi une réponse inflammatoire systémique. Smith et coll. (2012) ont décrit deux voies principales par lesquelles l'entéropathie environnementale pourrait causer des retards de croissance : la malabsorption des nutriments dans l'intestin grêle et l'activation d'une réponse immunitaire systémique entraînant la neutralisation de la voie du facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1 (IGF-1), problèmes fortement associés au retard de croissance chez les jeunes enfants africains (Prendergast et coll., 2014). Chez les enfants plus âgés (6–17 ans), il existe des données montrant que l'aflatoxine module l'IGF-1 (Castelino et coll., 2015).

Lacunes scientifiques et besoins en matière de recherche

Prises dans leur ensemble, les études décrites plus haut suggèrent que l'exposition aux mycotoxines contribue aux problèmes de croissance infantile de façon indépendante et en association avec les autres facteurs de risque susceptibles d'entraîner un retard de croissance.

Parmi les nombreuses causes possibles des problèmes de croissance du jeune enfant dans le monde, l'exposition alimentaire aux mycotoxines semble occuper une place importante. Les preuves du rôle de l'aflatoxine dans le retard de croissance se sont accumulées au cours des cinquante dernières années – surtout et d'abord grâce aux études chez l'animal puis, au cours des dix dernières années, aux études épidémiologiques décrites plus haut.

Le principal problème, c'est que l'on ne connaît pas le mécanisme, ou les mécanismes, par lequel/lesquels les mycotoxines peuvent entraîner des problèmes de croissance chez l'enfant. On ignore également si toutes les mycotoxines induisent des retards de croissance selon le même mécanisme (et rien ne permet de le penser). L'élucidation de ces mécanismes permettrait confirmer le rôle des mycotoxines dans les problèmes de croissance. En fait, plusieurs mécanismes possibles ont été proposés, dont l'un ou plusieurs pourrai(en)t s'avérer pertinent(s).

Le dysfonctionnement du système immunitaire lié à l'exposition aux mycotoxines (Bondy et Pestka,

2000 ; Turner et coll., 2003) pourrait augmenter le risque d'infection chez les enfants, et entraîner ainsi des problèmes de croissance par perte d'énergie (du fait des diarrhées ou des vomissements, par exemple) ou à cause des dépenses d'énergie supplémentaires nécessaires pour la guérison et le rétablissement. De plus, l'altération de l'intégrité intestinale sous l'action des aflatoxines et/ou des fumonisines pourrait augmenter la vulnérabilité de l'hôte envers les pathogènes intestinaux (Gong et coll., 2008b ; Smith et coll., 2012).

L'axe de l'IGF-1 pourrait représenter la voie commune par laquelle les mycotoxines induisent des carcinomes hépatocellulaires et des retards de croissance. On sait que la dérégulation de la voie des IGF joue un rôle dans le développement du carcinome hépatocellulaire. Il est apparu que l'augmentation de l'expression de l'IGF-2, du récepteur de l'IGF-1 (IGF-1R) et des protéines de liaison associées à la dégradation de ces récepteurs constituait un événement crucial dans la transformation maligne et la croissance tumorale, en altérant la prolifération cellulaire, et en désactivant les voies de l'apoptose. L'aflatoxine B₁ (AFB₁) induit la phosphorylation de l'IGF-1R et l'activation de la cascade de signalisation impliquant Akt (connu aussi sous le nom de protéine kinase B) et Erk1/2 (*extracellular signal-regulated protein kinases*), protéines kinases régulées par un signal extracellulaire dans les lignées cellulaires d'hépatomes (Ma et coll., 2012). Il est apparu également que l'AFB₁ réprime le

substrat 1 du récepteur de l'insuline (IRS-1) alors qu'elle active l'IRS-2 en empêchant sa dégradation par le protéasome. Il est intéressant de noter que le mutant *p53*-mt249 de *p53* augmente la transcription de l'IGF-2, ce qui suggère que la mutation de *p53* pourrait être le maillon qui relie l'AFB₁ et l'IGF-2.

Etant donné la prévalence mondiale de l'exposition aux aflatoxines et aux fumonisines et la mise en évidence de son association avec le retard de croissance dans les études pionnières menées en Afrique orientale et occidentale, il est nécessaire d'effectuer des études prospectives supplémentaires dans une plus grande variété de contextes. Si l'association avec les problèmes de croissance décrite dans ce chapitre se confirme, l'impact mondial de l'exposition aux mycotoxines pourrait être beaucoup plus important que si l'exposition aux mycotoxines n'était liée qu'au cancer. Il faudra concevoir à l'avenir des études prospectives avec des échantillons de taille suffisante pour pouvoir déterminer s'il existe des doses seuils d'exposition, et en contrôlant rigoureusement les autres facteurs responsables de retards de croissance, comme par exemple le déficit en nutriments et la prévalence de la diarrhée. Les études portant sur l'émaciation (en plus du retard de croissance) pourraient également apporter des informations précieuses. Au final, il sera nécessaire de mener des études d'intervention chez l'homme pour distinguer l'effet des toxines de l'effet de la monotonie d'une alimentation à base de maïs associée à la pauvreté.

Toxicité fœtale et néonatale des aflatoxines et des fumonisines

L'étude des effets de l'exposition aux mycotoxines en début de vie chez les animaux de laboratoire peut aider à comprendre les mécanismes de la toxicité à court ou à long terme chez l'enfant. Quelques-unes des observations pertinentes à ce sujet sont résumées ci-dessous.

Aflatoxines

La toxicité fœtale de l'aflatoxine B₁ (AFB₁) a été décrite chez le rat et la souris. Les effets toxiques se manifestent par une diminution du poids fœtal, des malformations externes et squelettiques et des anomalies du tube neural (ATN) (IARC, 1993). Les ATN sont des malformations congénitales relativement fréquentes dues à un défaut de fermeture du tube neural (Wilde et coll., 2014). Chez l'homme, le tube neural se ferme au cours des 30 premiers jours

de gestation, et chez les souris, au cours des 9 premiers jours.

Des ATN ont été rapportées chez des embryons de rats exposés *in vitro* à l'AFB₁ (IARC, 1993). L'administration d'AFB₁ à des rats en cours de gestation entraîne dans la descendance le développement de tumeurs bénignes et malignes au niveau du foie, de l'estomac, de l'intestin, des glandes endocrines et du système nerveux central et périphérique.

L'administration intrapéritonéale d'AFB₁ à des souris gestantes entraîne un retard du développement fœtal, notamment des fentes palatines et des malformations du diaphragme. La cancérogenèse chez les souris adultes concerne essentiellement les poumons alors que, chez les souriceaux, on a observé des taux élevés de tumeurs hépatiques (IARC, 2002). Les taux

d'adduits à l'ADN sont 20 fois plus faibles chez les souris adultes que chez les souriceaux nouveau-nés, ce qui se traduit par une incidence plus faible de carcinomes hépatocellulaires (CHC), et s'explique par des différences dans le métabolisme de l'AFB et dans la production d'intermédiaires capables de réagir avec l'ADN (IARC, 2002 ; Shupe et Sell, 2004).

Les études génétiques menées sur des souriceaux transgéniques nouveau-nés n'ont pas montré de différences entre les mâles et les femelles dans les taux de mutation des gènes cibles (Woo et coll., 2011 ; Wattanawaraporn et coll., 2012). Les souris femelles ont toutefois une incidence de CHC beaucoup plus faible, ce qui pourrait s'expliquer par des différences liées au sexe au niveau des réponses inflammatoires, ainsi qu'au niveau de

l'expression des cytokines et des hormones sexuelles. Il existe également chez l'homme des différences entre les hommes et les femmes en ce qui concerne la survenue de CHC, différences qui pourraient éventuellement s'expliquer par des différences de réponse de l'hôte aux interactions entre AFB et virus de l'hépatite B, ainsi que des différences dans le métabolisme et dans les paramètres oxydatifs et inflammatoires (Wild et Montesano, 2009).

Fumonisines

L'apport alimentaire en folates est essentiel pour réduire l'incidence des ATN chez l'homme (Wilde et coll., 2014). Dans les régions du monde où le maïs constitue la base de l'alimentation et où l'exposition aux fumonisines est chronique, les taux d'ATN sont souvent très élevés par rapport aux pays où la consommation de maïs est basse (Marasas et coll., 2004 ; Gelineau-van Waes et coll., 2009). Pour Wilde et coll. (2014), la fumonisine pourrait en effet constituer un facteur de risque pour les ATN en bloquant le transport des folates. En 2012, le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires (JECFA) a évalué les études épidémiologiques établissant un lien entre l'exposition humaine aux fumonisines et les ATN ; ils en ont conclu que les résultats, combinés à ce que l'on sait de la toxicologie des fumonisines, « indique que l'exposition aux fumonisines chez les femmes enceintes peut contribuer à augmenter le risque d'ATN chez leur enfant » (Bulder et coll., 2012).

Du point de vue mécanistique, on a de bonnes raisons de considérer l'ingestion de fumonisine comme un facteur de risque, car elle inhibe les céramide synthèses, ce qui perturbe

les processus dépendant des sphingolipides et les voies de signalisation nécessaires pour la fermeture du tube neural. Par exemple, les études sur les cellules, les embryons de souris et les souris traitées *in vivo* par la fumonisine montrent que le transport des folates est inhibé suite aux altérations des propriétés biophysiques des membranes consécutives à l'inhibition de la biosynthèse des sphingolipides complexes (Sadler et coll., 2002 ; Marasas et coll., 2004). Chez les souris, l'incidence des ATN résultant de l'exposition intrapéritonéale à 7,5 et 8,5 jours de gestation a été réduite de façon significative par la supplémentation en folate et presque complètement prévenue par la restauration de la fonction des radeaux lipidiques par l'administration de ganglioside GM1 (Gelineau-van Waes et coll., 2005). A ce stade de la gestation, le chorion (enveloppe externe en contact avec les tissus maternels) et l'allantoïde (membrane protégeant l'embryon) sont encore en cours de fusion, ce qui constitue le début de la formation du placenta mature. La fumonisine B₁ (FB₁) radiomarquée traverse le placenta en formation, ce qui entraîne l'accumulation des bases sphingoïdes libres dans le placenta et les embryons ; ce résultat indique que la fumonisine inhibe la céramide synthase dans l'embryon en développement. L'incidence des ATN chez la souris et le degré de perturbation du métabolisme des sphingolipides dépendent de la souche murine, ce qui évoque la possibilité d'une liaison génétique entre l'induction d'ATN et la perturbation du métabolisme des sphingolipides (Gelineau-van Waes et coll., 2005).

Les études réalisées par la suite ont montré qu'il était possible de mettre en évidence des taux élevés de dérivés 1-phosphate des bases sphingoïdes dans le foie des fœtus

provenant de souris gestantes dont l'alimentation contenait de la FB₁ (Riley et coll., 2006). Les taux de sphinganine 1-phosphate dans les fœtus de souches de souris prédisposées aux ATN étaient beaucoup plus élevés que chez les souches résistantes. Des études plus récentes chez la souris ont montré que l'analogue FTY720 de la base sphingoïde peut également induire des incidences élevées d'ATN chez les souris prédisposées après exposition par voie orale durant la période de fermeture du tube neural (6,5–8,5 jours de gestation). La sphinganine libre et le FTY720 sont tous deux phosphorylés par la sphingosine kinase pour former la sphinganine 1-phosphate et le FTY720 1-phosphate, qui peuvent s'accumuler à des niveaux très élevés dans le sang maternel et le placenta des souris appartenant à des lignées prédisposées, traitées respectivement avec la FB₁ et le FTY720 (Gelineau-van Waes et coll., 2012). Chez les souris gestantes traitées avec le FTY720, le FTY720 et le FTY 720 1-phosphate s'accumulent tous deux dans les embryons présentant une exencéphalie, examinés à 9,5 jours de gestation (Gelineau-van Waes et coll., 2012). Ces résultats apportent ainsi la preuve que les dérivés 1-phosphate des bases sphingoïdes jouent un rôle important dans l'induction d'ATN chez les souris traitées à la fumonisine, outre l'inhibition du transport des folates.

Traitées *in vitro* avec la FB₁, les cellules souches neuroépithéliales dérivées de cellules souches embryonnaires humaines accumulent les bases sphingoïdes libres et la sphinganine 1-phosphate, dont on sait qu'elles perturbent les voies de signalisation dans ces cellules (Callihan et coll., 2012). L'inhibition de la céramide synthase par la fumonisine a été mise également en

évidence dans d'autres cellules humaines en culture primaire (cellules endothéliales de la veine ombilicale et kératinocytes de l'épiderme). Ainsi, la fumonisine est un inhibiteur de la céramide synthase dans les cellules humaines *in vitro* et (de même qu'*in vivo* chez la souris), la sphinganine accumulée peut être métabolisée en sphinganine 1-phosphate très active biologiquement.

Pris dans leur ensemble, les résultats des études *in vivo* chez la souris et des études *in vitro* sur les cellules humaines sont en faveur de l'hypothèse selon laquelle la fumonisine pourrait inhiber la céramide synthase et perturber le métabolisme des sphingolipides si elle pénètre l'embryon en développement. Il est également possible que les bases sphingoïdes et leurs dérivés 1-phosphate bioactifs, présents à concentrations très élevées dans le sang, puissent traverser le placenta ou agir indirectement sur la structure vasculaire et perturber le développement embryonnaire.

De nombreuses études d'alimentation effectuées chez des animaux d'élevage et des animaux de laboratoire ont montré une relation dose-dépendante entre l'exposition aux fumonisines et les taux sanguins et tissulaires des principaux sphingolipides qui régulent les processus physiologiques et la signalisation, et jouent un rôle essentiel pour la santé animale (Marasas et coll., 2004). De nombreux processus sont affectés par l'altération des taux de sphingolipides bioactifs et un grand nombre d'entre eux jouent un rôle crucial pour la santé de la mère, du fœtus en développement, de l'animal nouveau-né et de la portée. Par exemple, les sphingolipides complexes et leurs métabolites sont essentiels, entre autres, pour l'absorption intestinale des éléments nutritifs (Jennemann

et Gröne, 2013), pour la voie de signalisation de l'insuline et du récepteur de l'IGF-1 (IGF-1R) (Martin et coll., 2009 ; Park et coll., 2014), pour la circulation des lymphocytes (Pappu et coll., 2007), pour l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique et de l'endothélium vasculaire (Cannon et coll., 2012 ; Cruz-Orengo et coll., 2014), et de l'acétylation des histones (Hait et coll., 2009).

Exposition *in utero* à la fumonisine chez l'homme : lacunes scientifiques et besoins en matière de recherche

Comme noté plus haut, les taux d'ATN sont souvent très élevés dans les régions du monde où le maïs est l'aliment de base et où l'exposition aux fumonisines est chronique. Par exemple, en Afrique du Sud, une incidence élevée d'ATN a été rapportée dans certaines zones rurales du Transkei (61/10000) et dans les zones rurales de la province du Limpopo (35/10000). En revanche, l'incidence est beaucoup plus faible dans les communautés urbaines du Cap (1,06/10000), de Pretoria (0,99/10000) et de Johannesburg (1,18/10000) (Marasas et coll., 2004). Les difficultés rencontrées pour saisir avec exactitude les taux d'ATN dans la population, en particulier dans les pays à faible revenu, compliquent l'évaluation dans les régions où l'exposition aux fumonisines est élevée.

On connaît encore très mal les répercussions de l'exposition *in utero* aux fumonisines sur la santé de l'enfant. Les études sur la souris ont révélé que les ATN résultent de l'exposition à un stade très précoce du développement fœtal. Il n'existe actuellement aucune donnée montrant que la fumonisine peut traverser le placenta humain en

cours de formation comme c'est le cas chez la souris. Il est peu probable que la fumonisine soit détectable dans le sang de cordon, étant donné le taux très faible détecté dans le sang des animaux après exposition à des niveaux relativement élevés de fumonisine (Riley et Voss, 2006 ; Bulder et coll., 2012) et la rapidité de la clairance urinaire de la FB₁ chez l'homme (Riley et coll., 2012), indiquant que sa demi-vie dans le corps humain est très courte.

Même si elle permet de mettre en évidence l'inhibition de la céramide synthase par la fumonisine, l'utilisation de l'augmentation des taux de sphinganine 1-phosphate dans le sang comme biomarqueur a l'inconvénient de ne bien marcher que pour comparer des groupes dont le niveau d'exposition a par ailleurs été classé comme élevé ou bas d'après les taux de FB₁ urinaire.

Pour mieux comprendre l'exposition *in utero* à la fumonisine ou à ses métabolites bioactifs, les sphingolipides, chez l'homme, il va falloir découvrir de nouveaux biomarqueurs possédant une demi-vie plus longue ou reflétant une exposition de longue durée. La demi-vie des dérivés 1-phosphate des bases sphingoïdes dans le sang humain est probablement trop courte, si l'on se base sur la demi-vie du FTY720 1-phosphate et des dérivés 1-phosphate des bases sphingoïdes dans le sang des souris (Gelineau-van Waes et coll., 2012 ; Riley et coll., 2015). Les études chez le rat et la souris montrent que l'élévation des taux de sphinganine et de sphinganine 1-phosphate libres a une demi-vie plus longue que celle de la FB₁ sanguine ou urinaire; ces taux élevés ne persistent toutefois que quelques jours à une semaine avant de revenir au même niveau que ceux des témoins (Bulder et coll., 2012 ; Riley et coll., 2015).

Dans les modèles animaux, la fumonisine inhibe le transport des folates. Les études ont montré à plusieurs reprises que l'addition de folate réduisait l'incidence des ATN chez l'homme. Il faudrait donc effectuer des études pour savoir si l'apport en micronutriments, en vitamines et en folates est suffisant dans les populations dont le maïs est l'aliment de base, afin de mieux orienter les actions pédagogiques visant à améliorer le statut nutritionnel des femmes. Ces informations seront également utiles pour

élaborer des stratégies visant à apporter des compléments alimentaires au niveau individuel ou communautaire.

On ignore aussi les éventuelles répercussions sur la santé de l'exposition *in utero* aux fumonisines ou à des taux élevés de dérivés 1-phosphate des bases sphingoides, que ce soit chez le jeune enfant ou plus tard dans la vie. Les études effectuées dans le modèle murin ont permis d'identifier plusieurs marqueurs et cibles moléculaires chez les embryons de souris

traitées à la fumonisine, mais on ne sait pas s'ils sont pertinents chez l'homme.

Dans les régions où le maïs constitue la base de l'alimentation, il faudra dorénavant prendre en compte la possibilité d'exposition simultanée à d'autres mycotoxines, et en particulier aux aflatoxines, lors d'études cherchant à mettre en évidence un lien entre l'exposition maternelle aux fumonisines et la toxicité en matière de reproduction et d'altération de la croissance chez l'enfant.

Effets des aflatoxines et des fumonisines sur le système immunitaire et la fonction intestinale

L'impact de l'aflatoxine sur le système immunitaire a été peu étudié chez l'homme. Les quelques études publiées suggèrent que les effets sont similaires à ceux observés dans les modèles animaux pertinents (IARC, 2002 ; Turner et coll., 2003 ; Wild et Gong, 2010). Par ailleurs, il n'existe aucune étude concernant l'effet de la fumonisine, seule ou associée à l'aflatoxine, sur la fonction immunitaire des enfants hautement exposés. Étant donné la prévalence de l'exposition aux mycotoxines dans les populations vulnérables aux maladies infectieuses, il est nécessaire d'effectuer des études particulièrement bien conçues sur l'impact des aflatoxines et des fumonisines, seules ou en combinaison, sur le système immunitaire et l'intégrité intestinale.

Aflatoxines

Les études effectuées *in vivo* chez le porc indiquent que l'exposition à l'aflatoxine B₁ (AFB₁) est capable d'activer des cytokines, pour des teneurs relativement faibles (~0,9 mg d'AFB₁/kg de nourriture) (Meissonnier et coll., 2008). Chez des rats Fischer 344, les taux d'interleukine-1 (IL-1) produite par les macrophages intrapéritonéaux ont augmenté 1 jour après l'injection d'une seule dose de 1 mg d'AFB₁/kg de poids (Cukrová et coll., 1992). Dans une autre étude, des rats Fisher ont été alimentés après sevrage par des régimes alternativement sans AFB₁ ou contenant de 0 à 1,6 ppm d'AFB₁, toutes les 4 semaines pendant 40 semaines, ou un régime contenant 1,6 ppm d'AFB₁ (~0,1 mg/kg de poids/jour) administré en continu.

Le pourcentage de cellules T et B dans la rate a été modifié suite à l'administration cyclique. Une augmentation significative de la production d'IL-1 et d'IL-6 par les lymphocytes en culture a été observée lors du second cycle d'AFB₁ (12 semaines) et du second cycle « sans » (16 semaines) pour les dosages les plus élevés. Après 8 semaines d'administration continue et intermittente d'AFB₁, le foie a présenté des infiltrats inflammatoires, dont la taille et le nombre ont augmenté à 12 semaines dans les deux groupes recevant les régimes dosés à 1,6 ppm, en même temps que l'on observait un pic de production d'IL-1 et d'IL-6 (Hinton et coll., 2003).

L'administration d'AFB₁ par gavage à des rats Fisher, à des taux de 5–75 mg/kg de poids pendant 1 semaine, a entraîné une diminution dose-dépendante de

la proportion de cellules T CD8+ et de cellules tueuses naturelles (NK) CD3-CD8a+ dans la rate. A cela s'ajoutait une inhibition générale de l'expression de l'IL-4 et de l'interféron-gamma (IFN- γ) par les cellules T CD4+ et par les cellules CD8a+, et du facteur de nécrose des tumeurs alpha (TNF- α) par les cellules NK. Ces résultats indiquent que l'AFB₁ provoque des réponses inflammatoires en induisant l'expression de cytokines (Qian et coll., 2014).

Les études effectuées sur des lignées cellulaires montrent que l'AFB₁ inhibe la viabilité des cellules souches hématopoïétiques ainsi que la chimiotaxie des neutrophiles induite par l'IL-8 (Roda et coll., 2010 ; Bruneau et coll., 2012). Ces effets ont été identifiés *in vitro*, mais il est probable qu'ils participent au mécanisme responsable de l'altération de la phagocytose et de l'activité bactéricide par l'AFB₁ observée *in vivo* dans les modèles animaux. L'altération de la fonction des cellules blanches du sang est vraisemblablement responsable de la prolongation et de l'augmentation de la sévérité des infections bactériennes et fongiques avec l'amplification de l'inflammation. Une élévation des taux de cytokines pro-inflammatoires a été décrite chez l'homme, en association à l'exposition à l'AFB₁ (Jiang et coll., 2005). On ne sait pas toutefois si cette activation de l'expression des cytokines est essentiellement directe ou indirecte (la cause ou la conséquence de l'infection et/ou de l'inflammation prolongée). L'activation directe des cytokines pourrait résulter d'un accroissement de la liaison du facteur de transcription ou d'une augmentation de la stabilité de l'ARN messager (ARNm). Par ailleurs, l'activation des cytokines pourrait résulter de la présence

d'une infection chez un hôte affaibli. L'altération du système immunitaire, dans un contexte d'exposition à l'AFB₁, a été associée à une augmentation des virémies et des parasitémies, à une sensibilité accrue à l'infection et à une diminution de la réponse aux vaccins chez les animaux (Bondy et Pestka, 2000 ; Meissonnier et coll., 2006).

L'intestin fonctionne comme une barrière sélectivement perméable, ce qui place l'épithélium muqueux au centre des interactions entre la muqueuse et le contenu luminal dans lequel se trouvent les antigènes alimentaires, les produits microbiens et les nutriments (Groschwitz et Hogan, 2009 ; Turner, 2009). C'est au niveau de l'intestin que convergent différents mécanismes immunitaires qui participent à la défense contre les agents pathogènes. Les toxines qui altèrent l'intégrité de l'épithélium intestinal ont vraisemblablement un impact à la fois sur l'absorption des nutriments et sur l'exclusion des pathogènes. Les cellules de l'épithélium intestinal transportent les nutriments et les liquides tout en restreignant l'accès des antigènes luminaux au milieu interne. Toute altération de la couche cellulaire entraîne une augmentation de sa perméabilité. Quelques études ont été publiées récemment sur l'impact de l'AFB₁ d'origine alimentaire sur la fonction intestinale dans des modèles animaux pertinents (Grenier et Applegate, 2013). La lignée cellulaire Caco-2 (cellules de l'épithélium rectocolique humain) est couramment utilisée comme modèle *in vitro* de l'intégrité intestinale. Dans ce modèle, l'aflatoxine (150 μ M) entraîne une diminution de la résistance électrique transépithéliale (Gratz et coll., 2007).

Fumonisin

Deux études ont été menées chez des souris BALB/c, qui ont reçu une injection sous-cutanée quotidienne de 2,25 mg/kg de poids de fumonisine B₁ (FB₁) pendant 5 jours. Le traitement à la FB₁ a entraîné, chez les souris femelles uniquement, une réduction notable du poids de la rate et du thymus, ainsi qu'une augmentation de la population splénique de lymphocytes T et une diminution importante de la population de cellules immatures doublement positives CD4+/CD8+ dans le thymus (Johnson et Sharma, 2001). Dans la seconde étude, effectuée dans les mêmes conditions, l'injection de FB₁ a entraîné une diminution marquée des taux d'immunoglobulines G (IgG) plasmatiques chez les souris femelles, cet effet étant plus faible chez les mâles. En outre, la prolifération des lymphocytes T induite par la concanavaleine-A et la phytohémagglutinine était significativement réduite chez les souris femelles exposées à la FB₁. Les résultats de ces études suggèrent que la FB₁ exerce un effet immunosuppresseur chez la souris. L'amplitude de l'effet dépend largement du sexe, les souris femelles étant plus sensibles que les souris mâles (Johnson et coll., 2001).

Plusieurs études ont montré que la fumonisine altère l'intégrité de la barrière intestinale (Bouhet et coll., 2004) et la réponse immunitaire, et affecte la santé des animaux. Parmi les effets sur la réponse immunitaire figurent l'altération de l'expression des cytokines, la diminution des titres d'anticorps en réponse à la vaccination, et l'augmentation de la sensibilité aux infections secondaires (Bulder et coll., 2012). Chez le porc, l'exposition par voie orale à la fumonisine entraîne une réduction des titres d'anticorps

après vaccination et une augmentation de la sensibilité aux infections secondaires, effets qui varient en fonction du sexe (Oswald et coll., 2003 ; Halloy et coll., 2005 ; Marin et coll., 2006). Dans une autre étude, des porcelets ont reçu par gavage 1,5 mg/kg de poids de fumonisine purifiée pendant 7 jours, ce qui a entraîné une réduction importante de l'expression de l'ARNm de l'IL-4 au niveau de la rate et des ganglions mésentériques (Taranu et coll., 2005). Dans cette même étude, des porcelets ont été alimentés pendant 28 jours avec des rations contenant 8 mg de FB₁/kg. Au jour 8, ils ont reçu une injection sous-cutanée de vaccin Agavac, préparé à partir de diverses souches de *Mycoplasma agalactiae* inactivées au formol, et une injection de rappel 2 semaines plus tard. Chez les animaux dont l'alimentation était contaminée, les titres d'anticorps spécifiques de *M. agalactiae* induits par la vaccination étaient plus faibles que chez

les animaux témoins. En revanche, l'ingestion d'aliments contaminés n'a eu aucun effet sur la concentration sérique des sous-classes d'immunoglobulines (IgG, IgA et IgM). Les auteurs en ont conclu que la FB₁ altérerait le profil des cytokines, affectant ainsi la réponse anticorps (Taranu et coll., 2005).

Chez le porc, l'ingestion chronique de ~0,25 mg/kg de poids de fumonisine avec la nourriture a entraîné des altérations de l'intestin que l'on n'observe pas chez les animaux témoins : atrophie multifocale avec fusion des villosités, nécrose apicale des villosités, vacuolisation cytoplasmique des entérocytes, et œdèmes de la lamina propria du tissu intestinal. Les animaux traités présentaient également une dilatation des vaisseaux lymphatiques et une prééminence des follicules lymphoïdes (Bracarense et coll., 2012). Aucune information n'a été fournie sur l'impact fonctionnel de ces changements morphologiques.

La modulation de la production de cytokines intestinales a également été observée, dans une autre étude, chez des porcs exposés à la fumonisine, de même que dans des lignées de cellules intestinales (Bouhet et coll., 2006 ; Bracarense et coll., 2012). Au moins deux études chez la souris ont montré que le traitement à la FB perturbait le métabolisme des sphingolipides dans l'intestin grêle. Dans l'une de ces études, la FB a été injectée par voie sous-cutanée (une dose unique de 25 mg/kg de poids), alors que dans l'autre, elle a été administrée par gavage (une dose unique de 25 mg/kg de poids) (Enongene et coll., 2000, 2002). Ce travail illustre l'importance du rôle des sphingolipides et de leurs métabolites présents dans l'intestin dans l'inflammation et la fonction de barrière, ainsi que dans la régulation de la réponse inflammatoire associée à la septicémie microbienne et au choc toxique (Enongene et coll., 2000, 2002).

Stratégies d'intervention visant à réduire l'exposition humaine aux aflatoxines et aux fumonisines

Ce chapitre passe en revue une large gamme d'interventions visant à réduire l'exposition aux aflatoxines et aux fumonisines, dont l'impact bénéfique en termes de santé est prouvé au niveau communautaire, et qui peuvent être mises en œuvre dans les zones rurales d'Afrique et d'Amérique centrale. Les interventions diffèrent en termes des ressources nécessaires, de complexité et d'envergure. Leur mise en place repose sur la volonté politique et le consentement social. Certaines interventions sont compliquées et demandent la mobilisation de ressources considérables, d'autres sont faciles à mettre en œuvre à l'échelle de la communauté ou même des ménages. Néanmoins, toutes doivent être adaptées aux particularités culturelles et individuelles, et selon qu'elles s'adressent plus spécifiquement aux femmes ; toutes doivent

s'appuyer sur une technologie solide et pouvoir être mises en œuvre de façon durable. Il est nécessaire de vérifier préalablement l'efficacité de certaines de ces interventions dans les zones où l'exposition aux aflatoxines est élevée.

Pour identifier les interventions efficaces dans les pays à revenu faible, le Groupe de travail a analysé les études apportant des indices fiables, directs ou indirects, de l'amélioration de la santé et d'une diminution des taux de biomarqueurs des mycotoxines. Pour évaluer les données concernant les interventions de santé publique, il convient d'examiner leur crédibilité en même temps que leur exhaustivité, et de vérifier si elles sont applicables au niveau individuel, communautaire ou national. Les meilleures preuves (c'est-à-dire celles qui indiquent qu'une intervention est prête à être

mise en œuvre) proviennent des approches qui ont atteint un stade de développement avancé, qui ont montré des effets notables, et répondent aux besoins des principales parties intéressées. (Rychetnik et coll., 2002). Quinze interventions ont été classées dans l'une des quatre catégories suivantes : (1) indications suffisantes pour la mise en œuvre de l'intervention, (2) besoin de données supplémentaires sur le terrain, (3) besoin de recherche formative et (4) absence de preuves ou inefficacité de l'intervention. Le Groupe de travail a également élaboré des recommandations relatives à la conception des nouvelles études à réaliser et à la possibilité de les réaliser à plus grande échelle. Les résultats de leurs évaluations sont résumés dans le Tableau 7.1. On trouvera ci-dessous l'analyse des différentes interventions.

Tableau 7.1. Résumé de l'évaluation par le Groupe de travail des interventions associées à la réduction de l'exposition aux aflatoxines et/ou aux fumonisines

Intervention	Catégorie de preuves ^a	Contexte	Lacunes (recherche/applications)	Combinaisons/problèmes/commentaires
Diversité alimentaire	— ^b	Réduction du carcinome hépatocellulaire en fonction de la dose	<ul style="list-style-type: none"> Investissement dans les cultures appropriées pour la région considérée, adaptées au climat et culturellement acceptables 	Commentaire : difficile dans les situations d'insécurité alimentaire ou dans les pays d'insécurité en termes de nourriture, de terre arable ou d'eau
Résistance génétique		Contamination		
Aflatoxine dans le maïs	3		<ul style="list-style-type: none"> Introduction de la résistance dans les lignées agronomiques Identification des gènes de résistance 	Combinaison : lutte biologique ; pratiques agronomiques et post-récolte Problèmes : communauté scientifique réduite ; effet important de l'environnement sur l'expression phénotypique ; la résistance est polygénique
Fumonisine dans le maïs	2		<ul style="list-style-type: none"> Introduction de la résistance dans les lignées agronomiques Identification des gènes de résistance 	Combinaison : pratiques agronomiques et post-récolte Problèmes : communauté scientifique réduite ; effet important de l'environnement sur l'expression phénotypique ; la résistance est polygénique
Aflatoxine dans les arachides	4		<ul style="list-style-type: none"> Identification des sources de résistance Introduction de la résistance dans les lignées agronomiques 	Combinaison : lutte biologique ; pratiques agronomiques et post-récolte Problèmes : effet important de l'environnement sur l'expression phénotypique dans de vastes zones ; communauté scientifique réduite ; la résistance est polygénique et mal décrite
Lutte biologique		Contamination		
Souches atoxinogènes	2		<ul style="list-style-type: none"> Fréquence et conséquences des recombinaisons génétiques Constance de l'efficacité évaluée dans différentes zones géographiques et avec différents utilisateurs 	Combinaison : pratiques agronomiques et post-récoltes Commentaire : recherche translationnelle en cours en Afrique et aux Etats-Unis
Prévention primaire		Relation dose–effet		
Argiles à base de smectite dioctaédrique	2		<ul style="list-style-type: none"> Dose et durée sur l'efficacité et l'innocuité Effets sur les nourrissons, les enfants et les femmes enceintes 	Combinaison : Argile modifiée avec de la chlorophylline et autres agents capables de piéger les toxines Problème : Stratégies de formulation Commentaires : Possibilité d'efficacité augmentée durant les épidémies ; possibilité d'atténuer l'action des aflatoxines et des fumonisines
Chlorophylline	2			
<i>Lactobacillus</i>	3			
Glucane extrait de la levure	4			
Post-récolte		Relation dose–effet/contamination		
Ensemble des mesures	1		<ul style="list-style-type: none"> Le transfert des connaissances est culturel Nécessité de développer des modules en partenariat avec les cultivateurs, les services de vulgarisation agricole, les chefs traditionnels, les groupes religieux, les agents de santé et la société civile 	Commentaires : prêt à être mis en œuvre ; ensemble de mesures à appliquer en cas d'exposition chronique ; à appliquer toutes ensemble sous forme d'un ensemble multifactoriel d'intervention
Tri	1		<ul style="list-style-type: none"> Effectué dans toutes les cultures pour toutes les récoltes, mais nécessité d'éducation sur les meilleures pratiques au niveau des villages 	Problème : sort des aliments rejetés Commentaire : important pour les compléments alimentaires
Nixtamalisation	1		<ul style="list-style-type: none"> Nécessite d'avoir suffisamment d'eau pour le lavage N'a pas été adaptée pour l'Afrique et l'Asie 	

Tableau 7.1. Résumé de l'évaluation par le Groupe de travail des interventions associées à la réduction de l'exposition aux aflatoxines et/ou aux fumonisines (suite)

Intervention	Catégorie de preuves ^a	Contexte	Lacunes (recherche/applications)	Combinaisons/problèmes/commentaires
Chimio-prévention		Relation dose-effet		
Extraits de pousses de brocoli	2		<ul style="list-style-type: none"> • A ce jour, nécessité d'étendre les essais cliniques d'efficacité de phase II à des interventions à plus long terme • Transposition aux aliments locaux, culturellement acceptables contenant ces inducteurs enzymatiques • A ce jour, uniquement des études de biomarqueurs ; aucune étude dont les résultats s'appuient sur des critères de santé 	Commentaire : possibilité d'utilisation en cas d'exposition aiguë ; plantes indigènes ; diversification alimentaire
Dithioléthiones	2			
Polyphénols du thé vert	2			

^a Catégories de preuves d'efficacité pour les interventions de santé publique : (1) indications suffisantes pour la mise en œuvre de l'intervention, (2) besoin de données supplémentaires sur le terrain, (3) besoin de recherche formative et (4) absence de preuves ou inefficacité de l'intervention.

^b Il s'agit d'une intervention validée (voir texte) mais qu'il n'est pas possible de classer dans la catégorie 1 (indications suffisantes pour leur mise en œuvre) du fait de sa complexité qui la rend inapplicable dans la plupart des situations.

Réglementation

Même s'ils ne sont pas considérés explicitement comme des interventions, les cadres réglementaires internationaux et ceux définis par les gouvernements et les entreprises peuvent jouer un rôle moteur important dans la réduction des taux de mycotoxines dans l'alimentation humaine et animale. En ce qui concerne la sécurité sanitaire des aliments, la mise en place d'une réglementation débute dans le secteur des entreprises, pour les cultures destinées à l'alimentation domestique et à l'exportation (Reardon et coll., 1999 ; Kussaga et coll., 2014). Avec le développement des capacités, la mise en place de cadres juridiques et de structures chargées de veiller à leur application, le taux de contamination des cultures finit par diminuer. L'effet bénéfique est toutefois plus limité en ce qui concerne les petits cultivateurs, les bénéfices allant en règle générale vers les grands exploitants agricoles (Hansen et Trifković, 2014).

Quand il existe un cadre légal, les techniques et les stratégies d'intervention sont généralement solides et l'exposition d'origine alimentaire est faible. Le premier objectif, quand les dispositifs réglementaires ne sont pas entièrement fonctionnels, doit être leur mise en place et leur application. L'application de la législation relative aux risques sanitaires des produits alimentaires est essentielle pour la santé publique et pour la viabilité économique ; c'est le moteur du développement et de l'utilisation durables des techniques d'intervention.

Atténuation de l'exposition aux mycotoxines grâce à la diversité alimentaire

La diversification alimentaire représente une excellente façon d'améliorer la nutrition et la santé (FAO, 1997 ; Frison et coll., 2006 ; Lovo et Veronesi, 2014). Une alimentation saine se définit par le nombre d'aliments différents, ainsi que la quantité et la valeur

nutritionnelle de ces aliments disponibles pour la consommation (Drescher et coll., 2007). Les données alimentaires de la République unie de Tanzanie ont permis d'estimer l'effet de la diversification des cultures sur la croissance infantile et laissent préfigurer un effet positif notable sur le statut nutritionnel des enfants, plus particulièrement pour les filles, et sur la taille des enfants (Lovo et Veronesi, 2014).

L'insuffisance de diversité alimentaire est directement liée au niveau d'exposition aux mycotoxines. En Afrique rurale et dans certaines parties d'Amérique latine, un pourcentage élevé de calories provient du maïs, qui est fréquemment contaminé par les aflatoxines et/ou les fumonisines. En Afrique orientale, l'exposition à l'aflatoxine est directement corrélée à la consommation journalière de maïs, et l'exposition à la fumonisine provient presque exclusivement du maïs (Kimanya et coll., 2008). Une autre source importante d'exposition aux aflatoxines provient de la

consommation d'arachide (Liu et Wu, 2010 ; IARC, 2012). L'accès à une grande variété d'aliments réduit le risque d'exposition en diminuant l'apport de ces aliments couramment contaminés (Groopman et coll., 2008). Le remplacement des denrées alimentaires présentant un risque élevé de contamination aux mycotoxines par des aliments à faible risque devrait améliorer l'accès à une alimentation possédant une meilleure valeur nutritive.

Ce qui s'est passé à Qidong, en Chine, constitue un excellent exemple de l'amélioration de la santé par le passage d'une source alimentaire à haut risque de contamination par les aflatoxines à une source à plus faible risque. Le gouvernement ayant imposé de consommer uniquement les produits cultivés localement et prohibé les échanges de produits alimentaires entre régions, les habitants du Comté de Qidong s'étaient vus obligés de produire et de consommer essentiellement du maïs depuis plusieurs dizaines d'années. La libéralisation du commerce entre les provinces leur a permis d'importer du riz d'autres régions de Chine, et de le substituer au maïs comme aliment de base. Comme le niveau de contamination du riz par les aflatoxines est beaucoup plus faible que celui du maïs, l'exposition aux aflatoxines a diminué et l'on a observé une chute de l'incidence du cancer du foie (Chen et coll., 2013).

La diversité alimentaire et le risque d'exposition sont également fonction des facteurs socioéconomiques. En Afrique occidentale, Egal et coll. (2005) ont rapporté que le maïs est consommé en moyenne 5 à 7 jours par semaine. C'est actuellement la céréale de base la plus courante ; elle a remplacé les céréales

traditionnelles comme le sorgho, le millet et autres féculents (Miracle, 1966). La consommation d'arachide, autre source courante d'aflatoxines, est positivement corrélée aux variables reflétant le niveau économique de la mère et du ménage, et varie en fonction de la zone agro-écologique. Au Ghana, Shuaib et coll. (2012) ont montré une relation négative entre le revenu des femmes et les taux des biomarqueurs de l'aflatoxine dans le sang. On peut donc penser que l'augmentation du pouvoir d'achat pourrait favoriser la diversification des choix alimentaires.

La modification des préférences alimentaires en l'absence de contraintes économiques peut relever de campagnes promotionnelles et d'actions de sensibilisation. C'est néanmoins un énorme défi que de faire évoluer les préférences et le mode d'accès aux denrées alimentaires dans des populations qui vivent dans l'insécurité alimentaire. En 1950, le sorgho et le millet représentaient la principale source de féculents en Afrique sub-saharienne (40%), suivis par le manioc (30%) et le maïs (15%) (Miracle, 1966). La substitution du maïs aux céréales plus anciennes correspond à la tendance mondiale ; au cours des 50 dernières années, la consommation de sorgho et de millet a diminué de 50%, et la consommation de manioc de 40% (Khoury et coll., 2014). Cette évolution a pu avoir un rôle important dans l'augmentation de l'exposition aux aflatoxines. En Afrique occidentale, par exemple, les concentrations en aflatoxines dans le millet perlé et le sorgho sont substantiellement plus faibles que dans le maïs (Bandyopadhyay et coll., 2007).

Résistance génétique du maïs à la contamination par les aflatoxines et les fumonisines

Aflatoxines

Certaines variétés de maïs présentent une résistance génétique aux aflatoxines et aux fumonisines, mais ces résistances sont complexes et impliquent de nombreux gènes. Il faudrait pouvoir intégrer ces gènes de résistance, par génie génétique, dans des génotypes acceptables du point de vue agronomique (Moreno et Kang, 1999 ; Eller et coll., 2008 ; Warburton et coll., 2013 ; Zila et coll., 2013 ; Warburton et Williams, 2014).

La résistance aux insectes qui se nourrissent sur les épis est associée à une diminution de la teneur en aflatoxines et en fumonisines (Miller, 2001 ; Munkvold, 2003). L'expression transgénique des toxines de *Bacillus thuringiensis* (Bt) permet de réduire les dégâts causés par les insectes ainsi que la contamination par les fumonisines (de la Campa et coll., 2005 ; Barros et coll., 2009 ; Ostry et coll., 2010 ; Abbas et coll., 2013 ; Pray et coll., 2013). Néanmoins, l'efficacité de Bt en ce qui concerne la réduction de la contamination par les aflatoxines n'est pas établie (Abbas et coll., 2013).

L'analyse histologique, protéomique et transcriptomique de l'interaction entre les moisissures et les grains de maïs a mis en évidence des similitudes frappantes avec d'autres systèmes bien caractérisés ; il devrait donc être possible d'obtenir des variétés de maïs résistantes. Les nouvelles techniques de la génétique, associées aux stratégies d'amélioration des cultures et de phénotypage, ont considérablement augmenté le nombre de marqueurs génétiques associés à la

résistance aux aflatoxines et aux fumonisines et ont permis d'identifier des gènes et des protéines qui pourraient être associés à la résistance (Lanubile et coll., 2010 ; Brown et coll., 2013 ; Campos-Bermudez et coll., 2013 ; Dolezal et coll., 2013, 2014 ; Warburton et Williams, 2014). Des progrès ont été réalisés dans la sélection de lignées parentales de maïs résistantes à l'accumulation d'aflatoxine, dont la résistance est élevée et reproductible dans différents environnements (Mayfield et coll., 2012 ; Williams et Windham, 2012). D'autres sources de résistance ont été identifiées par le *Germplasm Enhancement of Maize Project* (Projet d'amélioration génétique du maïs), programme public-privé qui utilise du matériel génétique exotique provenant du monde entier, et notamment du Centre international d'amélioration du maïs et du blé (CIMMYT, pour *Centro Internacional de Mejoramiento de Maíz y Trigo*) (Li et coll., 2002 ; Henry et coll., 2013). L'utilisation d'une collection réduite représentative de la diversité du maïs, constituée à partir des lignées d'hybridation des programmes de sélection à travers le monde (Flint-Garcia et coll., 2005), a permis d'identifier plus de 30 lignées présentant une bonne résistance aux mycotoxines dans sept environnements différents (Warburton et coll., 2013 ; Warburton et Williams, 2014). Ces lignées sources de maïs sont à la disposition du public, et plusieurs ont déjà été intégrées dans un projet associant l'Agence internationale pour le développement et le Ministère de l'agriculture des États-Unis (USAID/USDA) et deux centres du Groupe consultatif pour la recherche agricole internationale (CGIAR, pour *Consultative Group on International Agricultural Research*), avec l'objectif de développer des cultivars hybrides résistants (Warburton et Williams, 2014). Dans

le cadre d'une stratégie de collaboration États-Unis-Afrique, l'Institut international d'agriculture tropicale (IITA) et l'USDA ont obtenu six lignées pures adaptées à l'Afrique et présentant une meilleure résistance à l'accumulation d'aflatoxines (Menkir et coll., 2006, 2008).

En résumé, on utilise déjà des maïs hybrides présentant une certaine résistance à *Aspergillus flavus* et aux aflatoxines, mais leur niveau de résistance n'est pas encore suffisant pour limiter la contamination de certains champs à des niveaux acceptables. Des gènes probablement associés à la résistance ont été identifiés par des études du profil d'expression génétique et il conviendrait d'évaluer leur rôle dans la résistance à la contamination par les aflatoxines.

Fumonisines

On a identifié de nombreux génotypes présentant une certaine résistance à l'accumulation de fumonisines (Mesterházy et coll., 2012 ; Santiago et coll., 2013), notamment des lignées adaptées à l'Argentine (Presello et coll., 2011), à l'Afrique centrale et occidentale (Afolabi et coll., 2007) et à l'Afrique du Sud (Small et coll., 2011), mais on ne dispose d'aucun hybride possédant une résistance suffisante. L'héritabilité de la résistance à l'accumulation de fumonisine est plus élevée que pour l'aflatoxine (Zila et coll., 2013). La pourriture de l'épi est corrélée de façon modérée à élevée à la teneur en fumonisine ; ainsi, la résistance à la moisissure et la résistance à la production de fumonisine sont étroitement liées au niveau du génotype (Eller et coll., 2008 ; Presello et coll., 2011 ; Zila et coll., 2013). Cette corrélation a permis la sélection de la résistance à l'accumulation de fumonisine d'après l'indice de pourriture de l'épi (Robertson et coll.,

2006 ; Eller et coll., 2008 ; Santiago et coll., 2013), ce qui permet un criblage plus rapide et moins coûteux.

Les études d'association portant sur la totalité du génome, réalisées à partir de la collection réduite représentative de la diversité génétique du maïs, ont permis d'identifier trois nouveaux locus correspondant à 3–12% des variations génétiques associées à la résistance à la pourriture de l'épi (Zila et coll., 2013). Trois gènes potentiellement impliqués dans la résistance sont localisés à proximité des marqueurs génétiques. Le grand nombre de marqueurs génétiques disponibles dans les collections de ressources génétiques permet de disséquer les traits quantitatifs complexes comme la résistance à l'accumulation des mycotoxines.

L'accumulation de fumonisine est systématiquement réduite dans les maïs hybrides Bt résistants aux dégâts causés par les insectes. Cela permet de différencier les produits du maïs qui sont relativement sains de ceux qui ne le sont pas (de la Campa et coll., 2005 ; Pray et coll., 2013).

Résistance génétique de l'arachide à la contamination par l'aflatoxine

La résistance génétique de l'arachide à la contamination par l'aflatoxine est complexe : l'héritabilité est faible à modérée, la corrélation entre la croissance des moisissures et la contamination par l'aflatoxine est faible, et les résultats des essais sur les semences *in vitro* ne sont pas corrélés à ceux des essais en plein champ (Holbrook et coll., 2008 ; Arunyanark et coll., 2010 ; Girdthai et coll., 2010b ; Hamidou et coll., 2014).

On dispose de plasmas germinatifs présentant une certaine résistance, mais les génotypes

répondent différemment selon le lieu, du fait des interactions entre le génotype et l'environnement sur la contamination à l'aflatoxine (Li-ang et coll., 2006 ; Arunyanark et coll., 2010 ; Girdthai et coll., 2010a, 2010b ; Hamidou et coll., 2014).

Le stress dû à la sécheresse est un des facteurs de l'environnement dont l'effet est important, et de nombreux programmes ont porté sur la sélection de la tolérance à la sécheresse pour améliorer la résistance à la contamination par l'aflatoxine. Une étude de terrain menée en Afrique occidentale a consisté à examiner 268 génotypes dans quatre lieux différents et a permis de confirmer que la contamination par l'aflatoxine augmente avec l'intensité du stress à la sécheresse ; les chercheurs n'ont toutefois pas trouvé de relation directe significative entre la tolérance à la sécheresse et la contamination par l'aflatoxine (Hamidou et coll., 2014), ce qui est probablement dû à l'effet d'autres facteurs environnementaux spécifiques des sites étudiés.

Une meilleure compréhension des mécanismes de résistance devrait permettre d'améliorer la sélection de plasmas germinatifs résistants. Les séquences génomiques des deux progéniteurs diploïdes de l'arachide sont maintenant disponibles (http://peanutbase.org/browse_search), ce qui peut faciliter la cartographie moléculaire et la sélection en fonction de la résistance à la maladie.

Lutte biologique contre les aflatoxines

Aux Etats-Unis, des stratégies de lutte biologique ont été développées pour réduire la contamination par l'aflatoxine des graines de coton (Cotty, 1994), de l'arachide (Dorner et Lamb, 2006), du maïs (Dorner et coll., 1999) et des

pistaches (Doster et coll., 2014) à l'aide de souches d'*A. flavus* qui ne produisent pas d'aflatoxines (souches atoxinogènes). Dans la pratique commerciale des Etats-Unis, ces souches atoxinogènes sont appliquées dans les champs lors de la croissance des plantes (Cotty, 1994 ; Dorner et Lamb, 2006). Dans les conditions appropriées, la souche introduite se propage à travers le champ et remplace les souches autochtones toxigènes (Mehl et coll., 2012 ; Atehnkeng et coll., 2014). Les produits utilisés dans la lutte biologique peuvent contenir des souches provenant d'un seul clone (Bock et Cotty, 1999) ou plusieurs souches différentes, de façon à faciliter leur adaptation aux conditions locales (Atehnkeng et coll., 2014).

On a identifié plusieurs facteurs susceptibles d'affecter l'efficacité de cette approche. La rosée et l'humidité vont permettre aux souches atoxinogènes de produire des spores pendant plusieurs jours (ou plus longtemps si les conditions favorables persistent). Si les semences sont placées dans un sol sec, il se peut que la production de spores ne se fasse pas ; elles resteront inertes mais viables jusqu'au retour de l'humidité (Bock et Cotty, 1999). L'application de souches atoxinogènes sur le maïs peut être inefficace si elle est tardive (après l'apparition des soies). En cas de fortes pluies après la dissémination de l'inoculum, le produit de lutte biologique peut ne pas rester de façon uniforme à la surface du champ. Abbas (2011) a analysé de façon critique l'utilisation de souches atoxinogènes d'*A. flavus* aux Etats-Unis, et conclu que cette technique semblait utile pour réduire les concentrations d'aflatoxine dans le maïs.

Lutte biologique en Afrique

Dans une étude menée au Nigéria, l'inoculation 2 années de suite d'un mélange de quatre souches atoxinogènes endémiques d'*A. flavus* dans des parcelles de maïs situées dans quatre contextes agro-écologiques différents a entraîné une réduction significative des concentrations d'aflatoxine au moment de la récolte et après stockage (Atehnkeng et coll., 2014). Au moment de la récolte, la réduction de la teneur en aflatoxine allait de 57,2% (27,1 ppb dans les parcelles non traitées contre 11,6 dans les parcelles traitées) à 99,2% (2792,4 ppb dans les parcelles non traitées contre 23,4 ppb dans les parcelles traitées). Les souches atoxinogènes sont restées dans les maïs traités, et les concentrations d'aflatoxines dans les grains après stockage, dans de mauvaises conditions, ont diminué de 93,5% (956,1 ppb dans le maïs non traité contre 66,2 ppb dans le maïs traité) à 95,6% (2408,3 ppb dans le maïs non traité contre 104,7 dans le maïs traité).

Au Nigéria, le même pourcentage d'échantillons de maïs était contaminé à la fois par des aflatoxines et des fumonisines (Adetunji et coll., 2014 ; Adetunji et coll., 2014), ce qui n'est pas rare. Dans les situations qui favorisent le développement concomitant d'aflatoxine et de fumonisine dans les champs, il est nécessaire d'avoir recours à des interventions efficaces contre les deux toxines. Mais à part le maïs Bt, qui n'est pas encore largement utilisé en Afrique, il existe peu d'interventions capables de prévenir la fumonisine sur le terrain. Des essais préliminaires ont montré la possibilité de développer des traitements biologiques contre *Fusarium verticillioides* (Sobowale et coll., 2007).

La recombinaison génétique appliquée à *A. flavus* permet d'augmenter sa diversité (Olarie et coll., 2012 ; Horn et coll., 2014). L'acquisition de gènes des toxines est possible au cours de la recombinaison qui se produit lors de la reproduction sexuée, mais les conséquences ne sont pas claires en ce qui concerne la lutte biologique (Abbas et coll., 2011). A ce jour, les études montrent que la production d'aflatoxine est un caractère héritable qui ne se perd pas au cours de la recombinaison sexuée ; l'hybridation entre souches toxigènes et atoxigènes a toutefois abouti à la production de taux faibles ou nuls d'aflatoxine par la descendance (Olarie et coll., 2012).

Production d'acide cyclopiazonique par *A. flavus*

L'acide cyclopiazonique (ACP) exerce un effet toxique et immunosuppresseur sur différentes souches de souris et de rats ainsi que chez le porc et la volaille (Burdock et Flamm, 2000 ; De Waal, 2002 ; King et coll., 2011). L'une des souches commerciales atoxigènes d'*A. flavus* utilisée aux Etats-Unis, l'AF36, produit de l'ACP. Il est possible de sélectionner des souches d'*A. flavus* qui ne produisent pas d'aflatoxine ni d'ACP (King et coll., 2011). Avant leur utilisation, il est nécessaire de trouver le moyen de réduire ou d'éliminer, la production d'ACP dans les souches utilisées pour la lutte biologique (Abbas et coll., 2011 ; King et coll., 2011).

Besoins en matière de recherche

L'utilisation de souches atoxigènes pour lutter contre la présence d'aflatoxine dans le maïs et l'arachide, en Afrique et dans d'autres parties du monde,

demande des investissements pour optimiser, adapter et déployer cette technologie de façon durable.

Etant donné le grand nombre d'investigations exploratoires en Afrique, il est nécessaire de mener des études pour évaluer l'impact de la recombinaison génétique à taux faible, et obtenir des informations utiles pour le déploiement de la technologie dans différents milieux.

Tri

Dans les pays développés, il convient d'utiliser les techniques de triage et de nettoyage des grains pour réduire la contamination par les mycotoxines, notamment pour les céréales contaminées par l'ergot de seigle, et pour les fruits à coque ou à gousse. Les sclérotés de l'ergot sont éliminés en les séparant des graines par gravité, pratique en place depuis longtemps. Pour les arachides, après un nettoyage sommaire de la récolte par les exploitants agricoles, des trieurs optiques électroniques à grande capacité permettent de retirer les graines contaminées par des aflatoxines (Whitaker et coll., 2005). Pour le maïs, les appareils de nettoyage ordinaires permettent de réduire la teneur en aflatoxine et en fumonisine de 50 à 60% (Malone et coll., 1998 ; Pacin et Resnik, 2012), ce qui est très inférieur à ce que l'on obtient par le tri manuel (Brekke et coll., 1975).

Peu après la découverte de l'aflatoxine en 1961, le tri est apparu comme une pratique courante et efficace pour améliorer la sécurité sanitaire des arachides. La nécessité de trouver des moyens efficaces pour éliminer les arachides contaminées a motivé des expériences sur les concentrations en aflatoxines des cacahuètes dont les gousses ne comportent pas de moisissures

visibles. Ces études ont révélé que le tri visuel permettait de séparer efficacement, au laboratoire, les graines les plus contaminées des graines moins contaminées. Malgré tout, certaines des arachides qui semblent saines peuvent contenir des taux substantiels d'aflatoxines (Cucullu et coll., 1966). Aux Etats-Unis, après leur avoir fait suivre 4 heures de formation sur les indices visuels de la contamination par *Aspergillus*, on a demandé à des personnes sans expérience préalable de trier visuellement des échantillons de cacahuètes qui avaient déjà été classées par des inspecteurs fédéraux suivant la procédure officielle, selon leur qualité (saines, abîmées, intermédiaires). Des erreurs de tri ont été observées dans le lot de cacahuètes considérées comme saines, erreurs que les auteurs ont attribuées essentiellement à des faux positifs, avec quelques faux négatifs et des erreurs d'échantillonnage (Dickens et Welty, 1969).

En 1968, le système d'inspection des Etats-Unis avait franchi une nouvelle étape en introduisant la recherche d'*Aspergillus* par l'examen visuel des grains abîmés. Après leur formation, les inspecteurs recevaient chacun un classeur avec deux séries de photos en couleur montrant ce qu'il fallait rechercher et ce qu'il n'y avait pas lieu de chercher. En attendant la mise au point des méthodes actuelles d'inspection, cette approche élémentaire s'est avérée utile (Goldblatt, 1973). Whitaker et coll. (1998) ont démontré que le tri visuel des cacahuètes constituait une première mesure réglementaire d'application pratique. Ils ont trouvé que les graines matures et les demi-graines saines contenaient environ 7% du contenu d'aflatoxines, les graines abîmées contenant le restant. Des études portant sur le tri manuel des grains

de maïs contaminés par les toxines de *Fusarium* montrent que ces stratégies marchent mieux quand on dispense une formation permanente (Desjardins et coll., 2000 ; van der Westhuizen et coll., 2010).

Une étude menée aux Philippines a montré que le tri manuel des lots d'arachide brute permettait de réduire la concentration d'aflatoxines, qui passait de 300 ng/g, à moins de 15 ng/g (Galvez et coll., 2003). Les recherches menées au Kenya (et en Haïti) démontrent que le tri manuel des arachides achetées sur les marchés locaux pourrait réduire d'environ 98% les concentrations d'aflatoxines dans les lots (Filbert et Brown, 2012).

Dans le cas du maïs en Afrique, le tri manuel est modérément efficace au niveau des villages pour sélectionner les lots de grains dont la teneur en aflatoxine est plus faible. L'élimination manuelle des grains visiblement moisissés, abîmés par les insectes et cassés a permis de réduire de 40% la teneur en aflatoxine, d'après une étude effectuée au Bénin (Fandohan et coll., 2005). Les études menées en Afrique du Sud et en République unie de Tanzanie ont montré que le tri manuel des grains de maïs par les cultivateurs locaux, par élimination des grains visiblement infectés ou abîmés, réduisait les concentrations de fumonisine de 20% (Kimanya et coll., 2009 ; van der Westhuizen et coll., 2010).

La volonté de trier manuellement les grains et les coques dépend de l'approvisionnement disponible (Kimanya et coll., 2008 ; van der Westhuizen et coll., 2010 ; et références citées dans ces articles). Une étude menée au Ghana a montré que la qualité des cacahuètes consommées augmentait avec le revenu des ménages et la formation agricole (Adu-Gyamfi, 2013). En Afrique du Sud, l'efficacité du tri manuel du maïs dans la réduction

des taux de fumonisine a été vérifiée à l'aide de biomarqueurs (van der Westhuizen et coll., 2011).

Dans les pays développés, on utilise essentiellement le tri des grains contaminés pour réduire la contamination des céréales et des fruits à coque/à gousse par les mycotoxines après la récolte et cette méthode peut être efficace à tous les niveaux de production.

Besoins en matière de recherche

Il est nécessaire d'adapter les équipements de tri optique disponibles sur le marché à la filière africaine de l'arachide, que ce soit pour des opérations de petite ou de grande taille.

La formation ciblée des femmes des zones rurales au tri manuel semble un bon investissement. En Afrique, la sécurité alimentaire représente la principale barrière à la mise en place du tri (Fandohan et coll., 2008). Il faut poursuivre les recherches pour trouver une utilisation pour les lots rejetés (e.g. Filbert et Brown, 2012).

Nixtamalisation

Au Mexique et en Amérique centrale et du Sud, la nixtamalisation est utilisée couramment depuis des millénaires. La fumonisine est pratiquement toute éliminée par l'hydrolyse qui se produit au cours de la production commerciale de pâte de nixtamal, ou masa. La masa est obtenue par ébullition des grains de maïs dans de l'eau de chaux, suivie d'un rinçage. Les proportions respectives de maïs, de chaux et d'eau utilisées ainsi que les pratiques de cuisson, de trempage et de rinçage peuvent varier (De La Campa et coll., 2004).

Aux Etats-Unis, la teneur en fumonisine des tortillas commercialisées par les grandes sociétés

est faible (Voss et coll., 2001). En revanche, toujours aux Etats-Unis, les masas produites de façon artisanale contiennent souvent de la fumonisine (De La Campa et coll., 2004 ; Dvorak et coll., 2008). Quand le lavage du produit traité à la chaux avant consommation, selon le processus traditionnel est suffisant, les concentrations de fumonisine et d'aflatoxine sont réduites (De Arriola et coll., 1988 ; De La Campa et coll., 2004 ; Méndez-Albores et coll., 2004 ; Guzmán-de-Peña, 2010). En Amérique latine, du fait de la variabilité du processus, il peut y avoir des résidus de fumonisine dans les tortillas (voir Dombrink-Kurtzman et Dvorak, 1999 ; Meredith et coll., 1999) et donc des expositions à la fumonisine (Gong et coll., 2008a).

Besoins en matière de recherche

Il a été démontré en Amérique latine que la nixtamalisation réduit l'exposition à l'aflatoxine et à la fumonisine. Il serait intéressant de pouvoir diffuser un condensé des connaissances sur les facteurs connus pour réduire les taux de fumonisine dans la masa résiduelle (De La Campa et coll., 2004).

Réduction de l'exposition aux aflatoxines et aux fumonisines par des stratégies d'intervention au niveau du stockage après récolte

La contamination des cultures par les mycotoxines peut se produire avant et après la récolte, suite à des pratiques agricoles inadéquates. La croissance fongique et la production de toxines peuvent se produire au champ (c'est le cas pour les fumonisines et les aflatoxines), au cours du stockage (aflatoxines) ou dans les deux situations. La croissance d'*Aspergillus flavus* et *A. parasiticus*

et l'accumulation d'aflatoxine sont favorisées par des taux d'humidité importants (> 85%), des températures élevées (> 25 °C), l'activité des insectes et des rongeurs, un mauvais séchage des récoltes, et l'infiltration d'eau dans les structures de stockage (Adegoke et Letuma, 2013).

La plupart des pays en développement sont situés dans les zones tropicales et sont soumis à la mousson, à des températures et à des taux d'humidité élevés qui sont responsables de pertes importantes après la récolte. Les mauvaises pratiques de stockage sont responsables de 20 à 50% de ces pertes. Même si c'est une des grandes priorités des Nations Unies depuis 1946 (Schulten, 1982), ces pertes restent un problème mondial, et augmentent le risque d'insécurité alimentaire (disponibilité des aliments, faim et valeur nutritionnelle) et de pauvreté (Hell et coll., 2008 ; Jayas, 2012 ; Kimatu et coll., 2012 ; Gitonga et coll., 2013 ; Guilou et Matheron, 2014). Le double fardeau de l'exposition chronique aux mycotoxines et de l'insuffisance alimentaire augmente la mortalité et la morbidité, spécialement chez les enfants (Bryden, 2007 ; IARC, 2012). Il faut donc appliquer après la récolte des mesures adéquates, pratiques, économiques et culturellement acceptables, pour tenter de résoudre les problèmes de sécurité alimentaire et de sécurité sanitaire des aliments, dans le but d'améliorer la santé des populations.

Dans les climats subtropicaux, le maïs est généralement infecté au champ par *A. flavus*, et à moins d'être séché très rapidement, les concentrations d'aflatoxines augmentent après la récolte (IARC, 2012). Les conditions de conservation des produits agricoles font ainsi partie intégrale des stratégies de prévention des mycotoxines (Marín

et coll., 2004 ; Choudhary et Kumari, 2010 ; Chulze, 2010). La plupart des conditions associées à la période postérieure à la récolte peuvent être contrôlées, à la différence de celles qui la précèdent. Les stratégies visant à réduire les niveaux de mycotoxines durant le stockage consistent essentiellement à : sécher les récoltes avant le stockage ; utiliser des installations de stockage propres, sèches et fermées ; avoir un bon drainage de l'eau ; disposer d'entrepôts bien aérés ; et éliminer l'activité des insectes et autres nuisibles comme les rongeurs et les oiseaux (Lanyasunya et coll., 2005 ; Turner et coll., 2005 ; Hell et coll., 2008).

Avant le stockage, il convient de faire sécher les récoltes sans tarder afin de réduire la prolifération fongique ; les taux d'humidité recommandés sont 10–13% pour les céréales et 7–8% pour les oléagineux (Hell et coll., 2008). Le stockage des récoltes se fait couramment : au champ ; sur le sol des maisons ; sur les toits ou en-dessous des toits des maisons ; dans des sacs de jute ou de polypropylène, des caissons grillagés, des fosses et des bacs en métal ; et dans des structures coniques ou autres greniers avec ou sans toit, en bois, en bambou, en chaume ou en boue (Hell et coll., 2010 ; Narrod, 2013 ; Abass et coll., 2014).

Peu de stratégies d'intervention ont fait leurs preuves en ce qui concerne le stockage des récoltes pour les petits cultivateurs pratiquant l'agriculture de subsistance. Turner et coll. (2005) ont mené une étude de terrain chez des cultivateurs d'arachide en Afrique occidentale (600 volontaires de 20 villages) pour identifier les moyens de réduire l'exposition aux aflatoxines. Ils ont mis en place un ensemble d'interventions spécifiques, et ils ont évalué leur impact sur les niveaux

d'exposition, en mesurant la teneur des arachides en aflatoxine B₁ (AFB₁) et les taux d'adduits aflatoxine-albumine (AF-alb) dans le sang des volontaires. L'ensemble des interventions comprenait le tri manuel des graines d'arachide (avec élimination des graines abîmées), le séchage des graines sur des nattes en fibres naturelles, l'estimation du temps de séchage au soleil, le stockage des cacahuètes décortiquées dans des sacs en fibres naturelles, la fourniture de palettes en bois pour y déposer les sacs, et l'utilisation d'insecticide (acétillite). Une réduction significative des adduits AF-alb sanguins (réduction de 58%) et des taux de contamination des arachides (réduction de 70%) a été observée. C'est la seule étude de ce type à avoir montré une réduction de l'exposition aux aflatoxines dans une population consommatrice d'arachide (Turner et coll., 2005).

En Afrique, le maïs mûrit dans des conditions de sécheresse et on le laisse souvent sécher au champ sur tige, tandis qu'en Asie de l'Est et du Sud-Est, le maïs est parfois récolté humide, entassé en piles et abandonné sur place pendant un certain temps pour lui laisser le temps de sécher (Pitt et coll., 2013). Le maïs est parfois décortiqué ce qui, associé aux pratiques de séchage, augmente les taux d'aflatoxines. Néanmoins, quand il est séché correctement, en dehors des champs et au-dessus du sol, le maïs est moins vulnérable aux insectes et à la prolifération fongique.

Le séchage au soleil du maïs et de l'arachide est pratique courante en Afrique ce qui, avec l'utilisation de plateformes, s'est révélé capable de réduire la croissance des moisissures toxigènes comme *Aspergillus*, *Fusarium* et *Penicillium* (Hell et coll., 2008). Au Ghana, après la récolte, les gousses d'arachide sont

mises à sécher en petits tas (andains) que l'on retourne régulièrement, ce qui assure la circulation de l'air ainsi que l'exposition directe aux rayons du soleil. Cette méthode économique permet de sécher les gousses rapidement et suffisamment pour assurer la réduction des taux d'aflatoxines (Amoako-Attah et coll., 2007). Pour l'arachide, le séchage sur des surfaces en relief ou sur des nattes permet d'abaisser l'humidité des graines jusqu'à 8%, taux de sauvegarde pour lequel le risque de contamination par les aflatoxines est réduit (Waliyar et coll., 2013).

Kaaya et Kyamuhangire (2010) ont étudié en Ouganda l'effet des séchoirs à convecteurs naturels chauffés par la biomasse sur la qualité du maïs au cours du stockage. Au cours de cette étude, les chercheurs ont suivi les dégâts causés par les insectes, les moisissures, les aflatoxines et vérifié le potentiel de germination du maïs. Il est apparu que l'utilisation de ces séchoirs protégeait contre les dommages causés par les insectes, réduisait la contamination par les moisissures et les aflatoxines, et n'altérait pas la capacité de germination des graines. Ce mode de séchage s'est avéré également très efficace contre les pertes dues aux dégâts des insectes. Il a permis en outre de réduire l'utilisation d'insecticides, d'allonger la durée du stockage de 1,8 à 2,4 mois, d'améliorer la disponibilité des aliments de plus d'un mois et enfin de générer des emplois et faire progresser les revenus.

Pour remplacer le séchage au soleil, on a proposé des séchoirs solaires, qui permettent de sécher les céréales plus rapidement et plus efficacement et de mieux contrôler et assainir l'environnement (Sharma et coll., 2009 ; Ogunkoya et coll., 2011). L'échec des séchoirs solaires auprès de l'agriculture commerciale

a été attribué à leur coût, au fait que les procédures opérationnelles sont compliquées, et que les agriculteurs sont peu enclins à abandonner les méthodes traditionnelles (Ekechukwu et Norton, 1999). Les petits cultivateurs ont besoin de séchoirs solaires moins chers à l'achat ou à la construction et demandant peu d'entretien (Ogunkoya et coll., 2011). Parmi les différents types de séchoirs solaires disponibles, qui comprennent des séchoirs actifs (à convection forcée) et des séchoirs passifs (à circulation naturelle), les serres chaudes ventilées pourraient être les mieux adaptées aux petits cultivateurs ruraux, du fait de leur faible coût, de leur simplicité d'utilisation, et de la possibilité de les construire sur place, sur les lieux même de leur utilisation (Ekechukwu et Norton, 1999).

L'utilisation de sacs de stockage hermétiques, comme ceux proposés par le Projet d'amélioration du stockage des céréales de l'université de Purdue (*Purdue Improved Crop Storage*) semble efficace dans la lutte contre les insectes : elle augmente de 95 à 100% la mortalité des insectes dans les stocks de maïs (Baoua et coll., 2014 ; Hell et coll., 2014). L'efficacité des techniques de fermeture hermétique pour prévenir la prolifération fongique et la contamination par les mycotoxines qui en résulte semble dépendre du type et des caractéristiques particulières du produit agricole concerné. Le stockage des arachides dans les sacs Super Grain (sacs comportant plusieurs épaisseurs de polyéthylène fermés par une double fermeture à glissière avec curseur) a permis de réduire la croissance des moisissures productrices d'aflatoxines lors d'une étude expérimentale (Navarro et coll., 2012). D'après Mutegi et coll. (2013), la contamination des arachides est supérieure de 7 à 13% quand elles

sont stockées dans des sacs de polyéthylène plutôt que dans des sacs en polypropylène et en jute. Les sacs de jute sont considérés comme plus adaptés que les sacs de polyéthylène et de polypropylène, à condition que les denrées soient séchées convenablement avant le stockage ; les sacs de polyéthylène et de polypropylène sont peu aérés et n'absorbent pas l'humidité. Pour Turner et coll. (2005), les sacs en fibre naturelle de jute permettent une meilleure conservation des récoltes.

Besoins en matière de recherche

Il convient d'accorder une haute priorité à la recherche de stratégies à appliquer après la récolte et permettant d'en améliorer la conservation (Anankware et coll., 2012). Idéalement, il faudrait des technologies durablement et économiquement viables, pratiques, demandant peu de travail, qui soient largement disponibles, ne posent pas de problème de transport et permettent de réduire l'utilisation de produits chimiques (Hell et coll., 2010 ; Baoua et coll., 2014). Les interventions doivent pouvoir convenir aux petites parcelles aussi bien qu'aux exploitations commerciales des zones rurales. En Afrique sub-saharienne, 80% des exploitants agricoles sont de petits cultivateurs, pratiquant une agriculture de subsistance (Mboya et Kolanisi, 2014), et il faut distinguer les techniques qui conviennent aux exploitations commerciales et celles qui peuvent s'appliquer aux petits cultivateurs dans les zones rurales.

L'acceptabilité culturelle des interventions dans les différents systèmes agricoles est également importante. C'est pourquoi il faut tester et valider sur le terrain l'efficacité, la viabilité économique et la pérennité des interventions post-récolte dans

les pays en développement (Strosnider et coll., 2006 ; De Groot et coll., 2013 ; Jones et coll., 2014). Pour s'assurer qu'elles sont bien suivies, il sera important de suivre étroitement leur mise en œuvre à grande échelle.

Outre l'absence de stratégies viables et bon marché, plusieurs obstacles s'opposent à l'amélioration de la conservation des denrées après la récolte, notamment le manque d'implication des pouvoirs publics et le manque de personnel formé, notamment en matière de vulgarisation agricole (Hell et coll., 2010). La mise en place de stratégies visant à protéger les récoltes durant leur stockage nécessitera inévitablement la coopération et la communication entre les gouvernements, les entités de recherche, les organisations non gouvernementales et autres parties intéressées (intermédiaires commerciaux, groupements de fermiers et de consommateurs), les entreprises de l'industrie agro-alimentaire et les cultivateurs.

En Afrique, la sensibilisation des cultivateurs aux risques sanitaires associés à l'aflatoxine et aux moyens de réduire l'exposition dépend de leur situation socioéconomique, de leur éducation, de la taille de leur exploitation, de leur participation à la vulgarisation agricole, de l'orientation du marché, de la motivation économique et de leurs perceptions (Kumar et Popat, 2010 ; Adegoke et Letuma, 2013). Il ne faut pas oublier les femmes qui, dans les zones agro-écologiques rurales des pays en développement, jouent un rôle important en tant que mères, éducatrices et femmes d'affaires chargées de la gestion du ménage et notamment de la nourriture, de la culture et de la vente des récoltes des petites exploitations. Dans certaines régions du Ghana et du Nigéria, les femmes n'arrivent pas à produire autant de maïs que les

hommes, ce qui s'explique par le manque d'accès aux sols fertiles, à la technologie ou aux innovations (Udoh et coll., 2000 ; Adu-Gyamfi, 2013). Au Ghana et au Nigéria, les femmes ont moins d'influence sur les décisions que les hommes (Ogunlela et Mukhtar, 2009 ; Adu-Gyamfi, 2013). En Afrique du Sud, la situation est différente ; les femmes dirigent 60% des ménages ruraux dans la Province du Cap oriental et gèrent elles-mêmes les fermes (Burger et coll., 2010). Il faut poursuivre les recherches sur le rôle des différences entre hommes et femmes dans la gestion du problème des mycotoxines, de façon à mener des campagnes d'éducation adaptées et à s'assurer que les femmes aient accès à l'information.

Les interventions post-récolte visant à réduire l'exposition aux mycotoxines doivent inclure des programmes d'éducation et de sensibilisation qui faciliteront l'adoption des meilleures pratiques. Les résultats d'une enquête menée dans les zones rurales d'Afrique du Sud au cours de laquelle Mboya et Kolanisi (2014) ont interviewé 260 familles de petits cultivateurs, montrent que peu de fermiers sont conscients des risques sanitaires liés aux mycotoxines. Des résultats similaires ont été obtenus dans une étude beaucoup plus importante (taille de l'échantillon : 2400) réalisée au Bénin, au Ghana et au Togo (James et coll., 2007). La mise en place de pratiques agricoles adaptées pourra se pérenniser si les campagnes d'information se répètent continuellement (Strosnider et coll., 2006 ; Jolly et coll., 2009). Il faudra mettre l'accent sur la qualité des denrées agricoles plutôt que sur la productivité pour les marchés nationaux (Kumar et Popat, 2010).

Les stratégies de prévention culturellement acceptables et validées d'après des données

factuelles permettent de faire les recommandations suivantes :

- Mettre en place des modules de transfert des connaissances, en partenariat avec les cultivateurs, les agents chargés de la vulgarisation agricole, les chefs traditionnels, les groupes religieux, les professionnels de santé et la société civile, en s'adressant plus particulièrement aux femmes.
- Être prêt à mettre en place des stratégies de prévention à grande échelle.
- En cas d'exposition chronique, appliquer en permanence l'ensemble des procédures recommandées.
- Inclure dans l'ensemble des mesures à appliquer : le tri manuel, le séchage rapide et correct (température élevée) des récoltes, leur stockage en surélévation et la lutte contre les insectes.
- Tenir compte du besoin urgent de construire des séchoirs solaires ou à biomasse et des structures de stockage à partir de matériaux disponibles localement.

Interventions utiles en situation d'urgence

Il s'est produit un nombre affligeant de cas d'aflatoxicose aiguë, notamment au cours des dix dernières années. Ceux qui subissent les effets les plus graves de l'intoxication aiguë à l'aflatoxine, à savoir la maladie et la mort, sont ceux qui sont les plus exposés à la consommation d'aliments contaminés (Lewis et coll., 2005). Il est donc impératif de mettre en œuvre tout ce qui est possible en termes d'interventions et de traitements pour réduire l'exposition humaine et animale aux aflatoxines lorsqu'éclatent des épidémies d'aflatoxicose.

On a cherché à savoir si les stratégies consistant à séquestrer les aflatoxines dans le tractus gastro-intestinal et à réduire leur

biodisponibilité pouvaient résoudre le problème qu'elles posent, de façon pratique, durable et économiquement viable. A moins d'éviter d'ingérer les aliments contaminés, aucune de ces stratégies d'intervention primaire n'offre de protection complète. L'argile montmorillonite surfine (NovaSil [NS]) et la chlorophylline ont été largement étudiées chez l'animal et chez l'homme, avec des résultats prometteurs en termes d'efficacité et d'innocuité. Des recherches sont en cours pour évaluer l'efficacité d'autres stratégies similaires qui ciblent l'adsorption intestinale, impliquant notamment des bactéries et des glucides non digestibles comme les glycanes, les glucomannanes, la cellulose et les peptidoglycanes.

Adsorbants intestinaux de l'aflatoxine

Les études décrivant les matériaux capables d'adsorber les aflatoxines au niveau des surfaces internes et/ou externes, réduisant ainsi leur biodisponibilité et leur absorption intestinale, ont récemment été examinées de façon critique (Kensler et coll., 2013 ; Miller et coll., 2014). Des études sur la faisabilité technique, les coûts et l'efficacité de diverses stratégies d'atténuation (notamment l'utilisation d'adsorbants et de capteurs de toxines) ont également été rapportées (Khlanguis et Wu, 2010). L'inclusion d'adsorbants dans l'alimentation a été proposée pour réduire la morbidité et la mortalité durant les épidémies d'aflatoxicose aiguë. Les produits les plus utilisés comme agents adsorbants et comme capteurs de toxines sont décrits brièvement ci-dessous.

Chlorophylle/chlorophylline

La chlorophylle et la chlorophylline sont des constituants naturels de l'alimentation humaine qui se sont avérés efficaces contre le cancer dans plusieurs modèles animaux (Dashwood et coll., 1998). Selon les hypothèses, ces produits agiraient comme capteurs de molécules en interceptant les agents cancérigènes comme l'AFB₁, et diminueraient ainsi leur biodisponibilité en empêchant leur absorption (Breinholt et coll., 1995).

Dans un essai clinique d'une durée de 4 mois réalisé en Chine, l'ingestion de 100 mg de chlorophylline à chaque repas a entraîné une réduction globale de 55% des taux urinaires médians d'adduits aflatoxine-N7-guanine par rapport au placebo (Egner et coll., 2001). Les résultats d'une étude croisée portant sur quatre volontaires aux Etats-Unis suggèrent que la consommation de chlorophylle ou de chlorophylline pourrait limiter la biodisponibilité des aflatoxines chez l'homme, de la même façon que chez l'animal (Jubert et coll., 2009). Le traitement prophylactique par la chlorophylline ou la complémentation de l'alimentation avec des aliments riches en chlorophylle peut représenter une mesure pratique permettant de réduire le risque d'aflatoxicose (Kensler et coll., 2013).

Argiles

L'utilisation de produits à base d'argile comme adsorbants de l'aflatoxine est une stratégie fréquemment utilisée pour réduire l'exposition chez les animaux. Les argiles à base de smectite dioctédrique (notamment la montmorillonite) sont couramment utilisées dans ce but. Les études antérieures ont

montré que l'inclusion de montmorillonite de calcium (NS – ou terre de Sommières) dans l'alimentation des animaux réduisait les effets nocifs de l'exposition à l'aflatoxine dans de nombreuses espèces animales et diminuait les taux d'aflatoxine M₁ (AFM₁) dans le lait de vache et de chèvre (Phillips et coll., 2008). Les isothermes d'adsorption à l'équilibre, la modélisation moléculaire et les études *in vivo* montrent que la terre de Sommières (NS) se lie à l'AFB₁ et à la fumonisine B₁ dans l'appareil digestif, réduisant ainsi sa biodisponibilité au niveau systémique (Phillips et coll., 2008 ; Robinson et coll., 2012).

Les essais préliminaires réalisés au Ghana et au Texas (Etats-Unis) n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs sur la santé humaine (Phillips et coll., 2008 ; Johnson et coll., 2009 ; Mitchell et coll., 2013). D'après les études chez l'animal et chez l'homme, la terre de Sommières (NS) n'altère pas de façon significative les taux de vitamines et de sels minéraux. Globalement, l'utilisation de terre de Sommières lors des épidémies d'aflatoxicose aiguë s'avère une stratégie sûre et pratique pour les populations vulnérables à haut risque d'exposition (Mitchell et coll., 2014).

Les autres produits capables de séquestrer l'aflatoxine comprennent les bactéries lactiques (El-Nezami et coll., 2000, 2006 ; Hernandez-Mendoza et coll., 2009 ; Dalié et coll., 2010 ; Pizzolitto et coll., 2011) et les levures (Baptista et coll., 2002 ; Diaz et coll., 2004 ; Stroud, 2006 ; Kutz et coll., 2009 ; Pizzolitto et coll., 2011 ; Fruhauf et coll., 2012).

Besoins en matière de recherche

Quelle que soit l'espèce, ce sont les jeunes qui sont les plus vulnérables aux aflatoxines et les enfants sont les premières victimes

des épidémies d'aflatoxicose. Les essais publiés à ce jour concernent essentiellement les adultes, et l'on ne sait pas bien quelles stratégies utiliser en situation d'urgence pour protéger les nourrissons et les enfants.

D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'effet de la dose d'aflatoxine et de la durée de l'exposition sur l'efficacité et l'innocuité de la terre de Sommières et de la chlorophylline dans les populations vulnérables, notamment chez les bébés et les enfants souffrant de malnutrition et chez les femmes enceintes.

Il est également nécessaire d'effectuer des recherches pour : déterminer l'effet des mélanges de terre de Sommières, de chlorophylline et d'autres adsorbants ; évaluer l'efficacité des combinaisons d'adsorbants et de chimioprotecteurs ; identifier les stratégies efficaces et durables pour traiter l'aflatoxicose aiguë et conduire des essais cliniques selon les différentes phases.

Etudes de chimioprévention

Dithioléthiones (oltipraz)

L'oltipraz, une 1,2-dithiole-3-thione substituée, a été développée à l'origine par l'industrie pharmaceutique comme traitement de la schistosomiase et étudiée extensivement dans des essais cliniques réalisés au début des années 1980. Les études ultérieures ont montré, chez le rat et la souris, que l'oltipraz et certaines 1,2-dithiole-3-thiones étaient des inducteurs puissants des enzymes associées au maintien des réserves de glutathion sous forme réduite, ainsi que des enzymes impliquées dans la détoxification des agents cancérigènes, présentes dans de nombreux tissus (Ansher et coll., 1983, 1986).

Les biomarqueurs de l'aflatoxine ont été utilisés comme critères d'évaluation intermédiaires dans un essai de phase IIa de l'oltipraz à Qidong, en Chine (Kensler et coll., 1998 ; Wang et coll., 1999). Il s'agissait d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, dans laquelle les participants étaient choisis de façon aléatoire pour recevoir le placebo, une dose quotidienne de 125 mg d'oltipraz, ou une dose hebdomadaire de 500 mg d'oltipraz. Chez les participants qui recevaient la dose hebdomadaire de 500 mg, les taux d'AFM₁ urinaire étaient de 51% inférieurs à ceux du groupe placebo. Les taux médians d'aflatoxine conjuguée à l'acide mercapturique (dérivé conjugué du glutathion) étaient 6 fois plus élevés dans le groupe recevant 125 mg mais restaient inchangés dans le groupe recevant 500 mg. L'augmentation des taux de conjugués aflatoxine-acide mercapturique reflète l'induction de la conjugaison de l'aflatoxine sous l'action des glutathion S-transférases. L'absence apparente d'induction dans le groupe à 500 mg est due probablement à la diminution de la formation d'aflatoxine-8,9-époxyde susceptible de se conjuguer du fait de l'inhibition du CYP2A observée dans ce groupe. Cette étude initiale démontre pour la première fois que les biomarqueurs de l'aflatoxine sont modulés chez l'homme d'une façon qui devrait permettre de prédire une diminution du risque de maladie.

Sulforaphane

Même si l'essai clinique de l'oltipraz démontre qu'il est capable d'activer plusieurs voies de détoxification de l'aflatoxine chez l'homme, l'application de ce mode de prévention médicamenteux aux

pays en développement semble difficile. Heureusement, l'oltipraz n'est pas le seul agent capable d'affecter les enzymes de la voie Nrf2-Keap1. De nombreux aliments possèdent des taux élevés d'inducteurs de ces enzymes (Talalay et Fahey, 2001 ; Fahey et Kensler, 2007). Une boisson à base d'infusion de pousses de brocoli de 3 jours, contenant des concentrations définies de glucosinolate, précurseur stable du sulforaphane connu comme anticarcinogène, a été étudiée pour sa capacité à altérer la disponibilité de l'aflatoxine (Kensler et coll., 2005). Le sulforaphane, qui a été étudié de façon extensive pour ses propriétés chimiopréventives, est un activateur puissant de la voie Nrf2-Keap1 ; il augmente l'expression des enzymes qui détoxifient les agents cancérigènes (Fahey et coll., 2002 ; Dinkova-Kostova et coll., 2007). Dans l'étude menée à Qidong, en Chine, 200 adultes en bonne santé ont bu chaque nuit, pendant 2 semaines, des infusions contenant soit 400 µmol soit moins de 3 µmol de glucoraphanine (glucosinolate précurseur du sulforaphane). Les taux urinaires d'adduits aflatoxine-N7-guanine étaient les mêmes dans les deux bras d'intervention. Néanmoins, le dosage des taux urinaires de dithiocarbamates (métabolites du sulforaphane) a montré d'importantes variations interindividuelles de leur biodisponibilité. Ce résultat pourrait refléter des différences dans les taux d'hydrolyse de la glucoraphanine en sulforaphane par la microflore intestinale des participants à l'étude. En effet, une association négative significative a été constatée entre l'excrétion de dithiocarbamates et les taux d'adduits aflatoxine-N7-guanine chez les individus qui avaient ingéré les glucosinates des pousses de brocoli (Kensler et coll., 2005).

Cette étude préliminaire ouvre de nouvelles perspectives sur la possibilité de prévention secondaire par une approche alimentaire, bon marché et facile à appliquer dans les populations à haut risque d'exposition à l'aflatoxine. A la suite de ces résultats, une étude d'intervention, actuellement en cours, a été lancée pour essayer minimiser la variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de la glucoraphanine, précurseur du sulforaphane.

Polyphénols du thé vert

De nombreuses études ont montré que les polyphénols présents dans le thé vert (PTV) inhibent divers cancers chimio-induits chez les animaux de laboratoire (Moyers et Kumar, 2004 ; Yang et coll., 2006). Qin et coll. (1997) ont étudié chez le rat si l'administration de PTV dans l'eau de boisson pendant 2 ou 4 semaines pouvait inhiber la cancérogenèse hépatique induite par l'AFB₁. Les résultats obtenus

avec les PTV chez les animaux de laboratoire ont stimulé la mise en route d'essais cliniques chez l'homme. Une étude de phase IIa randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo a été menée dans le Guanxi, en Chine, pour évaluer l'effet des PTV sur les biomarqueurs de l'aflatoxine, chez des sujets exposés et à haut risque de cancer du foie. Les participants, qui présentaient tous des adduits AF-alb au début de l'étude, ont reçu tous les jours pendant 3 mois des capsules de PTV dosées à 500 mg ou 1000 mg, ou un placebo. L'analyse des prélèvements d'urine a permis d'identifier des biomarqueurs de la consommation de thé vert et de montrer que la consommation de PTV diminue efficacement les lésions oxydatives de l'ADN (Luo et coll., 2006). L'analyse des échantillons de sang et d'urine recueillis au cours de l'étude a montré une réduction, sous l'effet du traitement, des taux de biomarqueurs de l'aflatoxine : adduits AF-alb

sériques et AFM₁ urinaire. A l'issue des 3 mois de l'étude, les deux groupes qui avaient pris des PTV avaient des taux d'AF-alb réduits par rapport aux témoins n'ayant pas bénéficié de l'intervention (Tang et coll., 2008).

Besoins en matière de recherche

Les recherches ont permis d'établir que la chimioprévention avec les agents mentionnés plus haut est efficace dans les modèles animaux pertinents et que le mécanisme impliqué s'applique à l'homme. Les mêmes polyphénols et sulforaphanes existent à l'état naturel dans les plantes, et sont présents dans plusieurs espèces végétales des pays en développement affectés par les aflatoxines. Il faut mener des recherches pour identifier les plantes cultivées et consommées localement qui contiennent ces agents chimioprotecteurs naturels à des taux suffisants pour être protecteurs, et les tester.

Références

- Abass AB, Ndunguru G, Mamiro P, Alenkhe B, Mlingi N, Bekunda M (2014). Post-harvest food losses in a maize-based farming system of semi-arid savannah area of Tanzania. *J Stored Prod Res.* 57:49–57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jspr.2013.12.004>
- Abbas HK (2011). Introduction to the toxin reviews special issue "Aspergillus flavus, aflatoxin, cyclopiazonic acid, and biological control". *Toxin Rev.* 30(3):31–2. <http://dx.doi.org/10.3109/15569543.2011.590624>
- Abbas HK, Weaver MA, Horn BW, Carbone I, Monacell JT, Shier WT (2011). Selection of *Aspergillus flavus* isolates for biological control of aflatoxins in corn. *Toxin Rev.* 30(2–3):59–70. <http://dx.doi.org/10.3109/15569543.2011.591539>
- Abbas HK, Zablutowicz RM, Weaver MA, Shier WT, Bruns HA, Bellaloui N, et al. (2013). Implications of Bt traits on mycotoxin contamination in maize: overview and recent experimental results in southern United States. *J Agric Food Chem.* 61(48):11759–70. <http://dx.doi.org/10.1021/jf400754g> PMID:23750911
- Abdulrazzaq YM, Osman N, Ibrahim A (2002). Fetal exposure to aflatoxins in the United Arab Emirates. *Ann Trop Paediatr.* 22(1):3–9. <http://dx.doi.org/10.1179/027249302125000094> PMID:11926047
- Abdulrazzaq YM, Osman N, Yousif ZM, Trad O (2004). Morbidity in neonates of mothers who have ingested aflatoxins. *Ann Trop Paediatr.* 24(2):145–51. <http://dx.doi.org/10.1179/027249304225013420> PMID:15186543
- Abia WA, Warth B, Sulyok M, Krska R, Tchana A, Njobeh PB, et al. (2013). Bio-monitoring of mycotoxin exposure in Cameroon using a urinary multi-biomarker approach. *Food Chem Toxicol.* 62:927–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2013.10.003> PMID:24128729
- Adair LS, Fall CH, Osmond C, Stein AD, Martorell R, Ramirez-Zea M, et al.; COHORTS group (2013). Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. *Lancet.* 382(9891):525–34. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60103-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60103-8) PMID:23541370
- Adegoke GO, Letuma P (2013). Strategies for the prevention and reduction of mycotoxins in developing countries. In: Makun HA, editor. *Mycotoxin and food safety in developing countries*. Rijeka, Croatia: InTech; pp. 123–36. <http://dx.doi.org/10.5772/52542>
- Adetuniji MC, Atanda OO, Ezekiel CN, Dipeolu AO, Uzochukwu SVA, Oyedepo J, et al. (2014). Distribution of mycotoxins and risk assessment of maize consumers in five agro-ecological zones of Nigeria. *Eur Food Res Technol.* 239(2):287–96. <http://dx.doi.org/10.1007/s00217-014-2221-0>
- Adetunji M, Atanda O, Ezekiel CN, Sulyok M, Warth B, Beltrán E, et al. (2014). Fungal and bacterial metabolites of stored maize (*Zea mays*, L.) from five agro-ecological zones of Nigeria. *Mycotoxin Res.* 30(2):89–102. <http://dx.doi.org/10.1007/s12550-014-0194-2> PMID:24643458
- Adu-Gyamfi A (2013). The role of women in post-harvest handling of peanuts: the case of reducing aflatoxin along the supply chain in Ghana [dissertation]. Auburn (AL): Auburn University.
- Afolabi CG, Ojiambo PS, Ekpo EJA, Menkir A, Bandyopadhyay R (2007). Evaluation of maize inbred lines for resistance to Fusarium ear rot and fumonisin accumulation in grain in tropical Africa. *Plant Dis.* 91(3):279–86. <http://dx.doi.org/10.1094/PDIS-91-3-0279>
- Aguilar F, Harris CC, Sun T, Hollstein M, Cerutti P (1994). Geographic variation of p53 mutational profile in nonmalignant human liver. *Science.* 264(5163):1317–9. <http://dx.doi.org/10.1126/science.8191284> PMID:8191284
- Amoako-Attah I, Awuah RT, Kpodo KA, Fialor SC, Jolly CM (2007). Cost effectiveness of selected post harvest pod handling techniques against damage, mouldiness and aflatoxin contamination of shelled groundnut in Ghana. *J Sci Technol (Ghana).* 27(1):17–27. <http://dx.doi.org/10.4314/just.v27i1.33020>
- Anankware PJ., Fatunbi AO, Afreh-Nuamah K, Obeng-Ofori D, Ansah AF (2012). Efficacy of the multiple-layer hermetic storage bag for biorational management of primary beetle pests of stored maize. *Acad J Entomol.* 5(1):47–53. Available from: <http://idosi.org/aje/5%281%2912/8.pdf>.
- Ansher SS, Dolan P, Bueding E (1983). Chemoprotective effects of two dithiolthiones and of butylhydroxyanisole against carbon tetrachloride and acetaminophen toxicity. *Hepatology.* 3(6):932–5. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.1840030608> PMID:6629324
- Ansher SS, Dolan P, Bueding E (1986). Biochemical effects of dithiolthiones. *Food Chem Toxicol.* 24(5):405–15. [http://dx.doi.org/10.1016/0278-6915\(86\)90205-X](http://dx.doi.org/10.1016/0278-6915(86)90205-X) PMID:3744194
- Arunyanark A, Jogloy S, Wongkaew S, Akkasaeng C, Vorasoot N, Kesmla T, et al. (2010). Heritability of aflatoxin resistance traits and correlation with drought tolerance traits in peanut. *Field Crops Res.* 117(2–3):258–64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fcr.2010.03.011>
- Atehnkeng J, Ojiambo PS, Cotty PJ, Bandyopadhyay R (2014). Field efficacy of a mixture of atoxigenic *Aspergillus flavus* Link:Fr vegetative compatibility groups in preventing aflatoxin contamination in maize (*Zea mays* L.). *Biol Control.* 72:62–70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocontrol.2014.02.009>
- Autrup H, Bradley KA, Shamsuddin AK, Wakhisi J, Wasunna A (1983). Detection of putative adduct with fluorescence characteristics identical to 2,3-dihydro-2-(7'-guanyl)-3-hydroxyaflatoxin B₁ in human urine collected in Murang'a district, Kenya. *Carcinogenesis.* 4(9):1193–5. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/4.9.1193> PMID:6411378
- Autrup H, Seremet T, Wakhisi J, Wasunna A (1987). Aflatoxin exposure measured by urinary excretion of aflatoxin B₁-guanine adduct and hepatitis B virus infection in areas with different liver cancer incidence in Kenya. *Cancer Res.* 47(13):3430–3. PMID:3034416
- Azziz-Baumgartner E, Lindblade K, Giesecker K, Rogers HS, Kieszak S, Njapau H, et al.; Aflatoxin Investigative Group (2005). Case-control study of an acute aflatoxicosis outbreak, Kenya, 2004. *Environ Health Perspect.* 113(12):1779–83. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.8384> PMID:16330363
- Bandyopadhyay R, Kumar M, Leslie JF (2007). Relative severity of aflatoxin contamination of cereal crops in West Africa. *Food Addit Contam.* 24(10):1109–14. <http://dx.doi.org/10.1080/02652030701553251> PMID:17886182
- Baoua IB, Amadou L, Ousmane B, Baributsa D, Murdock LL (2014). PICS bags for post-harvest storage of maize grain in West Africa. *J Stored Prod Res.* 58:20–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jspr.2014.03.001>
- Baptista AS, Horii J, Calori-Domingues MA, da Glória EM, Salgado JM, Vizioli MR (2002). Thermolyzed and active yeast to reduce the toxicity of aflatoxin. *Sci Agric.* 59(2):257–60. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-90162002000200008>
- Barros G, Magnoli C, Reynoso M, Ramirez M, Farnochi M, Torres A, et al. (2009). Fungal and mycotoxin contamination in Bt maize and non-Bt maize grown in Argentina. *World Mycotoxin J.* 2(1):53–60. <http://dx.doi.org/10.3920/WMJ2008.1029>

- Bhat RV, Krishnamachari KA (1977). Follow-up study of aflatoxic hepatitis in parts of western India. *Indian J Med Res.* 66(1):55–8. PMID:924585
- Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A, Gaffey MF, Walker N, Horton S, et al.; Lancet Nutrition Interventions Review Group; Maternal and Child Nutrition Study Group (2013). Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet.* 382(9890):452–77. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60996-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60996-4) PMID:23746776
- Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta ZA, Christian P, de Onis M, et al.; Maternal and Child Nutrition Study Group (2013). Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 382(9890):427–51. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60937-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60937-X) PMID:23746772
- Bock CH, Cotty PJ (1999). Wheat seed colonized with atoxigenic *Aspergillus flavus*: characterization and production of a biopesticide for aflatoxin control. *Biocontrol Sci Technol.* 9(4):529–43. <http://dx.doi.org/10.1080/09583159929497>
- Bolger M, Coker RD, DiNovi M, Gaylor D, Gelderblom W, Olsen M, et al. (2001). Fumonisin. In: Safety evaluation of certain mycotoxins in food: prepared by the fifty-sixth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO Food Additives Series, No. 47). Available from: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v47je03.htm>.
- Bondy GS, Pestka JJ (2000). Immunomodulation by fungal toxins. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 3(2):109–43. <http://dx.doi.org/10.1080/109374000281113> PMID:10834078
- Bouhet S, Hourcade E, Loiseau N, Fikry A, Martinez S, Roselli M, et al. (2004). The mycotoxin fumonisin B₁ alters the proliferation and the barrier function of porcine intestinal epithelial cells. *Toxicol Sci.* 77(1):165–71. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfh006> PMID:14600282
- Bouhet S, Le Dorze E, Peres S, Fairbrother JM, Oswald IP (2006). Mycotoxin fumonisin B₁ selectively down-regulates the basal IL-8 expression in pig intestine: *in vivo* and *in vitro* studies. *Food Chem Toxicol.* 44(10):1768–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2006.05.018> PMID:16843581
- Bracarense AP, Luciola J, Grenier B, Drociunas Pacheco G, Moll WD, Schatzmayr G, et al. (2012). Chronic ingestion of deoxynivalenol and fumonisin, alone or in interaction, induces morphological and immunological changes in the intestine of piglets. *Br J Nutr.* 107(12):1776–86. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114511004946> PMID:21936967
- Breinholt V, Schimerlik M, Dashwood R, Bailey G (1995). Mechanisms of chlorophyllin anticarcinogenesis against aflatoxin B₁: complex formation with the carcinogen. *Chem Res Toxicol.* 8(4):506–14. <http://dx.doi.org/10.1021/tx00046a004> PMID:7548730
- Brekke OL, Peplinski AJ, Griffin EL (1975). Cleaning trials for corn containing aflatoxin. *Cereal Chem.* 52:198–204.
- Bressac B, Kew M, Wands J, Ozturk M (1991). Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature.* 350(6317):429–31. <http://dx.doi.org/10.1038/350429a0> PMID:1672732
- Brown RL, Menkir A, Chen ZY, Bhatnagar D, Yu J, Yao H, et al. (2013). Breeding aflatoxin-resistant maize lines using recent advances in technologies – a review. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 30(8):1382–91. <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2013.812808> PMID:23859902
- Bruneau JC, Stack E, O’Kennedy R, Loscher CE (2012). Aflatoxins B₁, B₂ and G₁ modulate cytokine secretion and cell surface marker expression in J774A.1 murine macrophages. *Toxicol In Vitro.* 26(5):686–93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2012.03.003> PMID:22445859
- Bryden WL (2007). Mycotoxins in the food chain: human health implications. *Asia Pac J Clin Nutr.* 16 Suppl 1:95–101. PMID:17392084
- Bulatao-Jayme J, Almero EM, Castro MC, Jardeleza MT, Salamat LA (1982). A case-control dietary study of primary liver cancer risk from aflatoxin exposure. *Int J Epidemiol.* 11(2):112–9. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/11.2.112> PMID:7095960
- Bulder AS, Arcella D, Bolger M, Carrington C, Kpodo K, Resnik S, et al. (2012). Fumonisin (addendum). In: Safety evaluation of certain food additives and contaminants: prepared by the seventy-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO Food Additives Series, No. 65); pp. 325–794. Available from: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v65je01.pdf>.
- Burdock GA, Flamm WG (2000). Review article: Safety assessment of the mycotoxin cyclopiazonic acid. *Int J Toxicol.* 19(3):195–218. <http://dx.doi.org/10.1080/10915810050074964>
- Burger HM, Lombard MJ, Shephard GS, Rheeder JR, van der Westhuizen L, Gelderblom WCA (2010). Dietary fumonisin exposure in a rural population of South Africa. *Food Chem Toxicol.* 48(8–9):2103–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2010.05.011> PMID:20488220
- Callihan P, Zitomer NC, Stoeling MV, Kennedy PC, Lynch KR, Riley RT, et al. (2012). Distinct generation, pharmacology, and distribution of sphingosine 1-phosphate and dihydrosphingosine 1-phosphate in human neural progenitor cells. *Neuropharmacology.* 62(2):988–96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.10.005>
- Campbell DI, Elia M, Lunn PG (2003). Growth faltering in rural Gambian infants is associated with impaired small intestinal barrier function, leading to endotoxemia and systemic inflammation. *J Nutr.* 133(5):1332–8. PMID:12730419
- Campbell TC, Caedo JP Jr, Bulatao-Jayme J, Salamat L, Engel RW (1970). Aflatoxin M₁ in human urine. *Nature.* 227(5256):403–4. <http://dx.doi.org/10.1038/227403a0> PMID:5428445
- Campos-Bermudez VA, Fauguel CM, Tronconi MA, Casati P, Presello DA, Andreo CS (2013). Transcriptional and metabolic changes associated to the infection by *Fusarium verticillioides* in maize inbreds with contrasting ear rot resistance. *PLoS One.* 8(4):e61580. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0061580> PMID:23637860
- Cannon RE, Peart JC, Hawkins BT, Campos CR, Miller DS (2012). Targeting blood-brain barrier sphingolipid signalling reduces basal P-glycoprotein activity and improves drug delivery to the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109(39):15930–5. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1203534109>
- Castelino JM, Routledge MN, Wilson S, Dunne DW, Mwatha JK, Gachuhi K, et al. (2015). Aflatoxin exposure is inversely associated with IGF1 and IGFBP3 levels in vitro and in Kenyan schoolchildren. *Mol Nutr Food Res.* 59(3):574–81. PMID:24668606
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2004). Outbreak of aflatoxin poisoning – Eastern and Central Provinces, Kenya, January–July 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 53(34):790–3. PMID:15343146
- Checkley W, Buckley G, Gilman RH, Assis AM, Guerrant RL, Morris SS, et al.; Childhood Malnutrition and Infection Network (2008). Multi-country analysis of the effects of diarrhoea on childhood stunting. *Int J Epidemiol.* 37(4):816–30. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyn099> PMID:18567626
- Chen JG, Egner PA, Ng D, Jacobson LP, Muñoz A, Zhu YR, et al. (2013). Reduced aflatoxin exposure presages decline in liver cancer mortality in an endemic region of China. *Cancer Prev Res (Phila).* 6(10):1038–45. <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-13-0168> PMID:23963804
- Chen JG, Zhu J, Parkin DM, Zhang YH, Lu JH, Zhu YR, et al. (2006). Trends in the incidence of cancer in Qidong, China, 1978–2002. *Int J Cancer.* 119(6):1447–54. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.21952> PMID:16596645
- Choudhary AK, Kumari P (2010). Management of mycotoxin contamination in preharvest and post harvest crops: present status and future prospects. *J Phycol.* 2(7):37–52. Available from: <http://journal-phytology.com/index.php/phyto/article/view/4472/2206>.

- Christian P, Lee SE, Donahue Angel M, Adair LS, Arifeen SE, Ashorn P, et al. (2013). Risk of childhood undernutrition related to small-for-gestational age and preterm birth in low- and middle-income countries. *Int J Epidemiol*. 42(5):1340–55. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyt109> PMID:23920141
- Chulze SN (2010). Strategies to reduce mycotoxin levels in maize during storage: a review. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 27(5):651–7. <http://dx.doi.org/10.1080/19440040903573032> PMID:20349375
- Commission européenne (2010). Règlement (UE) N° 165/2010 de la Commission du 26 février 2010 modifiant le règlement (CE) n° 1881/2006 portant fixation de teneurs maximales pour certains contaminants dans les denrées alimentaires, en ce qui concerne les aflatoxines. *JOUE L 50/8 du 27.2.2010 [FR]*. Disponible à partir de : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32010R0165&from=FR>
- Cotty PJ (1994). Influence of field application of an atoxigenic strain of *Aspergillus flavus* on the populations of *A. flavus* infecting cotton bolls and on the aflatoxin content of cottonseed. *Phytopathology*. 84(11):1270–7. <http://dx.doi.org/10.1094/Phyto-84-1270>
- Cruz-Orengo L, Daniels BP, Dorsey D, Basak SA, Grajales-Reyes JG, McCandless EE, et al. (2014). Enhanced sphingosine-1-phosphate receptor 2 expression underlies female CNS autoimmunity susceptibility. *J Clin Invest*. 124(6):2571–84. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI73408>
- Cucullu AF, Lee LS, Mayne RY, Goldblatt LA (1966). Determination of aflatoxins in individual peanuts and peanut sections. *J Am Oil Chem Soc*. 43(2):89–92. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02641022> PMID:5902882
- Cukrová V, Kurita N, Akao M (1992). An early effect of aflatoxin B₁ administered in vivo on the growth of bone marrow CFU-GM and the production of some cytokines in rats. *Mycopathologia*. 120(2):113–9. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00578296> PMID:1480208
- Dalié DKD, Deschamps AM, Richard-Forget F (2010). Lactic acid bacteria – potential for control of mould growth and mycotoxins: a review. *Food Contr*. 21(4):370–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodcont.2009.07.011>
- Dangour AD, Watson L, Cumming O, Boisson S, Che Y, Velleman Y, et al. (2013). Interventions to improve water quality and supply, sanitation and hygiene practices, and their effects on the nutritional status of children. *Cochrane Database Syst Rev*. 8:CD009382. PMID:23904195
- Dashwood R, Negishi T, Hayatsu H, Breinholt V, Hendricks J, Bailey G (1998). Chemopreventive properties of chlorophylls towards aflatoxin B₁: a review of the antimutagenicity and anticarcinogenicity data in rainbow trout. *Mutat Res*. 399(2):245–53. [http://dx.doi.org/10.1016/S0027-5107\(97\)00259-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0027-5107(97)00259-5) PMID:9672663
- De Arriola MC, De Porres E, De Cabrera S, De Zepeda M, Rolz C (1988). Aflatoxin fate during alkaline cooking of corn for tortilla preparation. *J Agric Food Chem*. 36(3):530–3. <http://dx.doi.org/10.1021/jf00081a030>
- De Groot H, Kimenju SC, Likhayo P, Kanampiu F, Tefera T, Hellin J (2013). Effectiveness of hermetic systems in controlling maize storage pests in Kenya. *J Stored Prod Res*. 53:27–36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jspr.2013.01.001>
- de la Campa R, Hooker DC, Miller JD, Schaafsma AW, Hammond BG (2005). Modeling effects of environment, insect damage, and Bt genotypes on fumonisin accumulation in maize in Argentina and the Philippines. *Mycopathologia*. 159(4):539–52. <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-005-2150-3> PMID:15983741
- De La Campa R, Miller JD, Hendricks K (2004). Fumonisin in tortillas produced in small-scale facilities and effect of traditional masa production methods on this mycotoxin. *J Agric Food Chem*. 52(14):4432–7. <http://dx.doi.org/10.1021/jf035160j> PMID:15237948
- De Vries HR, Maxwell SM, Hendrickse RG (1989). Foetal and neonatal exposure to aflatoxins. *Acta Paediatr Scand*. 78(3):373–8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1989.tb11095.x> PMID:2741679
- De Waal EJ (2002). Safety assessment of cyclopiazonic acid. *Int J Toxicol*. 21(5):425–7, discussion 429–31. <http://dx.doi.org/10.1080/10915810290096658> PMID:12396689
- Desjardins AE, Manandhar G, Plattner RD, Maragos CM, Shrestha K, McCormick SP (2000). Occurrence of *Fusarium* species and mycotoxins in Nepalese maize and wheat and the effect of traditional processing methods on mycotoxin levels. *J Agric Food Chem*. 48(4):1377–83. <http://dx.doi.org/10.1021/jf991022b> PMID:10775401
- Diaz DE, Hagler WM Jr, Blackwelder JT, Eve JA, Hopkins BA, Anderson KL, et al. (2004). Aflatoxin binders II: reduction of aflatoxin M₁ in milk by sequestering agents of cows consuming aflatoxin in feed. *Mycopathologia*. 157(2):233–41. <http://dx.doi.org/10.1023/B:MYCO.0000020587.93872.59> PMID:15119861
- Dickens JW, Welty RE (1969). Detecting farmers' stock peanuts containing aflatoxin by examination for visible growth of *Aspergillus flavus*. *Mycopathol Mycol Appl*. 37(1):65–9. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02051332> PMID:5768610
- Dinkova-Kostova AT, Fahey JW, Wade KL, Jenkins SN, Shapiro TA, Fuchs EJ, et al. (2007). Induction of the phase 2 response in mouse and human skin by sulforaphane-containing broccoli sprout extracts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 16(4):847–51. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0934> PMID:17416783
- Dolezal AL, Obrian GR, Nielsen DM, Woloshuk CP, Boston RS, Payne GA (2013). Localization, morphology and transcriptional profile of *Aspergillus flavus* during seed colonization. *Mol Plant Pathol*. 14(9):898–909. <http://dx.doi.org/10.1111/mpp.12056> PMID:23834374
- Dolezal AL, Shu X, Obrian GR, Nielsen DM, Woloshuk CP, Boston RS, et al. (2014). *Aspergillus flavus* infection induces transcriptional and physical changes in developing maize kernels. *Front Microbiol*. 5:384. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2014.00384> PMID:25132833
- Dombrink-Kurtzman MA, Dvorak TJ (1999). Fumonisin content in masa and tortillas from Mexico. *J Agric Food Chem*. 47(2):622–7. <http://dx.doi.org/10.1021/jf9807162> PMID:10563942
- Donner JW, Cole RJ, Wicklow DT (1999). Aflatoxin reduction in corn through field application of competitive fungi. *J Food Prot*. 62(6):650–6. PMID:10382655
- Donner JW, Lamb MC (2006). Development and commercial use of afla-Guard®, an aflatoxin biocontrol agent. *Mycotoxin Res*. 22(1):33–8. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02954555> PMID:23605499
- Doster MA, Cotty PJ, Michailides TJ (2014). Evaluation of the atoxigenic *Aspergillus flavus* strain AF36 in pistachio orchards. *Plant Dis*. 98(7):948–56. <http://dx.doi.org/10.1094/PDIS-10-13-1053-RE>
- Drescher LS, Thiele S, Mensink GB (2007). A new index to measure healthy food diversity better reflects a healthy diet than traditional measures. *J Nutr*. 137(3):647–51. PMID:17311954
- Dvorak NJ, Riley RT, Harris M, McGregor JA (2008). Fumonisin mycotoxin contamination of corn-based foods consumed by potentially pregnant women in southern California. *J Reprod Med*. 53(9):672–6. PMID:18839819
- Eidiage EN, Hell K, De Saeger S (2014). A comprehensive study to explore differences in mycotoxin patterns from agro-ecological regions through maize, peanut, and cassava products: a case study, Cameroon. *J Agric Food Chem*. 62(20):4789–97. <http://dx.doi.org/10.1021/jf501710u> PMID:24796244
- Egal S, Hounsa A, Gong YY, Turner PC, Wild CP, Hall AJ, et al. (2005). Dietary exposure to aflatoxin from maize and groundnut in young children from Benin and Togo, West Africa. *Int J Food Microbiol*. 104(2):215–24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2005.03.004> PMID:15979184
- Egner PA, Wang JB, Zhu YR, Zhang BC, Wu Y, Zhang QN, et al. (2001). Chlorophyllin intervention reduces aflatoxin-DNA adducts in individuals at high risk for liver cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 98(25):14601–6. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.251536898> PMID:11724948

- Ekechukwu OV, Norton B (1999). Review of solar-energy drying systems II: an overview of solar drying technology. *Energy Convers Manag.* 40(6):615–55. [http://dx.doi.org/10.1016/S0196-8904\(98\)00093-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0196-8904(98)00093-4)
- El-Nezami HS, Mykkänen H, Kankaanpää P, Suomalainen T, Ahokas JT, Salminen S (2000). The ability of a mixture of *Lactobacillus* and *Propionibacterium* to influence the faecal recovery of aflatoxins in healthy Egyptian volunteers: a pilot clinical study. *Biosci Microflora.* 19(1):41–5. <http://dx.doi.org/10.12938/bifidus1996.19.41>
- El-Nezami HS, Polychronaki NN, Ma J, Zhu H, Ling W, Salminen EK, et al. (2006). Probiotic supplementation reduces a biomarker for increased risk of liver cancer in young men from Southern China. *Am J Clin Nutr.* 83(5):1199–203. PMID:16685066
- Eller MS, Holland JB, Payne GA (2008). Breeding for improved resistance to fumonisin contamination in maize. *Toxin Rev.* 27(3–4):371–89. <http://dx.doi.org/10.1080/15569540802450326>
- Enongene EN, Sharma RP, Bhandari N, Miller JD, Meredith FI, Voss KA, et al. (2002). Persistence and reversibility of the elevation in free sphingoid bases induced by fumonisin inhibition of ceramide synthase. *Toxicol Sci.* 67(2):173–81. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/67.2.173> PMID:12011476
- Enongene EN, Sharma RP, Bhandari N, Voss KA, Riley RT (2000). Disruption of sphingolipid metabolism in small intestines, liver and kidney of mice dosed subcutaneously with fumonisin B₁. *Food Chem Toxicol.* 38(9):793–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0278-6915\(00\)00065-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0278-6915(00)00065-X) PMID:10930700
- Ezekiel CN, Warth B, Ogara IM, Abia WA, Ezekiel VC, Atehnkeng J, et al. (2014). Mycotoxin exposure in rural residents in northern Nigeria: a pilot study using multi-urinary biomarkers. *Environ Int.* 66:138–45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2014.02.003> PMID:24583186
- Fahey JW, Haristoy X, Dolan PM, Kensler TW, Scholtus I, Stephenson KK, et al. (2002). Sulforaphane inhibits extracellular, intracellular, and antibiotic-resistant strains of *Helicobacter pylori* and prevents benzo[a]pyrene-induced stomach tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99(11):7610–5. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.112203099> PMID:12032331
- Fahey JW, Kensler TW (2007). Role of dietary supplements/nutraceuticals in chemoprevention through induction of cytoprotective enzymes. *Chem Res Toxicol.* 20(4):572–6. <http://dx.doi.org/10.1021/tx7000459> PMID:17362031
- Fandohan P, Hell K, Marasas W (2008). Food processing to reduce mycotoxins in Africa. In: Leslie J, Bandyopadhyay R, Visconti A, editors. *Mycotoxins: detection methods, management, public health and agricultural trade.* Trowbridge, UK: CAB; pp. 309–16. <http://dx.doi.org/10.1079/9781845930820.0309>
- Fandohan P, Zoumenou D, Hounhouigan DJ, Marasas WFO, Wingfield MJ, Hell K (2005). Fate of aflatoxins and fumonisins during the processing of maize into food products in Benin. *Int J Food Microbiol.* 98(3):249–59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.07.007> PMID:15698686
- FAO (1997). Promotion of food and dietary diversification strategies to enhance and sustain household food security. In: *Agriculture, food and nutrition for Africa – a resource book for teachers of agriculture.* Rome, Italy: Food and Agriculture Organization of the United Nations. Available from: http://www.fao.org/docrep/w0078e/w0078e06.htm#P3651_241672.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. (2013). GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
- Filbert ME, Brown DL (2012). Aflatoxin contamination in Haitian and Kenyan peanut butter and two solutions for reducing such contamination. *J Hunger Environ Nutr.* 7(2–3):321–32. <http://dx.doi.org/10.1080/19320248.2012.707109>
- Flint-Garcia SA, Thuillet AC, Yu J, Pressoir G, Romero SM, Mitchell SE, et al. (2005). Maize association population: a high-resolution platform for quantitative trait locus dissection. *Plant J.* 44(6):1054–64. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-313X.2005.02591.x> PMID:16359397
- Frison EA, Smith IF, Johns T, Cherfas J, Eyzaguirre PB (2006). Agricultural biodiversity, nutrition, and health: making a difference to hunger and nutrition in the developing world. *Food Nutr Bull.* 27(2):167–79. PMID:16786983
- Fruhauf S, Schwartz H, Ottner F, Krska R, Ve-kiru E (2012). Yeast cell based feed additives: studies on aflatoxin B₁ and zearalenone. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 29(2):217–31. <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2011.630679> PMID:22145855
- Galvez FC, Francisco ML, Villarino BJ, Lustre AO, Resurreccion AV (2003). Manual sorting to eliminate aflatoxin from peanuts. *J Food Prot.* 66(10):1879–84. PMID:14572227
- Gan LS, Skipper PL, Peng XC, Groopman JD, Chen JS, Wogan GN, et al. (1988). Serum albumin adducts in the molecular epidemiology of aflatoxin carcinogenesis: correlation with aflatoxin B₁ intake and urinary excretion of aflatoxin M₁. *Carcinogenesis.* 9(7):1323–5. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/9.7.1323> PMID:3133131
- Gelineau-van Waes J, Rainey MA, Maddox JR, Voss KA, Sachs AJ, Gardner NM, et al. (2012). Increased sphingoid base-1-phosphates and failure of neural tube closure after exposure to fumonisin or FTY720. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 94(10):790–803. <http://dx.doi.org/10.1002/bdra.23074> PMID:22991331
- Gelineau-van Waes J, Starr L, Maddox J, Aleman F, Voss KA, Wilberding J, et al. (2005). Maternal fumonisin exposure and risk for neural tube defects: mechanisms in an in vivo mouse model. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 73(7):487–97. <http://dx.doi.org/10.1002/bdra.20148> PMID:15959874
- Gelineau-van Waes J, Voss KA, Stevens VL, Speer MC, Riley RT (2009). Maternal fumonisin exposure as a risk factor for neural tube defects. *Adv Food Nutr Res.* 56:145–81. [http://dx.doi.org/10.1016/S1043-4526\(08\)00605-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1043-4526(08)00605-0)
- Girdthai T, Jogloy S, Vorasoot N, Akkasaeng C, Wongkaew S, Holbrook CC, et al. (2010a). Associations between physiological traits for drought tolerance and aflatoxin contamination in peanut genotypes under terminal drought. *Plant Breed.* 129(6):693–9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0523.2009.01738.x>
- Girdthai T, Jogloy S, Vorasoot N, Akkasaeng C, Wongkaew S, Holbrook CC, et al. (2010b). Heritability of, and genotypic correlations between, aflatoxin traits and physiological traits for drought tolerance under end of season drought in peanut (*Arachis hypogaea* L.). *Field Crops Res.* 118(2):169–76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fcr.2010.05.007>
- Gitonga ZM, De Groot H, Kassie M, Tefera T (2013). Impact of metal silos on households' maize storage, storage losses and food security: an application of a propensity score matching. *Food Policy.* 43:44–55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodpol.2013.08.005>
- Gnonlonfin GJ, Hell K, Adjovi Y, Fandohan P, Koudande DO, Mensah GA, et al. (2013). A review on aflatoxin contamination and its implications in the developing world: a sub-Saharan African perspective. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 53(4):349–65. <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2010.535718> PMID:23320907
- Goldblatt LA (1973). Learning to live with mycotoxins: aflatoxin – a case history. In: Krogh P, editor. *Control of mycotoxins: special lectures presented at the Symposium on the Control of Mycotoxins held at Göteborg, Sweden, 21–22 August 1972.* London: Butterworth-Heinemann; pp. 223–38; CP1–2. Available from: <http://www.iupac.org/publications/pac/1973/pdf/3503x0223.pdf>.
- Gong Y, Hounsa A, Egal S, Turner PC, Sutcliffe AE, Hall AJ, et al. (2004). Postweaning exposure to aflatoxin results in impaired child growth: a longitudinal study in Benin, West Africa. *Environ Health Perspect.* 112(13):1334–8. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.6954> PMID:15345349
- Gong YY, Cardwell K, Hounsa A, Egal S, Turner PC, Hall AJ, et al. (2002). Dietary aflatoxin exposure and impaired growth in young children from Benin and Togo: cross sectional study. *BMJ.* 325(7354):20–1. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.325.7354.20> PMID:12098724

- Gong YY, Egal S, Hounsa A, Turner PC, Hall AJ, Cardwell KF, et al. (2003). Determinants of aflatoxin exposure in young children from Benin and Togo, West Africa: the critical role of weaning. *Int J Epidemiol*. 32(4):556–62. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dyg109> PMID:12913029
- Gong YY, Torres-Sanchez L, Lopez-Carrillo L, Peng JH, Sutcliffe AE, White KL, et al. (2008a). Association between tortilla consumption and human urinary fumonisin B1 levels in a Mexican population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 17(3):688–94. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2534> PMID:18349288
- Gong YY, Turner PC, Hall AJ, Wild CP (2008b). Aflatoxin exposure and impaired child growth in West Africa: an unexplored international public health burden? In: Leslie JF, Bandyopadhyay R, Visconti A, editors. *Mycotoxins: detection methods, management, public health and agricultural trade*. Trowbridge, UK: CABI; pp. 53–66. <http://dx.doi.org/10.1079/9781845930820.0053>
- Gratz S, Wu QK, El-Nezami H, Juvonen RO, Mykkänen H, Turner PC (2007). *Lactobacillus rhamnosus* strain GG reduces aflatoxin B₁ transport, metabolism, and toxicity in Caco-2 cells. *Appl Environ Microbiol*. 73(12):3958–64. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.02944-06> PMID:17449679
- Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC (1994). Mutations in the *p53* tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res*. 54(18):4855–78. PMID:8069852
- Grenier B, Applegate TJ (2013). Modulation of intestinal functions following mycotoxin ingestion: meta-analysis of published experiments in animals. *Toxins (Basel)*. 5(2):396–430 <http://dx.doi.org/10.3390/toxins5020396> PMID:23430606
- Groopman JD, Hall AJ, Whittle H, Hudson GJ, Wogan GN, Montesano R, et al. (1992). Molecular dosimetry of aflatoxin-N⁷-guanine in human urine obtained in The Gambia, West Africa. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1(3):221–7. PMID:1339082
- Groopman JD, Kensler TW, Wild CP (2008). Protective interventions to prevent aflatoxin-induced carcinogenesis in developing countries. *Annu Rev Public Health*. 29(1):187–203. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.publhealth.29.020907.090859> PMID:17914931
- Groschwitz KR, Hogan SP (2009). Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol*. 124(1):3–20, quiz 21–2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2009.05.038> PMID:19560575
- Guillou M, Matheron G (2014). Reducing post-harvest losses in developing nations. In: The world's challenge: feeding 9 billion people. Heidelberg: Springer; pp. 59–75.
- Guzmán-de-Peña D (2010). The destruction of aflatoxins in corn by "nixtamalización". In: Rai M, Varma A, editors. *Mycotoxins in food, feed and bioweapons*. Berlin, Heidelberg: Springer; pp. 39–49.
- Hait NC, Allegood J, Maceyka M, Strub GM, Harikumar KB, Singh SK, et al. (2009). Regulation of histone acetylation in the nucleus by sphingosine-1-phosphate. *Science*. 325(5945):1254–7. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1176709>
- Halloy DJ, Gustin PG, Bouhet S, Oswald IP (2005). Oral exposure to culture material extract containing fumonisins predisposes swine to the development of pneumonitis caused by *Pasteurella multocida*. *Toxicology*. 213(1–2):34–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2005.05.012> PMID:15979225
- Hamidou F, Rathore A, Waliyar F, Vadez V (2014). Although drought intensity increases aflatoxin contamination, drought tolerance does not lead to less aflatoxin contamination. *Field Crops Res*. 156:103–10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fcr.2013.10.019>
- Hansen H, Trifković N (2014). Food standards are good – for middle-class farmers. *World Dev*. 56:226–42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.worlddev.2013.10.027>
- Hell K, Edoh Ognakossan K, Lamboni Y (2014). PICS hermetic storage bags ineffective in controlling infestations of *Prostephanus truncatus* and *Dinoderus* spp. in traditional cassava chips. *J Stored Prod Res*. 58:53–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jspr.2014.03.003>
- Hell K, Fandohan P, Bandyopadhyay R, Kiewnick S, Sikora R, Cotty PJ (2008). Pre- and postharvest management of aflatoxin in maize: an African perspective. In: Leslie JF, Bandyopadhyay R, Visconti A, editors. *Mycotoxins: detection methods, management, public health and agricultural trade*. Trowbridge, UK: CABI; pp. 219–30. <http://dx.doi.org/10.1079/9781845930820.0219>
- Hell K, Mutegi C, Fandohan P (2010). Aflatoxin control and prevention strategies in maize for sub-Saharan Africa. *Julius-Kühn-Archiv*. 425:534–41. <http://dx.doi.org/10.5073/jka.2010.425.388>
- Henry SH, Whitaker T, Rabbani I, Bowers J, Park D, Price W, et al. (2001). Aflatoxin M₁. In: Safety evaluation of certain mycotoxins in food: prepared by the fifty-sixth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO Food Additives Series, No. 47). Available from: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v47je02.htm>.
- Henry WB, Windham GL, Rowe DE, Blanco MH, Murray SC, Williams WP (2013). Diallel analysis of diverse maize germplasm lines for resistance to aflatoxin accumulation. *Crop Sci*. 53(2):394–402. <http://dx.doi.org/10.2135/cropsci2012.04.0240>
- Hernandez-Mendoza A, Garcia HS, Steele JL (2009). Screening of *Lactobacillus casei* strains for their ability to bind aflatoxin B₁. *Food Chem Toxicol*. 47(6):1064–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2009.01.042> PMID:19425181
- Hinton DM, Myers MJ, Raybourne RA, Francke-Carroll S, Sotomayor RE, Shaddock J, et al. (2003). Immunotoxicity of aflatoxin B₁ in rats: effects on lymphocytes and the inflammatory response in a chronic intermittent dosing study. *Toxicol Sci*. 73(2):362–77. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kgf074> PMID:12700391
- Holbrook C, Ozias-Akins P, Timper P, Wilson DM, Cantonwine E, Guo BZ, et al. (2008). Research from the Coastal Plain Experiment Station, Tifton, Georgia, to minimize aflatoxin contamination in peanut. *Toxin Rev*. 27(3–4):391–410. <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/15569540802497673>
- Horn BW, Sorensen RB, Lamb MC, Sobolev VS, Olarte RA, Worthington CJ, et al. (2014). Sexual reproduction in *Aspergillus flavus* sclerotia naturally produced in corn. *Phytopathology*. 104(1):75–85. <http://dx.doi.org/10.1094/PHYTO-05-13-0129-R> PMID:23883157
- Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC (1991). Mutational hotspot in the *p53* gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature*. 350(6317):427–8. <http://dx.doi.org/10.1038/350427a0> PMID:1849234
- IARC (1993). Some naturally occurring substances: food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 56:1–599. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol56/index.php>.
- IARC (2002). Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 82:1–556. PMID:12687954. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol82/index.php>.
- IARC (2012). Chemical agents and related occupations. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 100F:1–599. PMID:23189753. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/index.php>.
- Jackson PE, Kuang SY, Wang JB, Strickland PT, Muñoz A, Kensler TW, et al. (2003). Prospective detection of codon 249 mutations in plasma of hepatocellular carcinoma patients. *Carcinogenesis*. 24(10):1657–63. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgg101> PMID:12869416
- Jackson PE, Qian GS, Friesen MD, Zhu YR, Lu P, Wang JB, et al. (2001). Specific *p53* mutations detected in plasma and tumors of hepatocellular carcinoma patients by electrospray ionization mass spectrometry. *Cancer Res*. 61(1):33–5. PMID:11196182
- James B, Adda C, Cardwell K, Annang D, Hell K, Korie S, et al. (2007). Public information campaign on aflatoxin contamination of maize grains in market stores in Benin, Ghana and Togo. *Food Addit Contam*. 24(11):1283–91. <http://dx.doi.org/10.1080/02652030701416558> PMID:17852397
- Jayas DS (2012). Storing grains for food security and sustainability. *Agric Res*. 1(1):21–4. <http://dx.doi.org/10.1007/s40003-011-0004-4>

- Jennemann R, Gröne H-J (2013). Cell-specific *in vivo* functions of glycosphingolipids: lessons from genetic deletions of enzymes involved in glycosphingolipid synthesis. *Prog Lipid Res.* 52(2):231–48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.plipres.2013.02.001>
- Jiang Y, Jolly PE, Ellis WO, Wang JS, Phillips TD, Williams JH (2005). Aflatoxin B₁ albumin adduct levels and cellular immune status in Ghanaians. *Int Immunol.* 17(6):807–14. <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxh262> PMID:15944194
- Johnson NM, Afriyie-Gyawu E, Huebner H, Marroquin-Cardona A, Robinson A, Tang L, et al. (2009). PAH exposure in a Ghanaian population at high risk for aflatoxicosis. *Sci Total Environ.* 407(6):1886–91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2008.11.060> PMID:19144392
- Johnson VJ, Bhandari N, Sharma RP (2001). Fumonisin B₁-induced immunosuppression in BALB/c mice is more pronounced in females than in males. *FASEB J.* 15(4):A566, Ch 7.
- Johnson VJ, Sharma RP (2001). Gender-dependent immunosuppression following sub-acute exposure to fumonisin B₁. *Int Immunopharmacol.* 1(11):2023–34. [http://dx.doi.org/10.1016/S1567-5769\(01\)00131-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1567-5769(01)00131-X) PMID:11606033
- Jolly CM, Bayard B, Awuah RT, Fialor SC, Williams JT (2009). Examining the structure of awareness and perceptions of groundnut aflatoxin among Ghanaian health and agricultural professionals and its influence on their actions. *J Socio Econ.* 38(2):280–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.socec.2008.05.013>
- Jones M, Alexander C, Lowenberg-DeBoer J (2014). A simple methodology for measuring profitability of on-farm storage pest management in developing countries. *J Stored Prod Res.* 58:67–76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jspr.2013.12.006>
- Jubert C, Mata J, Bench G, Dashwood R, Pereira C, Tracewell W, et al. (2009). Effects of chlorophyll and chlorophyllin on low-dose aflatoxin B₁ pharmacokinetics in human volunteers. *Cancer Prev Res (Phila).* 2(12):1015–22. <http://dx.doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-09-0099> PMID:19952359
- Kaaya AN, Kyamuhangire W (2010). Drying maize using biomass-heated natural convection dryer improves grain quality during storage. *J Appl Sci.* 10(11):967–74. <http://dx.doi.org/10.3923/jas.2010.967.974>
- Katz J, Lee AC, Kozuki N, Lawn JE, Cousens S, Blencowe H, et al.; CHERG Small-for-Gestational-Age-Preterm Birth Working Group (2013). Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet.* 382(9890):417–25. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60993-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60993-9) PMID:23746775
- Kensler TW, Chen JG, Egner PA, Fahey JW, Jacobson LP, Stephenson KK, et al. (2005). Effects of glucosinolate-rich broccoli sprouts on urinary levels of aflatoxin-DNA adducts and phenanthrene tetraols in a randomized clinical trial in He Zuo township, Qidong, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 14(11):2605–13. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0368> PMID:16284385
- Kensler TW, Groopman JD, Egner PA, Muñoz A, Qian G, Chen J (2013). Chemoprevention of hepatic cancer in aflatoxin endemic areas. In: Gu J, editor. Primary liver cancer: challenges and perspectives. Hangzhou: Zhejiang University Press, and Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; pp. 339–65.
- Kensler TW, He X, Otieno M, Egner PA, Jacobson LP, Chen B, et al. (1998). Oltipraz chemoprevention trial in Qidong, People's Republic of China: modulation of serum aflatoxin albumin adduct biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 7(2):127–34. PMID:9488587
- Kensler TW, Roebuck BD, Wogan GN, Groopman JD (2011). Aflatoxin: a 50-year odyssey of mechanistic and translational toxicology. *Toxicol Sci.* 120 Suppl 1:S28–48. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfq283> PMID:20881231
- Keusch GT, Rosenberg IH, Denno DM, Duggan C, Guerrant RL, Lavery JV, et al. (2013). Implications of acquired environmental enteric dysfunction for growth and stunting in infants and children living in low- and middle-income countries. *Food Nutr Bull.* 34(3):357–64. PMID:24167916
- Khlangwiset P, Shephard GS, Wu F (2011). Aflatoxins and growth impairment: a review. *Crit Rev Toxicol.* 41(9):740–55. <http://dx.doi.org/10.3109/10408444.2011.575766> PMID:21711088
- Khlangwiset P, Wu F (2010). Costs and efficacy of public health interventions to reduce aflatoxin-induced human disease. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 27(7):998–1014. <http://dx.doi.org/10.1080/19440041003677475> PMID:20419532
- Khoury CK, Bjorkman AD, Dempewolf H, Ramirez-Villegas J, Guarino L, Jarvis A, et al. (2014). Increasing homogeneity in global food supplies and the implications for food security. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111(11):4001–6. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1313490111> PMID:24591623
- Kimanya ME, De Meulenaer B, Roberfroid D, Lachat C, Kolsteren P (2010). Fumonisin exposure through maize in complementary foods is inversely associated with linear growth of infants in Tanzania. *Mol Nutr Food Res.* 54(11):1659–67. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.200900483> PMID:20521269
- Kimanya ME, De Meulenaer B, Tiisekwa B, Ndomondo-Sigonda M, Devlieghere F, Van Camp J, et al. (2008). Co-occurrence of fumonisins with aflatoxins in home-stored maize for human consumption in rural villages of Tanzania. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 25(11):1353–64. <http://dx.doi.org/10.1080/02652030802112601> PMID:19680843
- Kimanya ME, De Meulenaer B, Tiisekwa B, Ugullum C, Devlieghere F, Van Camp J, et al. (2009). Fumonisin exposure from freshly harvested and stored maize and its relationship with traditional agronomic practices in Rombo district, Tanzania. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 26(8):1199–208. <http://dx.doi.org/10.1080/02652030902922784>
- Kimanya ME, Shirima CP, Magoha H, Shewiyo DH, De Meulenaer B, Kolsteren P, et al. (2014). Co-exposures of aflatoxins with deoxynivalenol and fumonisins from maize based complementary foods in Rombo, Northern Tanzania. *Food Contr.* 41:76–81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodcont.2013.12.034>
- Kimatu JN, McConchie R, Xie X, Ngululu SN (2012). The significant role of post-harvest management in farm management, aflatoxin mitigation and food security in sub-Saharan Africa. *GJAS.* 2(6):279–88. Available from: <http://www.gjournals.org/GJAS/GJAS%20Pdf/2012/October/Kimatu%20and%20McConchie.pdf>.
- King ED, Bobby Bassi AB Jr, Ross DC, Druebbisch B (2011). An industry perspective on the use of “atoxigenic” strains of *Aspergillus flavus* as biological control agents and the significance of cyclopiazonic acid. *Toxin Rev.* 30(2–3):33–41. <http://dx.doi.org/10.3109/15569543.2011.588818> PMID:22844262
- Kirk GD, Camus-Randon AM, Mendy M, Goedert JJ, Merle P, Trépo C, et al. (2000). Ser-249 p53 mutations in plasma DNA of patients with hepatocellular carcinoma from The Gambia. *J Natl Cancer Inst.* 92(2):148–53. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/92.2.148> PMID:10639517
- Krishnamachari KA, Bhat RV, Nagarajan V, Tilak TB (1975). Hepatitis due to aflatoxicosis. An outbreak in Western India. *Lancet.* 1(7915):1061–3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(75\)91829-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(75)91829-2) PMID:48730
- Kumar GDS, Popat MN (2010). Farmers' perceptions, knowledge and management of aflatoxins in groundnuts (*Arachis hypogaea* L.) in India. *Crop Prot.* 29(12):1534–41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cropro.2010.08.019>
- Kussaga JB, Jaxsens L, Tiisekwa BP, Luning PA (2014). Food safety management systems performance in African food processing companies: a review of deficiencies and possible improvement strategies. *J Sci Food Agric.* 94(11):2154–69. <http://dx.doi.org/10.1002/jsfa.6575> PMID:24425418

- Kutz RE, Sampson JD, Pompeu LB, Ledoux DR, Spain JN, Vázquez-Añón M, et al. (2009). Efficacy of Solis, NovasilPlus, and MTB-100 to reduce aflatoxin M₁ levels in milk of early to mid lactation dairy cows fed aflatoxin B₁. *J Dairy Sci.* 92(8):3959–63. <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2009-2031> PMID:19620679
- Lanubile A, Pasini L, Marocco A (2010). Differential gene expression in kernels and silks of maize lines with contrasting levels of ear rot resistance after *Fusarium verticillioides* infection. *J Plant Physiol.* 167(16):1398–406. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jplph.2010.05.015> PMID:20650545
- Lanyasunya TP, Wamae LW, Musa HH, Olowofeso O, Lokwaleput IK (2005). The risk of mycotoxins contamination of dairy feed and milk on smallholder dairy farms in Kenya. *Pakistan J Nutr.* 4:162–9. <http://dx.doi.org/10.3923/pjn.2005.162.169>
- Lee ACC, Katz J, Blencowe H, Cousens S, Kozuki N, Vogel JP, et al.; CHERG SGA-Preterm Birth Working Group (2013). National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health.* 1(1):e26–36. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70006-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70006-8) PMID:25103583
- Lewis L, Onsongo M, Njapau H, Schurz-Rogers H, Lubner G, Kieszak S, et al.; Kenya Aflatoxicosis Investigation Group (2005). Aflatoxin contamination of commercial maize products during an outbreak of acute aflatoxicosis in eastern and central Kenya. *Environ Health Perspect.* 113(12):1763–7. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.7998> PMID:16330360
- Li R, Kang M, Moreno O, Pollak L (2002). Field resistance to *Aspergillus flavus* from exotic maize (*Zea mays* L.) germplasm. *Plant Genet Resour Newsl.* 130:11–5. Available from: http://www.bioversityinternational.org/fileadmin/PGR/article-issue_130-art_53-lang_en.html.
- Liang X, Luo M, Guo B (2006). Resistance mechanisms to *Aspergillus flavus* infection and aflatoxin contamination in peanut (*Arachis hypogaea*). *Plant Pathol J.* 5(1):115–24. Available from: http://eprints.icrisat.ac.in/7393/1/PPJ_5_1_115-124_2006.pdf.
- Lindenmayer GW, Stoltzfus RJ, Prendergast AJ (2014). Interactions between zinc deficiency and environmental enteropathy in developing countries. *Adv Nutr.* 5(1):1–6. <http://dx.doi.org/10.3945/an.113.004838> PMID:24425714
- Liu Y, Wu F (2010). Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment. *Environ Health Perspect.* 118(6):818–24. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.0901388> PMID:20172840
- Lovo S, Veronesi M (2014). Crop diversification and child health: empirical evidence from Tanzania. European Association of Agricultural Economists International Congress, 26–29 August 2014, Ljubljana, Slovenia; No. 182735. Available from: <http://econpapers.repec.org/paper/agseaae14/182735.htm>.
- Lunn PG (2000). The impact of infection and nutrition on gut function and growth in childhood. *Proc Nutr Soc.* 59(1):147–54. <http://dx.doi.org/10.1017/S0029665100000173> PMID:10828184
- Lunn RM, Zhang YJ, Wang LY, Chen CJ, Lee PH, Lee CS, et al. (1997). p53 mutations, chronic hepatitis B virus infection, and aflatoxin exposure in hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer Res.* 57(16):3471–7. PMID:9270015
- Luo H, Tang L, Tang M, Billam M, Huang T, Yu J, et al. (2006). Phase IIa chemoprevention trial of green tea polyphenols in high-risk individuals of liver cancer: modulation of urinary excretion of green tea polyphenols and 8-hydroxydeoxyguanosine. *Carcinogenesis.* 27(2):262–8. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bqj147> PMID:15930028
- Lye MS, Ghazali AA, Mohan J, Alwin N, Nair RC (1995). An outbreak of acute hepatic encephalopathy due to severe aflatoxicosis in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg.* 53(1):68–72. PMID:7625536
- Ma Y, Kong Q, Hua H, Luo T, Jiang Y (2012). Aflatoxin B1 up-regulates insulin receptor substrate 2 and stimulates hepatoma cell migration. *PLoS One.* 7(10):e47961. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0047961> PMID:23112878
- Magoha H, Kimanya M, De Meulenaer B, Roberfroid D, Lachat C, Kolsteren P (2014). Association between aflatoxin M₁ exposure through breast milk and growth impairment in infants from Northern Tanzania. *World Mycotoxin J.* 7(3):277–84. <http://dx.doi.org/10.3920/WMJ2014.1705>
- Mahdavi R, Nikniaz L, Arefhosseini SR, Vahed Jabbari M (2010). Determination of aflatoxin M₁ in breast milk samples in Tabriz-Iran. *Matern Child Health J.* 14(1):141–5. <http://dx.doi.org/10.1007/s10995-008-0439-9> PMID:19093194
- Malone BM, Richard JL, Romer T, Johansson AJ, Whitaker TB (1998). Fumonisin reduction in corn by cleaning during storage discharge. In: O'Brian L, Blakeney AB, Ross AS, Wrigley CW, editors. Proceedings of the 48th Australian Cereal Chemistry Conference, Cairns, Australia; pp. 372–9. Available from: <http://www.bae.ncsu.edu/usda/www/x1pub/paper76.pdf>.
- Marasas WF, Riley RT, Hendricks KA, Stevens VL, Sadler TW, Gelineau-van Waes J, et al. (2004). Fumonisin disrupt sphingolipid metabolism, folate transport, and neural tube development in embryo culture and in vivo: a potential risk factor for human neural tube defects among populations consuming fumonisin-contaminated maize. *J Nutr.* 134(4):711–6. PMID:15051815
- Marin DE, Taranu I, Pascale F, Lionide A, Burlacu R, Bailly JD, et al. (2006). Sex-related differences in the immune response of weanling piglets exposed to low doses of fumonisin extract. *Br J Nutr.* 95(6):1185–92. <http://dx.doi.org/10.1079/BJN20061773> PMID:16768843
- Marín S, Magan N, Ramos AJ, Sanchis V (2004). Fumonisin-producing strains of *Fusarium*: a review of their ecophysiology. *J Food Prot.* 67(8):1792–805. PMID:15330553
- Martin JL, Lin MZ, McGowan EM, Baxter RC (2009). Potentiation of growth factor signalling by insulin-like growth factor-binding protein-3 in breast epithelial cells requires sphingosine kinase activity. *J Biol Chem.* 284(38):25542–52. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M109.007120>
- Mayfield K, Betrán FJ, Isakeit T, Odvody G, Murray SC, Rooney WL, et al. (2012). Registration of maize germplasm lines Tx736, Tx739, and Tx740 for reducing preharvest aflatoxin accumulation. *J. Plant Reg.* 6(1):88–94. <http://dx.doi.org/10.3198/jpr2010.12.0675crg>
- Mboya RM, Kolanisi U (2014). Subsistence farmers' mycotoxin contamination awareness in the SADC region: implications for Millennium Development Goal 1, 4 and 6. *J Hum Ecol.* 46(1):21–31. Available from: [http://www.krepublishers.com/02-Journals/JHE/JHE-46-0-000-14-Web/JHE-46-1-000-14-Abst-PDF/JHE-46-1-021-14-2592-Mboya-R/JHE-46-1-021-14-2592-Mboya-R-Tx\[3\].pmd.pdf](http://www.krepublishers.com/02-Journals/JHE/JHE-46-0-000-14-Web/JHE-46-1-000-14-Abst-PDF/JHE-46-1-021-14-2592-Mboya-R/JHE-46-1-021-14-2592-Mboya-R-Tx[3].pmd.pdf).
- Mehl HL, Jaime R, Callicott KA, Probst C, Garber NP, Ortega-Beltran A, et al. (2012). *Aspergillus flavus* diversity on crops and in the environment can be exploited to reduce aflatoxin exposure and improve health. *Ann N Y Acad Sci.* 1273(1):7–17. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06800.x> PMID:23230832
- Meissonnier GM, Marin DE, Galtier P, Bertin G, Taranu I, Oswald IP (2006). Modulation of the immune response by a group of fungal food contaminants, the aflatoxins. In: Mengheri E, Roselli M, Britti MS, Finamore A, editors. Nutrition and immunity. Trivandrum, India: Research Signpost; pp. 147–66.
- Meissonnier GM, Pinton P, Laffitte J, Cossalter AM, Gong YY, Wild CP, et al. (2008). Immunotoxicity of aflatoxin B1: impairment of the cell-mediated response to vaccine antigen and modulation of cytokine expression. *Toxicol Appl Pharmacol.* 231(2):142–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2008.04.004> PMID:18501398
- Méndez-Albore JA, Arámbula-Villa G, Loarca-Piña MG, González-Hernández J, Castañón-Tostado E, Moreno-Martínez E (2004). Aflatoxins' fate during the nixtamalization of contaminated maize by two tortilla-making processes. *J Stored Prod Res.* 40(1):87–94. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X\(02\)00080-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X(02)00080-2)
- Menkir A, Brown RL, Bandyopadhyay R, Chen ZY, Cleveland TE (2006). A USA-Africa collaborative strategy for identifying, characterizing, and developing maize germplasm with resistance to aflatoxin contamination. *Mycopathologia.* 162(3):225–32. <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-006-0056-3> PMID:16944289

- Menkir A, Brown RL, Bandyopadhyay R, Cleveland TE (2008). Registration of six tropical maize germplasm lines with resistance to aflatoxin contamination. *J Plant Reg.* 2(3):246–50. <http://dx.doi.org/10.3198/jpr2008.01.0028crg>
- Meredith FI, Torres OR, Saenz de Tejada S, Riley RT, Merrill AH Jr (1999). Fumonisin B₁ and hydrolyzed fumonisin B₁ (AP₁) in tortillas and nixtamalized corn (*Zea mays* L.) from two different geographic locations in Guatemala. *J Food Prot.* 62(10):1218–22. PMID:10528731
- Mesterházy Á, Lemmens M, Reid LM (2012). Breeding for resistance to ear rots caused by *Fusarium* spp. in maize – a review. *Plant Breed.* 131(1):1–19. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0523.2011.01936.x>
- Miller JD (2001). Factors that affect the occurrence of fumonisin. *Environ Health Perspect.* 109 Suppl 2:321–4. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.011109s2321> PMID:11359702
- Miller JD, Schaafsma AW, Bhatnagar D, Bondy G, Carbone I, Harris LJ, et al. (2014). Mycotoxins that affect the North American agri-food sector: state of the art and directions for the future. *World Mycotoxin J.* 7(1):63–82. <http://dx.doi.org/10.3920/WMJ2013.1624>
- Miracle MP (1966). Maize in tropical Africa. Madison (WI): University of Wisconsin Press.
- Mitchell NJ, Kumi J, Aleser M, Elmore SE, Rychlik KA, Zychowski KE, et al. (2014). Short-term safety and efficacy of calcium montmorillonite clay (UPSN) in children. *Am J Trop Med Hyg.* 91(4):777–85. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.14-0093> PMID:25135766
- Mitchell NJ, Kumi J, Johnson NM, Dotse E, Marroquin-Cardona A, Wang JS, et al. (2013). Reduction in the urinary aflatoxin M₁ biomarker as an early indicator of the efficacy of dietary interventions to reduce exposure to aflatoxins. *Biomarkers.* 18(5):391–8. <http://dx.doi.org/10.3109/1354750X.2013.798031> PMID:23697800
- Moreno OJ, Kang MS (1999). Aflatoxins in maize: the problem and genetic solutions. *Plant Breed.* 118(1):1–16. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1439-0523.1999.118001001.x>
- Moyers SB, Kumar NB (2004). Green tea polyphenols and cancer chemoprevention: multiple mechanisms and endpoints for phase II trials. *Nutr Rev.* 62(5):204–11. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.2004.tb00041.x> PMID:15212320
- Munkvold GP (2003). Cultural and genetic approaches to managing mycotoxins in maize. *Annu Rev Phytopathol.* 41(1):99–116. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.phyto.41.052002.095510> PMID:12730397
- Mutegi C, Wagacha J, Christie M, Kimani J, Karanja L (2013). Effect of storage conditions on quality and aflatoxin contamination of peanuts (*Arachis hypogaea* L.). *Int J AgriSci.* 3:746–58. Available from: <http://oar.icrisat.org/7288/>.
- Narrod C (2013). Reducing aflatoxins in Africa's crops: experiences from the Aflacontrol Project. 2020 Focus 20, Brief 10. Washington (DC): International Food Policy Research Institute (IFPRI). Available from: <http://ebrary.ifpri.org/cdm/ref/collection/p15738coll2/id/127880>.
- Navarro H, Navarro S, Finkelman S (2012). Hermetic and modified atmosphere storage of shelled peanuts to prevent free fatty acid and aflatoxin formation. *Integrated Protection of Stored Products IOBC-WPRS Bull.* 81:183–92.
- Ngindu A, Johnson BK, Kenya PR, Ngira JA, Ocheng DM, Nandwa H, et al. (1982). Outbreak of acute hepatitis caused by aflatoxin poisoning in Kenya. *Lancet.* 1(8285):1346–8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)92411-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(82)92411-4) PMID:6123648
- Njumbe Ediage E, Diana Di Mavungu J, Song S, Sioen I, De Saeger S (2013). Multimycotoxin analysis in urines to assess infant exposure: a case study in Cameroon. *Environ Int.* 57–58:50–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2013.04.002> PMID:23669720
- Ogunkoya AK, Eng M, Ukoba KO, Olunlade BA (2011). Development of a low cost solar dryer. *Pacific J Sci Technol.* 12:98–101. Available from: http://www.akamaiuniversity.us/PJST12_1_98.pdf.
- Ogunlela YI, Mukhtar AA (2009). Gender issues in agriculture and rural development in Nigeria: the role of women. *Hum Soc Sci J.* 4(1):19–30. Available from: <http://idosi.org/hssj/hssj4%281%2909/3.pdf>.
- Okoth SA, Ohingo M (2004). Dietary aflatoxin exposure and impaired growth in young children from Kisumu District, Kenya: cross sectional study. *Afr J Health Sci.* 11(1–2):43–54. PMID:17298116
- Olarte RA, Horn BW, Dorner JW, Monacell JT, Singh R, Stone EA, et al. (2012). Effect of sexual recombination on population diversity in aflatoxin production by *Aspergillus flavus* and evidence for cryptic heterokaryosis. *Mol Ecol.* 21(6):1453–76. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-294X.2011.05398.x> PMID:22212063
- OMS-UNICEF (2009). Normes de croissance OMS et identification de la malnutrition aiguë sévère chez l'enfant. Déclaration commune de l'Organisation mondiale de la Santé et du Fonds des Nations Unies pour l'Enfance. Genève, Suisse : Organisation mondiale de la Santé. Disponible à partir de : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44130/1/9789242598162_fre.pdf
- Ostry V, Ovesna J, Skarkova J, Pouchova V, Ruprich J (2010). A review on comparative data concerning *Fusarium* mycotoxins in Bt maize and non-Bt isogenic maize. *Mycotoxin Res.* 26(3):141–5. <http://dx.doi.org/10.1007/s12550-010-0056-5> PMID:23605378
- Oswald IP, Desautels C, Laffitte J, Fournout S, Peres SY, Odín M, et al. (2003). Mycotoxin fumonisin B₁ increases intestinal colonization by pathogenic *Escherichia coli* in pigs. *Appl Environ Microbiol.* 69(10):5870–4. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.69.10.5870-5874.2003> PMID:14532038
- Ozturk M (1991). p53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. *Lancet.* 338(8779):1356–9. [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92236-U](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)92236-U) PMID:1682737
- Pacin AM, Resnik SL (2012). Reduction of mycotoxin contamination by segregation with sieves prior to maize milling. In: McElhatton A, do Amaral Sobral PJ, editors. Novel technologies in food science: their impact on products, consumer trends and the environment. New York: Springer; pp. 219–34.
- Pappu R, Schwab SR, Cornelissen I, Pereira JP, Regard JB, Xu Y, et al. (2007). Promotion of lymphocyte egress into blood and lymph by distinct sources of sphingosine-1-phosphate. *Science.* 316(5822):295–8. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1139221>
- Park JW, Park WJ, Futerman AH (2014). Ceramide synthases as potential targets for therapeutic intervention in human diseases. *Biochim Biophys Acta.* 1841(5):671–81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbali.2013.08.019>
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2005). Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 55(2):74–108. <http://dx.doi.org/10.3322/canjclin.55.2.74> PMID:15761078
- Peers FG, Gilman GA, Linsell CA (1976). Dietary aflatoxins and human liver cancer. A study in Swaziland. *Int J Cancer.* 17(2):167–76. PMID:1248903
- Phillips TD, Afriyie-Gyawu E, Williams J, Huebner H, Ankrah NA, Ofori-Adjei D, et al. (2008). Reducing human exposure to aflatoxin through the use of clay: a review. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 25(2):134–45. <http://dx.doi.org/10.1080/02652030701567467> PMID:18286403
- Pitt JI, Taniwaki MH, Cole MB (2013). Mycotoxin production in major crops as influenced by growing, harvesting, storage and processing, with emphasis on the achievement of Food Safety Objectives. *Food Contr.* 32(1):205–15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.11.023>
- Pizzolitto RP, Bueno DJ, Armando MR, Cavaglieri L, Dalcerio AM, Salvano MA (2011). Binding of aflatoxin B₁ to lactic acid bacteria and *Saccharomyces cerevisiae* in vitro: a useful model to determine the most efficient microorganism. In: Guevara-Gonzalez RG, editor. Aflatoxins – biochemistry and molecular biology. Rijeka, Croatia: InTech; pp. 323–46. <http://dx.doi.org/10.5772/23717>
- Pray CE, Rheeder JP, Gouse M, Volkwyn Y, van der Westhuizen L, Shephard GS (2013). Bt maize and fumonisin reduction in South Africa: potential health impacts. In: Falck-Zepeda JB, Gruère GP, Sithole-Niang I, editors. Genetically modified crops in Africa: economic and policy lessons from countries south of the Sahara. Washington (DC): International Food Policy Research Institute (IFPRI); pp. 43–59. Available from: <http://ebrary.ifpri.org/cdm/ref/collection/p15738coll2/id/127819>.

- Prendergast AJ, Rukobo S, Chasekwa B, Mutasa K, Ntozini R, Mbuya MN, et al. (2014). Stunting is characterized by chronic inflammation in Zimbabwean infants. *PLoS One*. 9(2):e86928. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0086928> PMID:24558364
- Presello DA, Pereyra AO, Iglesias J, Fauguel CM, Sampietro DA, Eyherabide GH (2011). Responses to selection of *S_s* inbreds for broad-based resistance to ear rots and grain mycotoxin contamination caused by *Fusarium* spp. in maize. *Euphytica*. 178(1):23–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10681-010-0255-3>
- Probst C, Bandyopadhyay R, Cotty PJ (2014). Diversity of aflatoxin-producing fungi and their impact on food safety in sub-Saharan Africa. *Int J Food Microbiol*. 174:113–22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2013.12.010> PMID:24480188
- Probst C, Njapau H, Cotty PJ (2007). Outbreak of an acute aflatoxicosis in Kenya in 2004: identification of the causal agent. *Appl Environ Microbiol*. 73(8):2762–4. <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.02370-06> PMID:17308181
- Qian G, Tang L, Guo X, Wang F, Massey ME, Su J, et al. (2014). Aflatoxin B₁ modulates the expression of phenotypic markers and cytokines by splenic lymphocytes of male F344 rats. *J Appl Toxicol*. 34(3):241–9. <http://dx.doi.org/10.1002/jat.2866> PMID:23508487
- Qian GS, Ross RK, Yu MC, Yuan JM, Gao YT, Henderson BE, et al. (1994). A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 3(1):3–10. PMID:8118382
- Qin G, Gopalan-Kriczky P, Su J, Ning Y, Lotlikar PD (1997). Inhibition of aflatoxin B₁-induced initiation of hepatocarcinogenesis in the rat by green tea. *Cancer Lett*. 112(2):149–54. [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3835\(96\)04568-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-3835(96)04568-5) PMID:9066721
- Reardon T, Codron J-M, Busch L, Bingen J, Harris C (1999). Global change in agrifood grades and standards: agribusiness strategic responses in developing countries. *Int Food Agribus Manage Rev*. 2(3–4):421–35. [http://dx.doi.org/10.1016/S1096-7508\(01\)00035-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1096-7508(01)00035-0)
- Riley RT, Showker JL, Lee CM, Zipperer CE, Mitchell TR, Voss KA, et al. (2015). A blood spot method for detecting fumonisin-induced changes in putative sphingolipid biomarkers in LM/Bc mice and humans. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 32:1–16. <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2015.1027746>
- Riley RT, Torres O, Showker JL, Zitomer NC, Matute J, Voss KA, et al. (2012). The kinetics of urinary fumonisin B₁ excretion in humans consuming maize-based diets. *Mol Nutr Food Res*. 56(9):1445–55. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201200166> PMID:22815244
- Riley RT, Voss KA (2006). Differential sensitivity of rat kidney and liver to fumonisin toxicity: organ-specific differences in toxin accumulation and sphingoid base metabolism. *Toxicol Sci*. 92(1):335–45. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfj198>
- Riley RT, Voss KA, Speer M, Stevens VL, Gelineau-van Waes J (2006). Fumonisin inhibition of ceramide synthase: a possible risk factor for human neural tube defects. In: Hirabayashi Y, Igarashi Y, Merrill AH Jr, editors. *Sphingolipid biology*. Tokyo: Springer; pp. 345–61.
- Robertson LA, Kleinschmidt CE, White DG, Payne GA, Maragos CM, Holland JB (2006). Heritabilities and correlations of *Fusarium* ear rot resistance and fumonisin contamination resistance in two maize populations. *Crop Sci*. 46(1):353–61. <http://dx.doi.org/10.2135/cropsci2005.0139>
- Robinson A, Johnson NM, Strey A, Taylor JF, Marroquin-Cardona A, Mitchell NJ, et al. (2012). Calcium montmorillonite clay reduces urinary biomarkers of fumonisin B₁ exposure in rats and humans. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 29(5):809–18. <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2011.651628> PMID:22324939
- Roda E, Coccini T, Acerbi D, Castoldi AF, Manzo L (2010). Comparative *in vitro* and *ex vivo* myelotoxicity of aflatoxins B₁ and M₁ on haematopoietic progenitors (BFU-E, CFU-E, and CFU-GM): species-related susceptibility. *Toxicol In Vitro*. 24(1):217–23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2009.09.005> PMID:19747537
- Rodrigues I, Handl J, Binder EM (2011). Mycotoxin occurrence in commodities, feeds and feed ingredients sourced in the Middle East and Africa. *Food Addit Contam Part B Surveill*. 4(3):168–79. <http://dx.doi.org/10.1080/19393210.2011.589034> PMID:24786003
- Ross RK, Yuan JM, Yu MC, Wogan GN, Qian GS, Tu JT, et al. (1992). Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 339(8799):943–6. [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91528-G](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(92)91528-G) PMID:1348796
- Rychetnik L, Frommer M, Hawe P, Shiell A (2002). Criteria for evaluating evidence on public health interventions. *J Epidemiol Community Health*. 56(2):119–27. <http://dx.doi.org/10.1136/jech.56.2.119> PMID:11812811
- Sadeghi N, Oveisi MR, Jannat B, Hajimahmoodi M, Bonyani H, Jannat F (2009). Incidence of aflatoxin M₁ in human breast milk in Tehran, Iran. *Food Contr*. 20(1):75–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodcont.2008.02.005>
- Sadler TW, Merrill AH, Stevens VL, Sullards MC, Wang E, Wang P (2002). Prevention of fumonisin B₁-induced neural tube defects by folic acid. *Teratology*. 66(4):169–76. <http://dx.doi.org/10.1002/tera.10089>
- Santiago R, Cao A, Malvar RA, Reid LM, Butrón A (2013). Assessment of corn resistance to fumonisin accumulation in a broad collection of inbred lines. *Field Crops Res*. 149:193–202. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fcr.2013.04.011>
- Schatzmayr G, Streit E (2013). Global occurrence of mycotoxins in the food and feed chain: facts and figures. *World Mycotoxin J*. 6(3):213–22. <http://dx.doi.org/10.3920/WMJ2013.1572>
- Schleicher RL, McCoy LF, Powers CD, Sternberg MR, Pfeiffer CM (2013). Serum concentrations of an aflatoxin-albumin adduct in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2000. *Clin Chim Acta*. 423:46–50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2013.04.011> PMID:23611894
- Schulten GGM (1982). Post-harvest losses in tropical Africa and their prevention. *Food Nutr Bull*. 4(2):1–24.
- Shank RC, Bourgeois CH, Keschamras N, Chandavimol P (1971). Aflatoxins in autopsy specimens from Thai children with an acute disease of unknown aetiology. *Food Cosmet Toxicol*. 9(4):501–7. [http://dx.doi.org/10.1016/0015-6264\(71\)90080-0](http://dx.doi.org/10.1016/0015-6264(71)90080-0) PMID:5157307
- Sharma A, Chen CR, Vu Lan N (2009). Solar-energy drying systems: a review. *Renew Sustain Energy Rev*. 13(6–7):1185–210. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rser.2008.08.015>
- Shephard GS (2003). Aflatoxin and food safety: recent African perspectives. *Toxin Rev*. 22(2–3):267–86. <http://dx.doi.org/10.1081/txr-120024094>
- Shephard GS (2004). Mycotoxins worldwide: current issues in Africa. In: Barug D, van Egmond HP, Lopez-Garcia R, van Osenbruggen WA, Visconti A, editors. *Meeting the mycotoxin menace*. Wageningen, Netherlands: Wageningen Academic Publishers; pp. 81–8.
- Shephard GS, Burger HM, Gambacorta L, Gong YY, Kraska R, Rheeder JP, et al. (2013). Multiple mycotoxin exposure determined by urinary biomarkers in rural subsistence farmers in the former Transkei, South Africa. *Food Chem Toxicol*. 62:217–25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2013.08.040> PMID:23985452
- Shephard GS, Van Der Westhuizen L, Sewram V (2007). Biomarkers of exposure to fumonisin mycotoxins: a review. *Food Addit Contam*. 24(10):1196–201. <http://dx.doi.org/10.1080/02652030701513818> PMID:17886192
- Shirima CP, Kimanya ME, Kinabo JL, Routledge MN, Srey C, Wild CP, et al. (2013). Dietary exposure to aflatoxin and fumonisin among Tanzanian children as determined using biomarkers of exposure. *Mol Nutr Food Res*. 57(10):1874–81. PMID:23776058
- Shirima CP, Kimanya ME, Routledge MN, Srey C, Kinabo JL, Humpf HU, et al. (2015). A prospective study of growth and biomarkers of exposure to aflatoxin and fumonisin during early childhood in Tanzania. *Environ Health Perspect*. 123(2):173–8. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1408097> PMID:25325363

- Shouman BO, El Morsi D, Shabaan S, Abdel-Hamid AH, Mehrim A (2012). Aflatoxin B1 level in relation to child's feeding and growth. *Indian J Pediatr.* 79(1):56–61. <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-011-0493-y> PMID:21643863
- Shuaib FM, Jolly PE, Ehiri JE, Ellis WO, Yatich NJ, Funkhouser E, et al. (2012). Socio-demographic determinants of aflatoxin B₁-lysine adduct levels among pregnant women in Kumasi, Ghana. *Ghana Med J.* 46(4):179–88. PMID:23661836
- Shuaib FM, Jolly PE, Ehiri JE, Yatich N, Jiang Y, Funkhouser E, et al. (2010). Association between birth outcomes and aflatoxin B₁ biomarker blood levels in pregnant women in Kumasi, Ghana. *Trop Med Int Health.* 15(2):160–7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3156.2009.02435.x> PMID:20003033
- Shupe T, Sell S (2004). Low hepatic glutathione S-transferase and increased hepatic DNA adduction contribute to increased tumorigenicity of aflatoxin B₁ in newborn and partially hepatectomized mice. *Toxicol Lett.* 148(1–2):1–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2003.11.008>
- Sidransky D, Hollstein M (1996). Clinical implications of the p53 gene. *Annu Rev Med.* 47(1):285–301. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.med.47.1.285> PMID:8712782
- Small IM, Flett BC, Marasas WFO, McLeod A, Stander MA, Viljoen A (2011). Resistance in maize inbred lines to *Fusarium verticillioides* and fumonisin accumulation in South Africa. *Plant Dis.* 96(6):881–8. <http://dx.doi.org/10.1094/PDIS-08-11-0695>
- Smith LE, Stoltzfus RJ, Prendergast A (2012). Food chain mycotoxin exposure, gut health, and impaired growth: a conceptual framework. *Adv Nutr.* 3(4):526–31. <http://dx.doi.org/10.3945/an.112.002188> PMID:22797988
- Sobowale AA, Cardwell KF, Odebode AC, Bandyopadhyay R, Jonathan SG (2007). Persistence of *Trichoderma* species within maize stem against *Fusarium verticillioides*. *Arch Phytopathol Plant Protect.* 40(3):215–31. <http://dx.doi.org/10.1080/03235400500424596>
- Solfrizzo M, Gambacorta L, Lattanzio VM, Powers S, Visconti A (2011). Simultaneous LC-MS/MS determination of aflatoxin M₁, ochratoxin A, deoxynivalenol, de-epoxydeoxynivalenol, α and β -zearalenols and fumonisin B₁ in urine as a multi-biomarker method to assess exposure to mycotoxins. *Anal Bioanal Chem.* 401(9):2831–41. <http://dx.doi.org/10.1007/s00216-011-5354-z> PMID:21892639
- Spears D (2013). How much international variation in child height can sanitation explain? Policy Research Working Paper No. WPS6351. Washington (DC): The World Bank. Available from: <http://documents.worldbank.org/curated/en/2013/01/17211398/much-international-variation-child-height-can-sanitation-explain>.
- Strosnider H, Azziz-Baumgartner E, Banziger M, Bhat RV, Breiman R, Brune MN, et al. (2006). Workgroup report: public health strategies for reducing aflatoxin exposure in developing countries. *Environ Health Perspect.* 114(12):1898–903. PMID:17185282
- Stroud JS (2006). The effect of feed additives on aflatoxin in milk of dairy cows fed aflatoxin-contaminated diets [dissertation]. Raleigh (NC): North Carolina State University.
- Sun Z, Lu P, Gail MH, Pee D, Zhang Q, Ming L, et al. (1999). Increased risk of hepatocellular carcinoma in male hepatitis B surface antigen carriers with chronic hepatitis who have detectable urinary aflatoxin metabolite M1. *Hepatology.* 30(2):379–83. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.510300204> PMID:10421643
- Talalay P, Fahey JW (2001). Phytochemicals from cruciferous plants protect against cancer by modulating carcinogen metabolism. *J Nutr.* 131(11 Suppl):3027S–33S. PMID:11694642
- Tang L, Tang M, Xu L, Luo H, Huang T, Yu J, et al. (2008). Modulation of aflatoxin biomarkers in human blood and urine by green tea polyphenols intervention. *Carcinogenesis.* 29(2):411–7. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgn008> PMID:18192689
- Taranu I, Marin DE, Bouhet S, Pascale F, Bailly JD, Miller JD, et al. (2005). Mycotoxin fumonisin B₁ alters the cytokine profile and decreases the vaccinal antibody titer in pigs. *Toxicol Sci.* 84(2):301–7. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfi086> PMID:15659571
- Torres O, Matute J, Gelineau-van Waes J, Maddox JR, Gregory SG, Ashley-Koch AE, et al. (2014). Urinary fumonisin B₁ and estimated fumonisin intake in women from high- and low-exposure communities in Guatemala. *Mol Nutr Food Res.* 58(5):973–83. <http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201300481> PMID:24375966
- Torres O, Matute J, Gelineau-van Waes J, Maddox JR, Gregory SG, Ashley-Koch AE, et al. (2015). Human health implications from co-exposure to aflatoxins and fumonisins in maize-based foods in Latin America: Guatemala as a case study. *World Mycotoxin J.* 8(2):143–59. <http://dx.doi.org/10.3920/WMJ2014.1736>
- Turner JR (2009). Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 9(11):799–809. <http://dx.doi.org/10.1038/nri2653> PMID:19855405
- Turner PC (2013). The molecular epidemiology of chronic aflatoxin driven impaired child growth. *Scientifica (Cairo).* 2013:152879. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/152879> PMID:24455429
- Turner PC, Collinson AC, Cheung YB, Gong Y, Hall AJ, Prentice AM, et al. (2007). Aflatoxin exposure *in utero* causes growth faltering in Gambian infants. *Int J Epidemiol.* 36(5):1119–25. <http://dx.doi.org/10.1093/ije/dym122> PMID:17576701
- Turner PC, Flannery B, Isitt C, Ali M, Pestka J (2012). The role of biomarkers in evaluating human health concerns from fungal contaminants in food. *Nutr Res Rev.* 25(1):162–79. <http://dx.doi.org/10.1017/S095442241200008X> PMID:22651937
- Turner PC, Moore SE, Hall AJ, Prentice AM, Wild CP (2003). Modification of immune function through exposure to dietary aflatoxin in Gambian children. *Environ Health Perspect.* 111(2):217–20. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.5753> PMID:12573908
- Turner PC, Sylla A, Gong YY, Diallo MS, Sutcliffe AE, Hall AJ, et al. (2005). Reduction in exposure to carcinogenic aflatoxins by postharvest intervention measures in west Africa: a community-based intervention study. *Lancet.* 365(9475):1950–6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66661-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66661-5) PMID:15936422
- Udoh JM, Cardwell KF, Ikotun T (2000). Storage structures and aflatoxin content of maize in five agroecological zones of Nigeria. *J Stored Prod Res.* 36(2):187–201. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X\(99\)00042-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-474X(99)00042-9)
- UNICEF-OMS-Banque mondiale (2012). Levels and trends in child malnutrition. UNICEF-WHO-The World Bank joint child malnutrition estimates. Disponible à partir de : http://www.who.int/nutgrowthdb/jme_unicef_who_wb.pdf.
- van der Westhuizen L, Shephard GS, Burger HM, Rheeder JP, Gelderblom WC, Wild CP, et al. (2011). Fumonisin B₁ as a urinary biomarker of exposure in a maize intervention study among South African subsistence farmers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 20(3):483–9. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-1002> PMID:21266524
- van der Westhuizen L, Shephard GS, Rheeder JP, Burger HM, Gelderblom WCA, Wild CP, et al. (2010). Simple intervention method to reduce fumonisin exposure in a subsistence maize-farming community in South Africa. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 27(11):1582–8. <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2010.508050> PMID:20835935
- Van Rensburg SJ, Cook-Mozaffari P, Van Schalkwyk DJ, Van der Watt JJ, Vincent TJ, Purchase IF (1985). Hepatocellular carcinoma and dietary aflatoxin in Mozambique and Transkei. *Br J Cancer.* 51(5):713–26. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.1985.107> PMID:2986667
- Victoria CG, Adair L, Fall C, Hallal PC, Martorell R, Richter L, et al.; Maternal and Child Undernutrition Study Group (2008). Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet.* 371(9609):340–57. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61692-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61692-4) PMID:18206223
- Victoria CG, de Onis M, Hallal PC, Blössner M, Shrimpton R (2010). Worldwide timing of growth faltering: revisiting implications for interventions. *Pediatrics.* 125(3):e473–80. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-1519> PMID:20156903

- Voss KA, Poling SM, Meredith FI, Bacon CW, Saunders DS (2001). Fate of fumonisins during the production of fried tortilla chips. *J Agric Food Chem.* 49(6):3120–6. <http://dx.doi.org/10.1021/jf001165u> PMID:11410018
- Waliyar F, Osiru M, Sudini HK, Njoroge S (2013). Reducing aflatoxins in groundnuts through integrated management and biocontrol. 2020 Focus 20, Brief 18. Washington (DC): International Food Policy Research Institute (IFPRI). Available from: http://www.ifpri.org/sites/default/files/publications/focus20_18.pdf.
- Wang JS, Shen X, He X, Zhu YR, Zhang BC, Wang JB, et al. (1999). Protective alterations in phase 1 and 2 metabolism of aflatoxin B₁ by oltipraz in residents of Qidong, People's Republic of China. *J Natl Cancer Inst.* 91(4):347–54. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/91.4.347> PMID:10050868
- Wang LY, Hatch M, Chen CJ, Levin B, You SL, Lu SN, et al. (1996). Aflatoxin exposure and risk of hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Int J Cancer.* 67(5):620–5. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19960904\)67:5<620::AID-IJC5>3.0.CO;2-W](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19960904)67:5<620::AID-IJC5>3.0.CO;2-W) PMID:8782648
- Warburton ML, Williams WP (2014). Aflatoxin resistance in maize: what have we learned lately? *Adv Bot.* 2014:352831. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/352831>
- Warburton ML, Williams WP, Windham GL, Murray SC, Xu W, Hawkins LK, et al. (2013). Phenotypic and genetic characterization of a maize association mapping panel developed for the identification of new sources of resistance to *Aspergillus flavus* and aflatoxin accumulation. *Crop Sci.* 53(6):2374–83. <http://dx.doi.org/10.2135/cropsci2012.10.0616>
- Warth B, Sulyok M, Fruhmann P, Mikula H, Berthiller F, Schuhmacher R, et al. (2012). Development and validation of a rapid multi-biomarker liquid chromatography/tandem mass spectrometry method to assess human exposure to mycotoxins. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 26(13):1533–40. <http://dx.doi.org/10.1002/rcm.6255> PMID:22638970
- Wattanaraporn R, Woo LL, Belanger CL, Chang SC, Adams JE, Trudel LJ, et al. (2012). A single neonatal exposure to aflatoxin B₁ induces prolonged genetic damage in two loci of mouse liver. *Toxicol Sci.* 128(2):326–33. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfs151>
- Whitaker TB, Dörner JW, Lamb M, Andrew B (2005). The effect of sorting farmers' stock peanuts by size and color on partitioning aflatoxin into various shelled peanut grade sizes. *Peanut Sci.* 32(2):103–18. [http://dx.doi.org/10.3146/0095-3679\(2005\)32\[103:TEOSFS\]2.0.CO;2](http://dx.doi.org/10.3146/0095-3679(2005)32[103:TEOSFS]2.0.CO;2)
- Whitaker TB, Hagler WM Jr, Giesbrecht FG, Dörner JW, Dowell FE, Cole RJ (1998). Estimating aflatoxin in farmers' stock peanut lots by measuring aflatoxin in various peanut-grade components. *J AOAC Int.* 81(1):61–7. PMID:9477563
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group (2006). WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 450:76–85. PMID:16817681
- Wild CP, Gong YY (2010). Mycotoxins and human disease: a largely ignored global health issue. *Carcinogenesis.* 31(1):71–82. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgp264> PMID:19875698
- Wild CP, Hudson GJ, Sabbioni G, Chapot B, Hall AJ, Wogan GN, et al. (1992). Dietary intake of aflatoxins and the level of albumin-bound aflatoxin in peripheral blood in The Gambia, West Africa. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1(3):229–34. PMID:1339083
- Wild CP, Montesano R (2009). A model of interaction: aflatoxins and hepatitis viruses in liver cancer aetiology and prevention. *Cancer Lett.* 286(1):22–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canlet.2009.02.053>
- Wilde JJ, Petersen JR, Niswander L (2014). Genetic, epigenetic, and environmental contributions to neural tube closure. *Annu Rev Genet.* 48(1):583–611. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-genet-120213-092208>
- Williams WP, Windham GL (2012). Registration of Mp718 and Mp719 germplasm lines of maize. *J Plant Reg.* 6(2):200–2. <http://dx.doi.org/10.3198/jpr2011.09.0489crg>
- Wogan GN, Kensler TW, Groopman JD (2012). Present and future directions of translational research on aflatoxin and hepatocellular carcinoma. A review. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 29(2):249–57. <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2011.563370> PMID:21623489
- Wogan GN, Newberne PM (1967). Dose-response characteristics of aflatoxin B₁ carcinogenesis in the rat. *Cancer Res.* 27(12):2370–6. PMID:4295478
- Woo LL, Egner PA, Belanger CL, Wattanaraporn R, Trudel LJ, Croy RG, et al. (2011). Aflatoxin B₁-DNA adduct formation and mutagenicity in livers of neonatal male and female B6C3F1 mice. *Toxicol Sci.* 122(1):38–44. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfr087>
- Wu F, Stacy SL, Kensler TW (2013). Global risk assessment of aflatoxins in maize and peanuts: are regulatory standards adequately protective? *Toxicol Sci.* 135(1):251–9. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kft132> PMID:23761295
- Xu L, Cai Q, Tang L, Wang S, Hu X, Su J, et al. (2010). Evaluation of fumonisin biomarkers in a cross-sectional study with two high-risk populations in China. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 27(8):1161–9. <http://dx.doi.org/10.1080/19440049.2010.481638> PMID:20589550
- Yang CS, Lambert JD, Hou Z, Ju J, Lu G, Hao X (2006). Molecular targets for the cancer preventive activity of tea polyphenols. *Mol Carcinog.* 45(6):431–5. <http://dx.doi.org/10.1002/mc.20228> PMID:16652355
- Yeh FS, Shen KN (1986). Epidemiology and early diagnosis of primary liver cancer in China. *Adv Cancer Res.* 47:297–329. PMID:2430432
- Yeh FS, Yu MC, Mo CC, Luo S, Tong MJ, Henderson BE (1989). Hepatitis B virus, aflatoxins, and hepatocellular carcinoma in southern Guangxi, China. *Cancer Res.* 49(9):2506–9. PMID:2539905
- Yu MW, Lien JP, Chiu YH, Santella RM, Liaw YF, Chen CJ (1997). Effect of aflatoxin metabolism and DNA adduct formation on hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers in Taiwan. *J Hepatol.* 27(2):320–30. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(97\)80178-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(97)80178-X) PMID:9288607
- Zarba A, Wild CP, Hall AJ, Montesano R, Hudson GJ, Groopman JD (1992). Aflatoxin M₁ in human breast milk from The Gambia, West Africa, quantified by combined monoclonal antibody immunoaffinity chromatography and HPLC. *Carcinogenesis.* 13(5):891–4. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/13.5.891>
- Zila CT, Samayoa LF, Santiago R, Butrón A, Holland JB (2013). A genome-wide association study reveals genes associated with *Fusarium* ear rot resistance in a maize core diversity panel. *G3 (Bethesda).* 3(11):2095–104. <http://dx.doi.org/10.1534/g3.113.007328> PMID:24048647

Déclarations d'intérêts

Le Dr Ranajit Bandyopadhyay signale que son laboratoire de l'Institut international d'agriculture tropicale (*International Institute of Tropical Agriculture ; IITA*) a bénéficié d'une subvention de recherche de Nestlé et bénéficie actuellement de financements d'un certain nombre d'organisations du secteur public et d'organisations non gouvernementales sur des thèmes en lien avec le sujet de cette réunion.

Le Dr Martin Kimanya reconnaît qu'il reçoit des honoraires de consultant d'Abt Associates.

Le Dr Isabelle Oswald signale que son laboratoire de l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) a bénéficié d'une subvention de recherche de Biomin pour des thèmes en lien avec le sujet de la réunion.

Le Dr Timothy D. Phillips reconnaît recevoir des honoraires de consultant de la part de BASF ; le Dr Phillips déclare que son laboratoire à la *Texas A&M University* bénéficie de subventions de recherche de BASF pour des thèmes en lien avec le sujet de la réunion. Le Dr Phillips déclare détenir des droits de propriété intellectuelle sur un brevet appartenant à la *Texas A&M University*.



© Christopher P. Wild

ISBN 978-92-832-2513-3