



© C. WATER - VISUEL

# Mycotoxines en milieu de travail

## II. Exposition, risques, prévention

L'objectif de cette revue de la littérature est de présenter une information de base afin de faciliter la prise en compte des mycotoxines lors de l'évaluation des risques professionnels. Cet article fait suite à la première partie du dossier « Mycotoxines en milieu de travail » intitulée « I. Origines et propriétés toxiques des principales mycotoxines », parue dans le DMT n° 119 en septembre 2009 [1].

Les résultats d'études de métrologie des mycotoxines dans l'air et dans les poussières sédimentées réalisées dans différents lieux de travail donnent la possibilité d'apprécier le niveau d'exposition potentielle. Quelques rares études et des cas observés de problèmes de santé chez des personnes exposées en milieu industriel et agricole sont présentés. L'évaluation de l'exposition aux mycotoxines et les mesures de prévention en milieu de travail sont abordées.

### En résumé

Les mycotoxines (aflatoxines, ochratoxine A, trichothécènes...) sont des substances toxiques sécrétées par des moisissures dans certaines conditions environnementales.

Une exposition professionnelle a été rapportée dans les filières céréales, agroalimentaire (café, épices...), élevage, fabrication d'aliments pour animaux, compostage, certaines activités de laboratoire...

Les mycotoxines peuvent être retrouvées sur des matériaux de construction et dans l'air intérieur de certains bâtiments humides.

Les risques d'une exposition par voies respiratoire et cutanée ont été documentés par des études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal.

Peu de certitudes existent concernant les risques professionnels liés aux mycotoxines, mais certaines données incitent à prendre des mesures de prévention dès maintenant.

- Y a-t-il des niveaux d'exposition suffisants en milieu de travail pour entraîner d'éventuels effets sur la santé ? Y a-t-il des marqueurs d'exposition facilement exploitables ?

- Que sait-on des effets sur la santé des expositions professionnelles aux mycotoxines ?

Cet article rapporte et discute les principales données de la littérature répondant à ces questions avant d'esquisser les grandes lignes d'une première approche en prévention pour les activités professionnelles pouvant entraîner une exposition.

### Toxicité des mycotoxines par voies respiratoire et cutanée

Les risques liés à une exposition respiratoire et/ou cutanée aux mycotoxines ont été explorés à travers des études *in vitro* (cultures de cellules humaines ou animales) et *in vivo* sur des animaux. Si l'expérimentation animale ne peut se substituer aux études épidémiologiques chez l'homme, elle permet néanmoins de donner des indications générales sur les dangers que peuvent représenter les mycotoxines en milieu de travail.

#### AFLATOXINES

#### Exposition par voie respiratoire

Les cellules du système respiratoire humain sont également capables, comme les cellules hépatiques, de transformer l'aflatoxine B1 (AFB1) en différents métabolites,

G. BROCHARD,  
C. LE BÂCLE

Département  
Études et assistance  
médicales, INRS

### Introduction

Les propriétés toxiques des mycotoxines ont conduit à la mise en place d'un contrôle de leurs concentrations dans certaines denrées alimentaires destinées à l'alimentation des hommes et des animaux. Les atmosphères de travail sont parfois contaminées par des moisissures et/ou des mycotoxines. Dès lors, différentes questions sont posées en santé au travail :

- Les mycotoxines peuvent-elles pénétrer par voies pulmonaire et/ou cutanée, voies d'exposition habituelles en milieu de travail, qu'en est-il de leur biodisponibilité après pénétration par ces voies ?

inrs

Documents  
pour le Médecin  
du Travail  
N° 121  
1<sup>er</sup> trimestre 2010

dont sa forme active, l'AFB1-8-9-époxyde, principal responsable des effets mutagène et cancérogène de l'AFB1. Les études *in vitro* suggèrent que les cytochromes P450, responsables de l'activation de l'AFB1 dans le foie, jouent un rôle mineur dans l'activation de l'AFB1 dans le poumon chez l'homme. Dans le tissu pulmonaire humain, l'AFB1 serait activée majoritairement *via* la prostaglandine-H-synthétase et/ou la lipoxygénase, cette activité étant concentrée dans les macrophages alvéo-

lares. Une telle activation en combinaison avec la faible activité de conjugaison de la glutathion-S-transférase cytosolique contribue probablement à la sensibilité particulière des poumons humains à l'AFB1 [2 à 4].

Par ailleurs, l'AFB1 et l'AFB1-8-9-époxyde ont été trouvés tous les deux cytotoxiques pour les cellules épithéliales pulmonaires humaines *in vitro* [5].

Administrée aux rats par instillation intratrachéale, environ 2 % de la dose d'AFB1 se retrouvent liés à

TABLEAU I

**Aflatoxines : études de toxicité chez des animaux exposés par voie respiratoire.**

Espèce animale	Modalités d'exposition	Effets toxiques observés	Référence
Rats	0,3 mg d'aflatoxines B et G dans de l'huile d'arachide Instillation intratrachéale 2 fois par semaine pendant 30 semaines Témoins recevant de l'huile d'arachide seule	Cancers de la trachée, du foie, du pylore, adénome rénal	Dickens et al., 1966 [10]
Rats	300 mg de spores d' <i>A. fumigatus</i> avec 1 000 ou 5 000 ppm d'AFB1 adsorbée Aérosol 2 h/j, 5 j/semaine pendant 4 semaines Témoins exposés aux spores sans AFB1 et témoins non exposés	Lésions hépatiques (vacuolisation, nécrose des hépatocytes), adénome biliaire Lésions pulmonaires (infiltration lymphocytaire, abcès, œdème interstitiel, épaississement) plus sévères chez les rats exposés à 5 000 ppm d'AFB1	Richard et al., 1982 [11]
Rats	3,17 µg/l d'AFB1 dans de l'éthanol en aérosol nasal pendant 20, 60 ou 120 minutes (1 ml/min)  Rats exposés à 16,8 µg/kg d'AFB1 dans de l'éthanol en aérosol nasal d'1 heure (0,28 µg/kg/min)  50 ou 150 µg d'AFB1 dans une solution saline en instillation intratrachéale	Suppression de la phagocytose par les macrophages alvéolaires, relation dose-réponse  Effet persistant pendant environ 2 semaines  Suppression de la phagocytose et de la sécrétion du TNF-α par les macrophages alvéolaires Suppression de la phagocytose par les macrophages alvéolaires plus efficace après l'aérosol qu'après une instillation intratrachéale	Jakab et al., 1994 [12]
Souris	12,5, 37,5 ou 75 µg d'AFB1 dans une solution saline en instillation intratrachéale  75 µg d'AFB1 dans une solution saline en instillation intratrachéale  Témoins : animaux recevant le solvant seul	Suppression de la phagocytose par les macrophages alvéolaires et par les macrophages péritonéaux, relation dose-réponse  Suppression de la réponse primaire immunitaire splénique	
Souris	1 mg/ml d'aflatoxines B et G dans de l'eau Aérosol d'1 ml 2 fois par jour pendant 5 min, pendant 3 mois et ensuite 1 fois par jour pendant 9 mois Témoins appariés par l'âge	Augmentation significative du nombre des cas de leucémies lymphocytaires par rapport au groupe témoin (p < 0,01)	Louria et al., 1974 [13]
Souris	2,86, 6,59 et 10 µg/l d'AFB1 dans de l'éthanol Aérosol nasal pendant 90 min (10 l/min) Dose estimée inhalée : 5,1, 11,9, 18 µg Témoins exposés à de l'éthanol seul et exposés à du cyclophosphamide (témoin positif)	Pas d'altération significative des différents paramètres immunologiques mesurés (formule leucocytaire, populations des lymphocytes, réponse humorale, cellules spléniques)	Sabourin et al., 2006 [14]
Hamsters	0,05 ou 0,5 mg/kg d'AFB1 dans une solution saline Instillation intratrachéale 1 fois par semaine pendant 30 semaines Pas d'indication sur le groupe témoin	Cancer des bronches, inflammation péribronchiolaire, atrophie de l'épithélium des voies respiratoires Adénome du foie, cystadénomes biliaires multiples	Wilson et al., 1992 [15]
Hamsters Cobayes	Concentrations de l'ordre de quelques ng d'AFB1 Pas d'indication sur le solvant Aérosol pendant 4 heures Pas d'indication sur le groupe témoin	Hémorragies et exfoliations de l'épithélium des voies aériennes	Northup et al., 1975 [16]

## Aflatoxines : études de toxicité chez des animaux exposés par voie cutanée.

TABLEAU II

Espèce animale	Modalités d'exposition	Effets toxiques observés	Référence
Lapins	0,3-900 µg d'AFB1+AFB2 ou 90 µg d'AFB1 ou 48 µg d'AFG1 dans du chloroforme 2 applications espacées de 24 heures sur de multiples zones de peau rasée Témoins : une zone de peau exposée au seul chloroforme chez les mêmes animaux	Lésions cutanées variant des vésicules intra-épidermiques jusqu'à la nécrose de l'épiderme et des follicules pileux Relation dose-réponse	Joffe et Ungar, 1969 [19]
Lapins	0,002-10 mg/kg d'AFB1+AFB2 dans du chloroforme 2 applications espacées de 24 heures sur de multiples zones de peau rasée Témoins exposés au chloroforme seul	Diminution du glycogène dans les hépatocytes, transformation lipidique, nécrose hyaline du foie Relation dose-réponse	Ungar et Joffe, 1969 [20]
Rats	100 µg AFB1 dans du N, N, diméthylformamide-propylène glycol 1 fois par jour pendant 50 jours Témoins exposés au solvant seul	Lésions nodulaires et nécrose du foie, ralentissement du gain de poids	Wei et al., 1970 [21]
Gerbilles	500 µg AFB1 dans du diméthylformamide 1 ou 2 fois par semaine pendant 5 semaines Témoins non exposés et témoins exposés au solvant seul	Pas de lésion dans les organes internes (pas de lésion dans le foie)	Llewellyn, 1978 [22]
Souris	Dans le groupe exposé à 16 nmol AFB1 dans de l'acétone 2 fois par semaine pendant 24 semaines  Témoins non exposés et témoins exposés au solvant seul	Lésions dégénératives et nécrose du foie, pas de tumeurs cutanées Induction significative des CYP IA cutanées, de la glutathion-S-transférase dans le foie et dans la peau (plus marquée dans le foie), diminution significative du glycogène dans le foie et la peau	Rastogi et al., 2006 [23]

l'ADN des cellules hépatiques 30 minutes après l'exposition [6]. Par ordre d'importance, chez les rats et les hamsters, les poumons sont le deuxième organe après le foie à accumuler l'AFB1 après une administration intratrachéale [7].

L'instillation nasale de l'AFB1 chez les rats conduit à une importante bioactivation locale et une translocation de l'AFB1 et/ou ses métabolites au bulbe olfactif *via* les neurones du tractus olfactif [8].

La demi-vie plasmatique de l'AFB1 a été notée à 87,7 heures après une administration intratrachéale chez les rats en comparaison avec 91,8 heures après une administration par voie orale. La concentration maximale de l'AFB1 dans le sang est obtenue après 1 heure si elle était administrée par voie intratrachéale et après 3 heures si elle était administrée par voie orale [9].

Les études de toxicité chez les animaux exposés aux aflatoxines par voie respiratoire sont présentées dans le [tableau I](#). Elles rapportent notamment des lésions et des cancers des voies respiratoires et du foie ainsi que des altérations du système immunitaire.

### Exposition par voie cutanée

*In vitro*, les aflatoxines pénètrent très lentement et en petite quantité à travers l'épiderme humain. Dans une étude, des disques d'épiderme humain isolé ont été ex-

posés à 4,2-5,3 µg/cm<sup>2</sup> d'AFB1 dans du méthanol. Après 46 heures, 0,05 % et 3,41 % de la dose appliquée ont pénétré à travers l'épiderme respectivement sans et avec occlusion. La vitesse maximale de pénétration est de 0,63 +/-0,71 pmol/h sans occlusion et 27,31 +/-10,15 pmol/h avec occlusion [17, 18].

Les études de toxicité chez les animaux exposés aux aflatoxines par voie cutanée sont présentées dans le [tableau II](#). Elles rapportent des lésions cutanées et des lésions hépatiques mais certaines de ces études [20, 21] ont été critiquées. La disparition de l'AFB1 de la peau et les lésions du foie retrouvées dans leurs études seraient à rattacher à l'ingestion de la toxine par les animaux, même en présence de collerettes [24]. Par ailleurs, il est important de rappeler que certains solvants utilisés dans ces études ont leur propre toxicité.

### OCHRATOXINE A (OTA)

Concernant la toxicité de l'OTA par voie respiratoire ou cutanée, une seule étude a été retrouvée. Elle concerne la toxicocinétique de l'OTA par voie respiratoire chez des rats. Selon cette étude, l'absorption d'OTA par voie pulmonaire est très efficace puisque sa biodisponibilité est de 98 % en comparaison avec une biodisponibilité par voie orale de 44 % [25].

---

## TRICHOTHÉCÈNES

### Exposition par voie respiratoire

*In vitro*, la toxine T-2 s'avère cytotoxique pour les macrophages alvéolaires du rat [26 à 28].

Les études de toxicité des trichothécènes chez les animaux exposés par voie respiratoire sont nombreuses. Elles sont présentées dans le **tableau III**. Ces études ont montré que des effets systémiques tels que vomissements, cyanose, anorexie, léthargie, décès peuvent être observés chez les souris. Au niveau histologique, des lésions nécrotiques du tissu lymphoïde de la rate, des intestins, des ganglions lymphatiques, du thymus, des lésions nécrotiques des glandes surrénales, du cœur, du pancréas, des cellules épithéliales des cryptes intestinales sont apparentes. Des lésions pulmonaires n'ont pas été observées ou sont minimales chez les souris, les rats et les cobayes, mais des lésions pulmonaires compatibles avec une pneumopathie interstitielle ont été observées chez les porcs.

Chez la souris, la toxine T-2 par voie respiratoire (DL 50 = 0,24 mg/kg pour la souris jeune et 0,94 mg/kg pour la souris adulte) a été estimée au moins 10 fois plus toxique que lors de l'administration systémique (DL 50 ≈ 4,5 mg/kg) et 20 fois plus toxique qu'en application cutanée (DL 50 > 10 mg/kg) [31].

Toutes ces études explorent la toxicité par voie respiratoire de mycotoxines purifiées à des doses élevées. Elles ne reflètent donc pas les conditions réelles d'une exposition professionnelle où les mycotoxines non volatiles sont présentes dans l'air sur des spores ou des particules de moisissures ou des poussières de substrat contaminé souvent à de très petites concentrations.

Les études de toxicité chez des animaux exposés par voie respiratoire aux trichothécènes macrocycliques sont abordées dans le chapitre « *Air intérieur* ».

### Exposition par voie cutanée

Plusieurs études *in vitro* ont exploré l'absorption, la pénétration, la distribution et le métabolisme de certains trichothécènes dans la peau animale et humaine. [18, 39 à 46]. Par exemple, 1 % de la toxine T-2, 0,8 % du diacétoxycirpénol et 0,2 % de la verrucarine A ont été absorbés par la peau humaine après une exposition *in vitro* à 581 ng/cm<sup>2</sup> de trichothécènes dans du méthanol pendant 48 heures [43].

Les études de toxicité chez les animaux exposés aux différents trichothécènes par voie cutanée sont présentées dans le **tableau IV**. Dans ces études *in vivo*, même pour les doses très faibles, les trichothécènes provoquent des lésions cutanées inflammatoires non spécifiques. L'intensité des lésions dépend du trichothécène

et de la dose appliquée. L'absorption cutanée et le risque de toxicité systémique augmentent avec la durée d'exposition, les concentrations, la présence d'une occlusion et varient en fonction du solvant. Les effets systémiques sont semblables à ceux provoqués par ces mycotoxines suite à l'exposition orale ou respiratoire : nécrose du thymus, de la rate, de l'épithélium intestinal, léthargie, décès...

Les relations dose-réponse (DL 50, CL 50) observées chez différentes espèces animales lors de l'exposition par voies respiratoire et cutanée à la toxine T-2 sont rapportées dans le **tableau V**.

---

## STÉRIGMATOCYSTINE

### Exposition par voie respiratoire

Concernant l'exposition des animaux par voie respiratoire à la stérigmatocystine pure, aucune étude n'a été retrouvée. Deux études [59, 60] présentent les effets provoqués chez les animaux, notamment des lésions pulmonaires, par une exposition respiratoire aux spores d'*Aspergillus versicolor*, un des principaux producteurs de stérigmatocystine. Toutefois, la présence de stérigmatocystine dans ces spores n'a pas été démontrée.

### Exposition par voie cutanée

Après application cutanée de 1 mg de stérigmatocystine dans du diméthylsulfoxyde ou de l'acétone, 2 fois par semaine pendant 70 semaines, tous les rats traités présentent des papillomes ou des carcinomes spinocellulaires de la peau. Des lésions hépatiques ont été notées chez 17 rats sur 20, se manifestant par des nodules de régénération et des foyers de nécrose ou des carcinomes hépatocellulaires. Il n'y a pas de lésion histologique chez les animaux des 2 groupes témoins exposés aux solvants seuls. Les auteurs ont souligné que les lésions du foie après l'application de stérigmatocystine sont similaires à celles retrouvées lors de l'administration orale et pouvaient probablement être dues à l'ingestion de la toxine lors de la toilette de la peau par les animaux [61].

---

## AUTRES MYCOTOXINES

Il n'a pas été retrouvé d'étude concernant la toxicité par voie respiratoire ou cutanée notamment des fumonisines et de la zéaralénone.

**Toxine T-2 : études de toxicité chez des animaux exposés par voie respiratoire.**

**TABLEAU III**

<b>Espèce animale</b>	<b>Modalités d'exposition*</b>	<b>Effets toxiques observés**</b>	<b>Référence</b>
Souris	Aérosol d'un filtrat de culture de <i>Fusarium sporotrichioides</i> , contenant 33 ppb de la toxine T-2 pendant 40, 80 ou 160 min, 1 l/min	Diarrhée, hémorragies intestinales, décès de toutes les souris exposées pendant 160 min dans les 5 jours après l'exposition	Ueno, 1984 [29]
	Aérosol de la toxine T-2 (140 ppb) dans du propylène glycol (3 %) pendant 30 min, 1 l/min,	Décès de toutes les souris dans les 3 jours après l'exposition	
	Témoins exposés à la même solution sans la toxine T-2		
Souris	Aérosol de 120 µg/l d'air; 2,2 l/min pendant 10 min, dans de l'éthanol Témoins exposés à l'éthanol seul	Nécrose des glandes surrénales chez toutes les souris femelles Nécrose du thymus, des cellules lymphoïdes de la rate, des ganglions lymphatiques et du tissu lymphoïde intestinal chez les souris des deux sexes	Thurman et al., 1986 [30]
Souris	Aérosol nasal de 0,003 à 2,4 mg/l pendant 10 min, dans de l'éthanol Témoins exposés à l'éthanol seul	Tremblements, léthargie, démarche guindée, prostration, décès Lésions nécrotiques du thymus, de la rate, des glandes surrénales Pas de lésion des voies aériennes, pas de lésion des poumons	Creasia et al., 1987 [31]
Souris	Aérosol nasal de 225 à 275 µg/l d'air; 2,2 l/min pendant 10 min, dans de l'éthanol Témoins exposés à l'éthanol seul ou à l'air seul	Nécrose des lymphocytes du thymus, de la rate, de la <i>lamina propria</i> de l'intestin grêle et des plaques de Peyer; nécrose des cellules épithéliales des cryptes de l'intestin grêle et du parenchyme des glandes surrénales	Thurman et al., 1988 [32]
Souris	Aérosol de 0,02 à 1,0 mg/l, 2,2 l/min, pendant 10 min, dans une solution saline Témoins exposés à la solution saline seule	Décès Nécrose des cellules épithéliales des cryptes de l'intestin grêle et du gros intestin, des lymphocytes du thymus et de la rate	Creasia et Thurman, 1993 [33]
	Aérosol de 0,1 à 1,5 mg/l, 2,2 l/min, pendant 10 min, dans de l'éthanol Témoins exposés à l'éthanol seul	Pas de lésion des voies aériennes	
Rats	Instillation intratrachéale de 1 mg/kg dans une solution saline Témoins exposés à la solution saline seule	Acidose respiratoire suivie par acidose métabolique avec compensation respiratoire	Martin et al., 1985 [34]
Rats Cobayes	Aérosol nasal de 0,0001 à 2,0 mg/l, 2,2 l/min pendant 10 min, dans de l'éthanol Témoins exposés à l'éthanol seul	Nécrose des cellules épithéliales des cryptes de l'intestin grêle et du gros intestin, nécrose lymphocytaire dans le thymus et la rate, léthargie, décès Lésions minimales des voies respiratoires	Creasia et al., 1990 [35]
Cobayes	Dose inhalée de 1,94 à 3,74 mg/kg Aérosol (exposition de la tête) pendant 15 à 75 minutes dans de l'éthanol Témoins exposés à l'air seul	Déplétion en lymphocytes et lymphocytolyse dans le cortex du thymus, les ganglions lymphatiques, la <i>lamina propria</i> de l'intestin grêle, le tissu lymphoïde pulmonaire	Marrs et al., 1986 [36]
Porcs	Aérosol de 9 mg/kg, en 42-90 min, dans de l'éthanol	Vomissements, cyanose, anorexie, léthargie, difficulté à se tenir debout, décès Lésions de pneumopathie interstitielle variant de minimales jusqu'à modérées (sévères chez les porcs décédés), nécrose du tissu lymphoïde, gastroentérite hémorragique, œdème de la vésicule biliaire, nécrose multifocale du cœur et du pancréas	Pang et al., 1987 et 1988 [37, 38]
	Aérosol de 8 mg/kg, en 45-61 min, dans de l'éthanol	Baisse de l'hémoglobine, des protéines sériques, des lymphocytes, augmentation des polynucléaires	
	Témoins exposés à l'éthanol seul		

Commentaires :

\* Il ne s'agit pas d'une description exhaustive de toutes les expériences réalisées lors des études.

\*\* L'intensité des effets sur la santé observés est dose-dépendante et, dans certaines études, dépend également de l'âge et du sexe des animaux.



TABLEAU IV

**Trichothécènes : études de toxicité chez des animaux exposés par voie cutanée.**

Espèce animale	Modalités d'exposition *	Effets toxiques observés**	Référence
Souris	Dans les groupes traités par 25 µg de T-2*** ou de diacétoxyscirpénol dans de l'acétate d'éthyle 2 fois par semaine pendant 22 semaines Témoins : solvant seul	Nécrose cutanée, pas de tumeur Des lésions cutanées moins sévères après l'application du diacétoxyscirpénol qu'après de la T-2	Lindenfelser et al., 1974 [47]
Souris	5, 10, 20, 30 et 40 mg/kg de T-2 dans du DMSO**** Témoins : DMSO seul	Nécrose du thymus, de la rate, des lésions de l'épithélium intestinal, décès Relation dose-réponse	Schiefer et Hancock, 1984 [48]
Rats	0,1 mg de T-2 dans de l'acétate d'éthyle  0,25 mg de T-2 dans de l'acétate d'éthyle Pas d'indication sur le groupe témoin	Après 24 heures : pâleur cutanée, œdème, endroit sensible à la pression, puis apparition de la croûte 3-6 <sup>e</sup> jour et guérison après 2 semaines Apparition en 12-24 heures d'une pâleur et un œdème, puis arrêt de l'alimentation, léthargie, impossibilité de se tenir debout, décès après 60-100 heures	Bamburg et al., 1969 [49]
Rats	0,5, 1, 3, 5, 10, 20 et 100 µg de T-2 dans de l'éthanol ou du DMSO Témoins : solvant seul	Dilatation vasculaire, stase, œdème, infiltration par des cellules mononucléaires, dégranulation des nombreux mastocytes, nécrose épidermique	Yarom et al., 1987 [50]
Rats	1 ou 2 mg/kg de T-2 dans du DMSO Témoins : DMSO seul	Baisse de la pression artérielle systolique et diastolique, de la contractilité cardiaque Lésions nécrotiques du thymus, de la rate, du duodénum, lésions myocardiques	Magnuson et al., 1987 [51]
Rats Lapins	0,24 µg (rat) ou 0,16 µg (lapin) de T-2 dans de l'acétate d'éthyle, à différents intervalles de temps Témoin : une zone non traitée chez chaque animal	Réactions inflammatoires non spécifiques : hyperhémie, œdème, nécrose de l'épiderme Relation dose-réponse Pour la même dose, intensité des réactions plus marquée chez des lapins	Hayes et Schiefer, 1979 [52]
Rats	1 µg de T-2 dans du méthanol  De 0,1 à 100 µg de T-2 dans du méthanol  1 µg de T-2 dans du méthanol ou de l'eau ou du DMSO ou du toluène ou du diméthylformamide ou du polyéthylène glycol 300 (PEG 300)  0,33 et 1 µg de la T-2 dans du méthanol avec et sans occlusion	Apparition d'un œdème et d'un érythème 6-7 heures après l'application, formation d'une croûte J6, guérison J10-11 Seuil des effets irritatifs : 0,1 µg Irritation, œdème, érythème, desquamation, nécrose dose-dépendants Mêmes lésions pour la T-2 dans le méthanol, eau, toluène et diméthylformamide Lésions de moindre intensité avec la T-2 dans du DMSO Importante diminution des effets irritatifs de la T-2 quand application dans du PEG 300 Intensité des effets irritatifs diminuée mais taille augmentée de la lésion avec occlusion	Fairhurst et al., 1987 [53]
Rats Lapins Cobayes	0,1, 1 et 10 µg de T-2 dans du méthanol	Temps nécessaire pour la guérison des lésions : cobayes > rats > lapins	
Rats	0,1, 0,3, 1, 3,3, 10 et 33 µg de T-2 dans du méthanol ou 0,1, 0,3, 1, 3,3, 10, 33 µg et 100 µg de nivalénol dans du méthanol ou 0,1, 0,33, 1, 3,3 µg ou 10, 33, 100 µg de verrucarine A dans du DMSO sur les zones de la peau du même rat	Importance des lésions cutanées : T-2 et verrucarine > diacétoxyscirpénol > nivalénol	
Cobayes	Différentes concentrations non précisées de trichothécènes (T-2, HT-2***, diacétoxyscirpénol, nivalénol, fusarénone X verrucarine A, roridine A) dans de l'acétone	Toxicité cutanée : T-2 > HT-2/diacétoxyscirpénol/verrucarine A/roridine A > fusarénone X > nivalénol (Œdème, érythème cutané)	Ueno, 1984 [29]
Souris	Dans le groupe traité seulement par fusarénone X dans de l'acétone : 2 ou 25 µg 2 fois par semaine pendant 25 semaines Témoins traités par de l'acétone seul	Pas d'effet tumorigène	

**TABLEAU IV**  
(suite)

Espèce animale	Modalités d'exposition*	Effets toxiques observés**	Référence
Cobayes Souris Lapins	Diacétoxyscirpénol et fusarénone X de 0,2 à 100 µg et nivalénol de 1 à 100 µg dans de l'acétone Pas d'indication sur le groupe témoin	Hémorragies, nécrose de l'épiderme, des follicules pileux et du derme Relation dose-effet Effet nécrosant : Diacétoxyscirpénol > fusarénone X > nivalénol Cobaye le plus sensible aux effets des trichothécènes	Ueno et al., 1970 [54]
Cobayes	0,2 µg de T-2, 0,3 µg de diacétoxyscirpénol, 5 µg de fusarénone X dans de l'acétate d'éthyle Témoin : une zone traitée avec de l'acétate d'éthyle seul	Erythème et induration cutanés Épaississement de la couche malpighienne Toxicité : T-2 > diacétoxyscirpénol > fusarénone X	Bhavanishankar et al., 1988 [55]
Porcs	15 mg/kg de T-2 dans du DMSO**** Témoins : DMSO seul	Léthargie, fièvre, parésie des pattes postérieures, dermatite nécrosante extensive, nécrose de certaines cellules du tissu lymphoïde et du pancréas exocrine (lésions peu marquées) Augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles, des globulines sériques Baisse de la glycémie, de l'albumine, du cholestérol, des phosphatases alcalines Diminution de la réponse immunitaire	Pang et al., 1987 [56, 57]

Commentaires :

\*Il ne s'agit pas d'une description exhaustive de toutes les expériences réalisées lors des études  
\*\* Les effets toxiques sont dose-dépendants et s'observent seulement à partir de certains niveaux

\*\*\* T-2 : toxine T-2 et HT-2 : toxine HT-2

\*\*\*\* DMSO : diméthylsulfoxyde

**Relations dose-réponse observées chez différentes espèces animales lors de l'exposition par voie respiratoire et cutanée à la toxine T-2.**

**TABLEAU V**

EXPOSITION PAR VOIE RESPIRATOIRE			
Espèce animale	Voie et/ou mode d'exposition	Dose-réponse*	Référence
Souris jeunes	Aérosol en solution d'éthanol pendant 10 min	CL 50 = 0,08 mg/l** +/-0,04 DL 50 = 0,24 mg/kg***	Creasia et al., 1987 [31]
Souris adultes		CL 50 = 0,325 mg/l +/-0,1 DL 50 = 0,94 mg/kg	
Souris	Aérosol en suspension saline pendant 10 min Aérosol en solution d'éthanol pendant 10 min	CL 50 = 0,035 mg/l +/-0,02 CL 50 = 0,38 mg/l +/-0,08	Creasia et Thurman, 1993 [33]
Cobayes	Aérosol en solution d'éthanol pendant 15-75 min	DL 50 entre 3,25 et 4,33 mg/kg	Marrs et al., 1986 [36]
Cobayes	Aérosol en solution d'éthanol pendant 10 min	CL 50 = 0,21 mg/l DL 50 = 0,4 mg/kg	Creasia et al., 1990 [35]
Rats	Aérosol en solution d'éthanol pendant 10 min	CL 50 = 0,02 mg/l DL 50 = 0,05 mg/kg	
EXPOSITION PAR VOIE CUTANÉE			
Rats	Peau préparée avec des produits épilatoires Pas de produits épilatoires Solvant DMSO****	DL 50 = 1,5 mg/kg DL 50 = >16 mg/kg	Wannemacher et al., 1985 [58]
Cobayes	Solvant DMSO ou méthanol	DL 50 = 4,5 mg/kg	
Lapins	Solvant DMSO	DL 50 = >35 mg/kg, premier décès à 15 mg/kg	

Commentaires :

\* CL 50 = concentration létale pour 50 % des animaux ; DL 50 = dose létale pour 50 % des animaux ;

\*\* mg/l = milligrammes de la toxine par litre d'air

\*\*\* mg/kg = milligrammes de la toxine par kilogramme de poids corporel

\*\*\*\* DMSO : diméthylsulfoxyde



## Évaluation de l'exposition aux mycotoxines dans l'environnement de travail

Les mycotoxines ne sont pas volatiles. Une exposition respiratoire à ces toxines ne peut se produire que lors de l'inhalation de spores, fragments de mycélium ou d'hyphes, petites particules relarguées par des colonies des moisissures ou poussières de substrat contaminé.

Une exposition cutanée peut avoir lieu lors du contact avec les moisissures, les substrats contaminés ou leurs poussières, ou par déposition sur la peau de particules aéroportées contenant des mycotoxines.

### MYCOTOXINES DANS LES SPORES ET LES POUSSIÈRES

Les spores des moisissures sont considérées comme un des transporteurs les plus importants des mycotoxines dans l'air. Globalement, la taille des spores des moisissures varie de 2 à 10 µm selon les espèces [62] mais la taille des spores de très nombreuses moisissures est inférieure à 5 µm [63]. Les particules de cette taille peuvent pénétrer dans les petites bronches et parvenir dans la région alvéolaire. D'autres propagules de moisissures telles que les fragments de spores et de mycélium, les poussières de substrat contaminé peuvent également avoir une taille suffisamment petite pour être inhalées. Les concentrations de mycotoxines dans les spores et dans la matrice composée de substrat et de mycélium peuvent être très différentes.

La présence de mycotoxines a été rapportée dans des environnements avec des concentrations élevées en spores de moisissures. Des mycotoxines, la tryptacidine et la tryptoquivaline, ont été détectées dans l'air d'une usine de compostage de déchets pour une concentration en spores viables d'*Aspergillus fumigatus* de  $3,2 \times 10^7/m^3$  d'air [64, 65].

Les mycotoxines peuvent être présentes dans 90 à 100 % des échantillons de poussière des céréales [66 à 68]. Différentes publications ont montré que les poussières de denrées alimentaires contenaient souvent plus de mycotoxines que les denrées alimentaires elles-mêmes [66, 69 à 71]. La poussière de céréales est très probablement enrichie avec les particules provenant de la couche extérieure des grains où les mycotoxines sont supposées être concentrées.

Il a été suggéré que les concentrations d'aflatoxines dans l'air sont en relation directe avec le niveau d'empoussièrement [72]. Dans une autre étude, la concentration la plus élevée d'OTA a été associée avec la

concentration la plus élevée en poussières aériennes [73]. Toutefois, les concentrations élevées de poussières aériennes ne sont pas obligatoirement associées aux concentrations élevées de mycotoxines car la distribution des mycotoxines dans les matières premières et les produits transformés est hétérogène.

Par ailleurs, la quantité de mycotoxines semble être plus importante dans les petites particules que dans les particules plus grandes [74 à 76].

Les **tableaux VI, VII et VIII** présentent respectivement les concentrations d'aflatoxines, d'ochratoxine A et d'autres mycotoxines retrouvées par différentes études en milieu de travail, dans la poussière aérienne ou sédimentée.

### MARQUEURS INDIRECTS DE L'EXPOSITION AUX MYCOTOXINES

Certaines études ont cherché à déterminer des marqueurs indirects d'une exposition professionnelle aux mycotoxines : repérage des conditions météorologiques propices au développement des moisissures productrices, détection des moisissures productrices de mycotoxines par culture ou par une méthode PCR (*polymerase chain reaction*).

### Alertes météorologiques

Des facteurs favorisant la présence de trichothécènes dans la poussière sédimentée de céréales (orge, avoine, blé) ont été recherchés dans 92 fermes en Norvège dans le but de valider des indicateurs d'exposition professionnelle à ces mycotoxines qui puissent ensuite être utilisés lors d'études épidémiologiques. Les alertes météorologiques incitant à traiter préventivement contre le mildiou <sup>(1)</sup>, ont été associées de façon constante et très significative à la présence de trichothécènes dans la poussière sédimentée de grains de céréales et, selon les auteurs, peuvent être utilisées lors d'études épidémiologiques en tant qu'indicateur d'exposition des fermiers céréaliers à ces mycotoxines [103].

### Détection des moisissures potentiellement toxigènes

Il est plus facile techniquement aujourd'hui d'évaluer la contamination de l'environnement par la mise en évidence des moisissures que par la métrologie des mycotoxines. Mais la présence de moisissures potentiellement toxigènes dans des prélèvements n'a pas la même valeur que la détection de mycotoxines. La production de mycotoxines par les moisissures au laboratoire ne prouve pas la présence de mycotoxines dans l'environnement de travail.

(1) Les autorités locales avertissent que les conditions météorologiques (pluie, taux élevé d'humidité, température) sont favorables à la croissance du mildiou, un champignon microscopique de la pomme de terre pouvant ruiner la récolte. Cette alerte est une incitation à traiter préventivement les champs de pomme de terre.



### Métriologie des aflatoxines dans l'environnement du travail.

TABLEAU VI

Situation à risque	Aflatoxines	Concentration (concentration médiane si indiquée)	Référence/Pays
Poussières d'arachides (S) (A)	BI	▶ 250 - 410 µg/kg ▶ 0,87 - 72,5 ng/m <sup>3</sup>	Van Nieuwenhuize et al., 1973, Pays-Bas [77]
Poussière au déchargement des céréales (A)	BI	▶ 130 ppb	Sorenson et al., 1981, États-Unis [74]
Transfert du maïs du conteneur de stockage vers un wagonnet par une vrille (A)	BI + B2	▶ traces-204,3 ppb ▶ traces-107 ng/m <sup>3</sup>	Burg et al., 1981, États-Unis [78]
Récolte du maïs (A) Chargement et déchargement des camions dans le silo (A) Poussière dans le silo (S)	BI + B2	▶ ND-195 ppb ou ND-11,1 ng/m <sup>3</sup> ▶ ND-543 ppb ou ND-54,5 ng/m <sup>3</sup>  ▶ 44-473 ppb	Burg et al., 1982, États-Unis [79]
Récolte du maïs (A)  Broyage (A) Déchargement des camions dans le silo (A) Chargements au silo (A)  Poussière dans le silo à côté d'un équipement transporteur (A) Travail dans le silo (A) Travail dans le silo (S)	Totales	▶ 28-52 200 ng/g ou 12,5-1 600 ng/m <sup>3</sup>  ▶ ND-43 200 ng/g ou ND-1 760 ng/m <sup>3</sup> ▶ ND-3 270 ng/g ou ND-1 840 ng/m <sup>3</sup> ▶ ND-2 430 ng/g ou ND-8030 ng/m <sup>3</sup>  ▶ 13 000 ng/m <sup>3</sup>  ▶ 9 à 1 120 ng/m <sup>3</sup> (1) ▶ 173-669 ng/g	Burg et Shotwell, 1984, États-Unis [80]
Manipulation, déchargement et décorticage d'arachides (A)	BI	▶ 22,7-730,8 ppb ▶ 0,4-7,6 ng/m <sup>3</sup>	Sorenson et al., 1984, États-Unis [81]
Poussière dans un silo de céréales (S)	BI	▶ ND-3,5 ppb	Zennie, 1984, États-Unis [82]
Poussière dans une usine (S) de traitement de maïs (A)	BI + B2	▶ ND-6 ppb ▶ ND	Silas, 1987, Pakistan [83]
Broyage d'aliments pour volailles (S)	BI	▶ 2-815 µg/kg	Ahmad et Khan, 1991, Pakistan [84]
Chargement de céréales au silo (S) Poussière dans le silo et l'usine de fabrication d'aliments pour animaux (S)	BI	▶ 8 µg/kg ▶ ND-1 µg/kg	Autrup et al., 1991, 1993, Danemark [85, 86]
Tourteaux d'arachides : Déchargement du bateau : - pont, cales (A) - quai (A) Chargement, transport, déchargement des camions ou tracteurs (A) Stockage avant traitement : hangars (A) Décontamination des tourteaux : barge et usine terrestre (A) Formulation d'aliments pour animaux (A)	BI	▶ 0,8-300 ng/m <sup>3</sup> ▶ 0,6-19 ng/m <sup>3</sup> ▶ 0,3-12 ng/m <sup>3</sup>  ▶ 0,5-20 ng/m <sup>3</sup> ▶ 0,2-0,8 ng/m <sup>3</sup>  ▶ < 0,1 ng/m <sup>3</sup>	Lafontaine et al., 1994, France [72]
Déchargement de copra dans l'usine de fabrication d'aliments pour animaux (A)	BI	▶ 53 ng/g	Kussak et al., 1995, Suède [87]
Usine de traitement de maïs : - silo (A) - lieu de chargement/ déchargement (A) - moulin à l'huile (A) Travail dans l'usine de traitement du riz (A) Lieu de stockage dans l'usine de traitement du riz (A)	Totales	Dans les poussières respirables : ▶ 8-49 pg/m <sup>3</sup> ▶ 242-2 400 pg/m <sup>3</sup> ▶ 384-1 360 pg/m <sup>3</sup> ▶ 8-28 pg/m <sup>3</sup> ▶ 0-24 pg/m <sup>3</sup>	Ghosh et al., 1997, Inde [75]
Récolte et déchargement du maïs (A) Poussière dans des bâtiments d'élevage porcin fermés (A) Nettoyage des bacs de stockage de maïs dans ces bâtiments (A) Poussière de maïs dans ces bâtiments (S)	BI	▶ 0,04-92 ng/m <sup>3</sup> ▶ 5-421 ng/m <sup>3</sup>  ▶ 124-4 849 ng/m <sup>3</sup>  ▶ 23-5 100 ng/g	Selim et al., 1997, 1998, États-Unis [88, 89]

S : mycotoxines retrouvées dans la poussière sédimentée  
ND : non détectable

A : mycotoxines retrouvées dans l'air ou dans la poussière aérienne  
(1) Prélèvements individuels



Documents pour le Médecin du Travail  
N° 121  
1<sup>er</sup> trimestre 2010

**TABLEAU VI**  
(suite)

**Métriologie des aflatoxines dans l'environnement du travail (suite).**

Situation à risque	Aflatoxines	Concentration (concentration médiane si indiquée)	Référence/Pays
Déchargement d'un bateau de matières premières pour les usines d'aliments pour animaux (A)	B1	▶ < 10 ng/m <sup>3</sup>	Simon et al., 1998, France [90]
Compostage de déchets (A)	B1	▶ 0,16-6,1 pg/m <sup>3</sup> 1,7-62,3 pg/mg <sup>(2)</sup>	Gerbl-Rieger et al., 1999, Allemagne [91]
Activités à l'air libre (A)		▶ 0,6-1,5 pg/m <sup>3</sup> (1,1) 1,2-55 pg/mg <sup>(2)</sup> (7,3)	
Hangars d'arrivée des déchets (A)		▶ 1,1-6,1 pg/m <sup>3</sup> (1,3) 1,7-49 pg/mg <sup>(2)</sup> (11,9)	
Manipulation d'aliments dans une usine d'aliments pour animaux (A)	Totales	▶ 1,55 ng/m <sup>3</sup> +/-1,22 ▶ 6,25 ng/m <sup>3</sup> +/-2,48	Nuntharatapong et al., 2001, Thaïlande [92]
Manipulation de café, d'épices et de fèves de cacao (A)	B1 B2 G1 G2	▶ < 0,002-0,045 ng/m <sup>3</sup> ▶ < 0,002-0,029 ng/m <sup>3</sup> ▶ < 0,002-0,036 ng/m <sup>3</sup> ▶ < 0,014-0,131 ng/m <sup>3</sup>	Brera et al., 2002, Italie [93]
Poussière dans les entreprises de transformation de café (A)	Totales	▶ < 0,4 ng/m <sup>3</sup> <sup>(3)</sup> ▶ < 0,013 ng/m <sup>3</sup> <sup>(4)</sup>	Tarin et al., 2004, Espagne [94]
Poussières dans des usines de traitement de :	Totales		Sales et Yoshizawa, 2006, Philippines [95]
- maïs (moulin) (S) (A)		▶ 1,01-34,16 ng/g 0,01-14,22 ng/m <sup>3</sup> <sup>(5)</sup>	
- riz (moulin) (S) (A)		▶ 1,51-91,61 ng/g 0,09-7,39 ng/m <sup>3</sup> <sup>(5)</sup>	
- aliments destinés aux animaux (formulation) (S) (A)		▶ 1,4-37,9 ng/g 0,04-13,26 ng/m <sup>3</sup> <sup>(5)</sup>	
- copra (moulin) (S) (A)		▶ 5,08-26,1 ng/g 0,04-0,49 ng/m <sup>3</sup> <sup>(5)</sup>	
Activités dans un poulailler industriel dont le ramassage des œufs (A)	B1 G2 B2 G1	▶ 0,08 ng/m <sup>3</sup> +/-0,003 ▶ 0,189 ng/m <sup>3</sup> +/-0,024 ▶ ND ▶ ND	Wang et al., 2008, Chine [96]

**COMMENTAIRES RELATIFS AUX TABLEAUX N° VI, VII ET VIII**

- S : mycotoxines retrouvées dans la poussière sédimentée  
A : mycotoxines retrouvées dans l'air ou dans la poussière aérienne  
ND : non détectable  
DAS : diacétoxyscirpénol  
DON : déoxynivalénol  
HT-2 : toxine HT-2  
MON : moniliformine  
NIV : nivalénol  
T-2 : toxine T-2  
ZEA : zéaralénone  
(1) Prélèvements individuels  
(2) De poussière aérienne. L'AFB1 et l'OTA ont été retrouvés dans tous les échantillons y compris dans les échantillons de référence (spécificité de la méthode ?)  
(3) Échantillonnage de 50 litres d'air, résultats observés inférieurs à la limite de détection de la méthode

- (4) Échantillonnage de 150 litres d'air, résultats observés inférieurs à la limite de détection de la méthode  
(5) Les concentrations aériennes des mycotoxines ont été calculées en utilisant les concentrations des aflatoxines mesurées dans la poussière sédimentée collectée lors des différentes activités et les concentrations de poussière aérienne rapportées dans la littérature pendant ces activités  
(6) Échantillons prélevés dans la zone respiratoire des travailleurs (avec des pompes individuelles) et dans les endroits stationnaires  
(7) Échantillons prélevés dans la zone respiratoire des 6 travailleurs qui ont donné leur consentement pour le monitoring biologique  
(8) Méthode ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay  
(9) Méthode de chromatographie liquide haute pression  
(10) Entre parenthèses sont d'abord rapportées les médianes pour les échantillons avec les concentrations des mycotoxines au-dessus de la limite de détection et, ensuite, pour l'ensemble des échantillons

Plusieurs études ont trouvé des corrélations significatives positives entre les concentrations des moisissures potentiellement toxigènes dans la poussière sédimentée ou plus rarement dans l'air, et les concentrations de leurs mycotoxines dans la poussière sédimentée [66, 67, 105, 106]. Notamment, les concentrations d'ADN de certaines moisissures productrices de trichothécènes et les concentrations de ces trichothécènes sont corrélatées significativement et positivement dans les études réali-

sées dans les fermes en Norvège [105, 106]. La détection, l'identification et la quantification des moisissures dans ces études ont été facilitées par l'utilisation de la PCR. Toutefois, l'utilisation de l'ADN des moisissures toxigènes comme indicateur d'exposition aux mycotoxines doit être pratiquée pour l'instant avec précaution [107]. Par ailleurs, cette méthode pourrait sous-estimer l'exposition aux mycotoxines car les particules de céréales (ou autre substrat) ne contenant pas

Métrologie de l'ochratoxine A dans l'environnement du travail..

TABLEAU VII

Situation à risque	Concentration (concentration médiane si indiquée)	Référence/Pays
Compostage de déchets (A) Activités à l'air libre (A) Hangars d'arrivée des déchets (A)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 0,58-31 pg/m<sup>3</sup></li> <li>5-519,6 pg/mg <sup>(2)</sup></li> <li>▶ 1,2-8,7 pg/m<sup>3</sup> (2,9)</li> <li>10,6-108,6 pg/mg <sup>(2)</sup> (17,7)</li> <li>▶ 3,3-31 pg/m<sup>3</sup> (10,5)</li> <li>5-122 pg/mg <sup>(2)</sup> (72)</li> </ul>	Gerbl-Rieger et al., 1999, Allemagne [91]
Poussière dans les étables (S)	▶ 0,2-70 µg/kg	Skaug et al., 2000, Norvège [97]
Poussière d'orge dans les brasseries (S) Poussière de malt dans les malteries (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 0,05-9,9 ng/g</li> <li>▶ 0,05-3,35 ng/g</li> </ul>	Gareis et Meusdörfer, 2000, Allemagne [69]
Poussière dans les silos (S)	▶ 66 et 13 µg/kg	Bédouret et al., 2001, France [98]
Emballage de poivre noir (A) Poussière dans les entreprises manipulant le café, le cacao et les épices (A)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 5,36 et 8,15 ng/m<sup>3</sup></li> <li>▶ &lt; 0,003-8,15 ng/m<sup>3</sup> <sup>(6)</sup></li> <li>▶ 0,006-0,087 ng/m<sup>3</sup> <sup>(7)</sup></li> </ul>	Iavicoli et al., 2002, Italie [73]
Poussière dans les usines de café (A)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ &lt; 1,2 ng/m<sup>3</sup> <sup>(3)</sup></li> <li>▶ &lt; 0,04 ng/m<sup>3</sup> <sup>(4)</sup></li> </ul>	Tarin et al., 2004, Espagne [94]
Battage du blé à la machine (S)	▶ ND-0,0524 µg/g (0,0005)	Krysinska-Traczyk et al., 2001, Pologne [66]
Manipulation des grains de céréales dans les fermes (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 1,7-54 ppb <sup>(8)</sup></li> <li>▶ 0-68 ppb <sup>(9)</sup></li> </ul>	Halstensen et al., 2002, Norvège [99]
Battage des grains de céréales (S)	▶ ND-0,0012 µg/g (0,0005)	Krysinska-Traczyk et al., 2003, Pologne [70]
Manipulation des grains de céréales (blé, avoine, orge) dans les fermes (S) Opérations de : - battage (A) - stockage (A) - vidange de conteneurs (A)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 2-128 µg/kg (4)</li> <li>▶ 0,6-200 pg/m<sup>3</sup> (4)</li> <li>▶ 2-600 pg/m<sup>3</sup> (40)</li> <li>▶ 3-14 000 pg/m<sup>3</sup> (3,7)</li> </ul>	Halstensen et al., 2004, Norvège [67]
Poussière de céréales : - stockage à la ferme (S) - stockage en entreprise (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 17,3-318 ng/g</li> <li>▶ 59 et 17,3 ng/g</li> </ul>	Tagni et Pussemier, 2006, Belgique [100]
Poussière de céréales dans les silos (S) (A)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 0,07-24 ng/g (0,41)</li> <li>▶ 0,07-700 pg/m<sup>3</sup> (2)</li> </ul>	Mayer et al., 2007, Allemagne [68]
Poussière des céréales (S) : - seigle - orge - avoine - sarrasin - maïs	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ ND-0,00252 µg/g (0,00036)</li> <li>▶ 0,00114-0,00285 µg/g (0,00155)</li> <li>▶ 0,00088-0,00233 µg/g (0,00142)</li> <li>▶ 0,00103-0,00242 µg/g (0,00173)</li> <li>▶ 0,00051-0,00226 µg/g (0,001385)</li> </ul>	Krysinska-Traczyk et al., 2007, Pologne [71]
Activités dans un poulailler industriel dont le ramassage des œufs (A)	▶ 8,53 ng/m <sup>3</sup>	Wang et al., 2008, Chine [96]

Voir commentaires page ci-contre

d'ADN de moisissures peuvent néanmoins être contaminées par des mycotoxines. En effet, sur les substrats, les mycotoxines peuvent persister plus longtemps que les moisissures elles-mêmes et être retrouvées longtemps après leur disparition [1]. Inversement, cette méthode pourrait conduire à surestimer l'exposition aux mycotoxines car la détection d'ADN de moisissures productrices de mycotoxines ne signifie pas que les mycotoxines ont été réellement produites.

### Détection des effets cytotoxiques des trichothécènes

Une autre approche pour l'évaluation de l'exposition aux trichothécènes est de détecter leurs effets cytotoxiques sans identifier les toxines elles-mêmes. Les concentrations aériennes des trichothécènes totaux peuvent ainsi être estimées *via* leur effet inhibiteur sur la synthèse des protéines [108]. Cette méthode (*firefly*



TABLEAU VIII

**Métriologie des autres mycotoxines (à l'exception des aflatoxines et de l'ochratoxine A) dans l'environnement du travail.**

Mycotoxines	Situation à risque	Concentration (concentration médiane si indiquée)	Références
Acide sécalonique D	Poussière dans le silo à céréales (S)	▶ 0,3-4,5 µg/g	Ehrlich et al., 1982, États-Unis [101]
DON	Mouture des grains (A)	▶ 3 et 20 ng/m <sup>3</sup>	Lappalainen et al., 1996, Finlande [102]
DON MON NIV	Battage à la machine des grains de blé (S)	▶ ND-0,46 µg/g (0) ▶ ND-0,78 µg/g (0,145) ▶ ND-0,88 µg/g (0)	Krysinska-Traczyk et al., 2001, Pologne [66]
DON MON NIV	Battage des grains de céréales (S)	▶ ND-0,215 µg/g (0,022) ▶ ND-0,149 µg/g (0,0705) ▶ ND-0,36 µg/g (0,015)	Krysinska-Traczyk et al., 2003, Pologne [70]
DON DAS HT-2 NIV T-2	Production de céréales (orge, avoine, blé) dans les fermes (S)	▶ < 20-340 µg/kg (<20) ▶ < 10-37 µg/kg ▶ < 30-2 400 µg/kg (54) ▶ < 50-67 µg/kg ▶ < 50-1 200 µg/kg (<50)	Nordby et al., 2004, Norvège [103]
Trypacidine Tryptoquivaline	Compostage de déchets (A)	▶ 1-50 µg/10 <sup>9</sup> spores (spores viables d' <i>Aspergillus fumigatus</i> : 3,2 × 10 <sup>7</sup> /m <sup>3</sup> )	Fischer et al., 1999, 2000, Allemagne [64, 65]
ZEA	Poussière dans le silo à céréales (S)	▶ 25-100 ng/g	Palmgren et al., 1983, États-Unis [104]
ZEA	Manipulation des grains de céréales dans les fermes (S)	▶ 13-122 ppb <sup>(8)</sup> ▶ 0-62 ppb <sup>(9)</sup>	Halstensen et al., 2002, Norvège [99]
HT-2 DON T-2 NIV DAS	Poussière des céréales (conteneur des grains, séchoir des grains, silo, moissonneuse-batteuse, remorque pour transporter les grains) (S)	▶ < 30-2 400 µg/kg (+114 ; 52) <sup>(10)</sup> ▶ < 20-2 200 µg/kg (+46 ; 17) ▶ < 50-1 200 µg/kg (+94 ; 0) ▶ < 50-67 µg/kg (+59 ; 0) ▶ < 20-37 µg/kg (+26 ; 0)	Halstensen et al., 2006, Norvège [105, 106]
Citrinine	Stockage à la ferme (S) Stockage en entreprise (S)	▶ 301,3 et 343,9 ng/g ▶ 191,8 et 137 ng/g	Tangni et Pussemier, 2006, Belgique [100]
DON ZEA DON ZEA	Poussière dans les silos des grains (S) Poussière dans les silos des grains (A)	▶ 30-2214 ng/g (416) ▶ 12-320 ng/g (126) ▶ 0,2-702 ng/m <sup>3</sup> (2) ▶ 0,1-501 ng/m <sup>3</sup> (1)	Mayer et al., 2007, Allemagne [68]
DON  NIV	Poussière de céréales (S) - seigle - orge - avoine - sarrasin - maïs Poussière de céréales (S) - seigle - orge - avoine - maïs	▶ 0,006-0,283 µg/g ▶ 0,015-0,046 µg/g (0,034) ▶ 0,01-0,11 µg/g (0,03) ▶ 0,006-0,178 µg/g (0,0365) ▶ 0,01-0,283 µg/g (0,0105) ▶ 0,05-0,08 µg/g (0,065) ▶ 0,005-0,339 µg/g ▶ 0-0,036 µg/g (0,015) ▶ 0,01-0,09 µg/g (0,08) ▶ 0,01-0,339 µg/g (0,03) ▶ 0,09-0,17 µg/g (0,13)	Krysinska-Traczyk et al., 2007, Pologne [71]
ZEA	Activités dans un poulailler industriel dont le ramassage des œufs (A)	▶ 2,363 ng/m <sup>3</sup> +/- 0,030	Wang et al., 2008, Chine [96]

Voir commentaires page précédente.

luciferase translation assay) ne mesure pas les concentrations de trichothécènes directement, mais quantifie le niveau d'inhibition de la synthèse des protéines dans le matériel collecté. Les résultats sont exprimés en équivalents de la toxine T-2 et/ou de satratoxine G par m<sup>3</sup> d'air et peuvent être obtenus en 2 heures. Selon les trichothécènes présents dans l'échantillon, cette méthode aurait des limites de détection de 20 à 400 fois inférieures aux tests de cytotoxicité sur cultures cellu-

lares. Toutefois, elle n'est spécifique d'aucun trichothécène en particulier.

### BIOMARQUEURS

Les biomarqueurs intègrent toutes les voies d'exposition possibles : orale, respiratoire et cutanée. Chez l'homme, des biomarqueurs spécifiques ont été validés

pour de très rares mycotoxines notamment les aflatoxines et l'ochratoxine A. Quelques rares études [69, 73, 85, 86, 109 à 111] en milieu de travail ont utilisé les biomarqueurs d'exposition aux mycotoxines (adduits de l'AFB1 à l'albumine sérique ou le taux sanguin d'OTA) afin de mieux comprendre la part de l'exposition attribuable à l'environnement professionnel par rapport à une exposition par voie alimentaire (*tableau IX*). Certains résultats suggèrent que l'exposition professionnelle aux mycotoxines pourrait contribuer à augmenter significativement le taux de ces biomarqueurs. Toutefois, ces études ont souvent été réalisées sur un très petit échantillon de personnes et donc ne permettent pas de tirer des conclusions définitives.

Actuellement, il n'est pas possible d'établir une association spécifique entre les biomarqueurs de mycotoxines et le risque de développer différentes maladies.

#### EXEMPLES D'ÉTUDES RÉALISÉES EN MILIEU DE TRAVAIL

La présence d'AFB1 dans l'air a été mesurée lors d'opérations de récolte, de déchargement et de stockage de céréales (maïs), lors de l'alimentation des animaux, du nettoyage des conteneurs d'aliments pour animaux, ainsi que dans les poussières sédimentées dans les bâtiments d'élevage dans l'Iowa aux États-Unis [88, 89].

Les études ont été réalisées durant des années où les conditions météorologiques étaient favorables à la croissance d'*Aspergillus flavus* et où les concentrations en aflatoxines étaient inacceptables du point de vue de la sécurité alimentaire dans un tiers des échantillons de maïs prélevés. Ces céréales étaient invendables et souvent utilisées par les fermiers comme aliments pour leurs animaux.

Lors de la récolte et du déchargement de céréales, on retrouvait dans l'air respectivement jusqu'à 67 et 91 ng/m<sup>3</sup> d'AFB1.

Des concentrations plus élevées d'AFB1 dans l'air ont été retrouvées dans les bâtiments fermés où les porcs étaient nourris (de 5 à 421 ng/m<sup>3</sup>) et lors du nettoyage de bacs de stockage des grains de céréales de ces porcheries (de 124 à 4 849 ng/m<sup>3</sup>). De 23 à 5 100 ppb d'AFB1 ont été retrouvés dans la poussière sédimentée des porcheries. La concentration de l'AFB1 dans le maïs destiné à l'alimentation animale variait de 11 à 23 ppb.

L'étude a conclu que les fermiers étaient particulièrement exposés à l'AFB1 pendant les opérations de nettoyage des bacs de stockage de céréales pour animaux et lors de l'alimentation des animaux dans ces bâtiments fermés.

La première et à ce jour la seule étude française concernant la métrologie des aflatoxines sur les lieux de travail a été réalisée par une équipe de l'INRS [72]

dans la filière de fabrication d'aliments pour animaux : importation de tourteaux d'arachides contaminés, détoxification en unités spécialisées, formulation d'aliments pour animaux. Les prélèvements effectués sur le terrain n'avaient pas pour but l'étude exhaustive de tous les secteurs considérés à risque mais plutôt de valider le protocole métrologique. Les prélèvements pour les mesures d'exposition des travailleurs pendant leur activité ont été réalisés avec des pompes individuelles.

Les ouvriers les plus exposés étaient les caliers (opérations manuelles diverses de grattage, nettoyage) et les conducteurs de chouleurs qui travaillaient en fond de cale sans système de ventilation. Les niveaux d'empoussièrement étaient très importants dépassant fréquemment 100 mg/m<sup>3</sup> pour la fraction respirable et 100 ng d'AFB1/m<sup>3</sup> d'air. L'exposition pour les activités de déchargement de bateau sur le pont et les cales variait de 0,8 à 300 ng d'AFB1/m<sup>3</sup> d'air. Sur le quai, les opérateurs pouvaient se trouver exposés à des concentrations d'AFB1 allant de 0,6 à 19 ng/m<sup>3</sup> d'air. Les signaleurs qui guidaient les opérations à partir du pont pouvaient aussi être très exposés, mais avec de grandes variations dues aux fluctuations du vent. L'exposition diminuait à mesure qu'on s'éloignait du bateau : c'était le cas des agents de trémie (préposés au chargement des camions) et des grutiers (transfert des tourteaux de la cale à la trémie). Ces derniers étaient rarement dans le nuage de poussière. Une exposition non négligeable a été retrouvée chez les personnels du stockage (de 0,5 à 20 ng d'AFB1/m<sup>3</sup> d'air, hangars peu ventilés) ainsi que chez les camionneurs qui assuraient la navette entre les trémies et les hangars, le déchargement du camion étant l'activité la plus polluante (de 0,3 à 12 ng d'AFB1/m<sup>3</sup> d'air). L'empoussièrement était plus important lors de la manipulation de farine qu'avec celle des plaquettes, celle des granulés donnant des valeurs intermédiaires. Les granulés émettaient les poussières les plus fines. La concentration atmosphérique en AFB1 était directement liée au niveau d'empoussièrement. Par ailleurs, plus la taille des particules était petite, plus leur concentration en AFB1 était élevée. Les particules de diamètre aérodynamique supérieur à 3,1 mm contenaient 20 µg d'AFB1/kg de poussière alors que les particules de diamètre inférieur à 0,04 mm en contenaient 470 µg/kg. Tous les autres secteurs en aval étaient à des niveaux d'empoussièrement et d'aflatoxines bien inférieurs, souvent aux limites de sensibilité de l'analyse. La concentration de l'AFB1 dans l'air pendant les activités de détoxification variait de 0,2 à 0,8 ng/m<sup>3</sup>. Elle était inférieure à 0,1 ng/m<sup>3</sup> pendant les activités de formulation d'aliments pour animaux.

Selon les auteurs, en dehors des bonnes pratiques agricoles, la meilleure protection pourrait être apportée



TABLEAU IX

## Utilisation de biomarqueurs des mycotoxines en milieu de travail.

Objectif d'étude	Résultats	Conclusion des auteurs	Référence
<b>Aflatoxine B1 (AFB1)</b>			
Au Danemark, les adduits de l'AFB1 à l'albumine sérique ont été mesurés chez 9 travailleurs de 2 usines d'aliments pour animaux après au moins 2 semaines de vacances et, ensuite, après 4 semaines de travail Limite de détection : 5 pg d'AFB1/mg d'albumine	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Après le retour de vacances, seulement 2/45 échantillons étaient positifs (50 et 54 pg AFB1/mg d'albumine)</li> <li>▶ Après 4 semaines de travail, 7/45 échantillons, dont 6 travailleurs, initialement testés sans adduits, étaient positifs (de 44 à 100 pg d'AFB1/mg d'albumine)</li> </ul>	Les résultats suggèrent une exposition professionnelle aux aflatoxines	Autrup et al., 1991, 1993 [85, 86]
<b>Ochratoxine A (OTA)</b>			
En Allemagne, le taux sanguin d'OTA des salariés des malteries (n=7) a été comparé à celui de la population locale (n=74)  Pas de limite de détection indiquée	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ OTA sanguin des salariés des malteries : 0,13-2,6 ng/ml</li> <li>▶ OTA sanguin plus élevé en octobre (médiane à 0,58 ng/ml), après l'arrivage des céréales, qu'en été (médiane à 0,34 ng/ml).</li> <li>▶ OTA sanguin de la population locale : 0,07-0,91 ng/ml (médiane à 0,21 ng/ml)</li> </ul>	Le taux sanguin d'OTA est plus élevé chez les salariés des malteries ( <i>pas de comparaison statistique</i> )	Gareis et Meussdoerfer, 2000 [69]
En Toscane, le taux sanguin d'OTA a été mesuré chez les personnes exposées (n=6) aux poussières aériennes issues de la manipulation et de la transformation de denrées alimentaires (café, cacao, épices...) susceptibles d'être contaminées dans 3 petites entreprises agroalimentaires et comparé à ceux de témoins (n=23) et de la population générale Limite de détection : 0,1 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ OTA sanguin dans le groupe exposé : 0,94-3,28 ng/ml (moyenne : 2,29 ng/ml)</li> <li>▶ OTA sanguin des témoins : 0,03-0,95 ng/ml (moyenne : 0,33 ng/ml)</li> <li>▶ Moyenne significativement supérieure dans le groupe exposé (p = 0,004)</li> <li>▶ Taux moyen sanguin d'OTA dans le groupe exposé bien supérieur au taux moyen d'OTA des donneurs du sang européens en bonne santé : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,53 ng/ml en Italie</li> <li>• 0,4 ng/ml en France</li> <li>• 0,45 ng/ml en Allemagne</li> <li>• 0,18 ng/ml en Suède</li> </ul> </li> </ul>	L'inhalation sur le lieu de travail peut être considérée comme une voie d'exposition efficace et additionnelle à la voie alimentaire	Iavicoli et al., 2002 [73]
En Norvège, le taux sanguin d'OTA et la concentration d'IgG contre <i>P. verrucosum</i> (le plus important producteur d'OTA dans les climats tempérés) des travailleurs des fermes (n=106) ont été comparés à ceux de témoins (n= 104) Limite de détection : 10 ng/l	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Tous les échantillons sanguins contenaient de l'OTA de 21 à 5 534 ng/l</li> <li>▶ Pas de différence significative entre le taux moyen sanguin d'OTA des travailleurs des fermes (375 ng/l) et celui des témoins (423 ng/l)</li> <li>▶ Pas de corrélation entre le taux d'OTA et le travail à la ferme, le sexe, l'âge ou le taux d'IgG contre <i>P. verrucosum</i>.</li> </ul>	L'exposition respiratoire à l'OTA lors du travail à la ferme semble être d'une importance mineure par rapport à l'exposition alimentaire	Skaug, 2003 [109]
En Allemagne du Sud, le taux sanguin d'OTA des salariés des usines de traitement de déchets a été comparé au taux sanguin d'OTA de la population générale (médiane à 0,21 ng/ml) Limite de détection : 0,05 ng/ml Limite de quantification : 0,1 ng/ml.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ OTA sanguin (médiane) dans les groupes de personnes issues des pays de l'Union Européenne : <ul style="list-style-type: none"> <li>• salariés à la réception des déchets (n=76) : 0,36 ng/ml</li> <li>• salariés du tri (n=60) : 0,53 ng/ml</li> <li>• témoins (n=84) : 0,39 ng/ml</li> </ul> </li> <li>▶ OTA sanguin (médiane) dans les groupes de personnes issues des pays européens ne faisant pas partie de l'Union Européenne : <ul style="list-style-type: none"> <li>• salariés à la réception des déchets (n=9) : 0,52 ng/ml</li> <li>• salariés du tri (n=72) : 0,50 ng/ml</li> <li>• témoins (n=4) : 0,41 ng/ml</li> </ul> </li> <li>▶ Taux le plus élevé d'OTA sanguin : <ul style="list-style-type: none"> <li>• salariés de dépose : 1,65 ng/ml</li> <li>• salariés de triage : 2,97 ng/ml</li> <li>• témoins : 2 ng/ml</li> </ul> </li> </ul>	Les travailleurs de l'industrie des déchets ont un taux sanguin d'OTA plus élevé qui pourrait provenir de l'exposition aux bioaérosols lors du travail Les résultats suggèrent que les salariés affectés au triage des déchets sont plus exposés à l'OTA que les salariés affectés à la réception des déchets ( <i>pas de comparaison statistique</i> )	Degen et al., 2003 [110]
En Allemagne, le taux sanguin d'OTA a été déterminé chez des salariés (n=61) de dépôts de céréales Limite de détection : 0,05 ng/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ OTA sanguin des salariés de dépôts de céréales : 0,07-0,75 ng/ml moyenne : 0,28 ng/ml, médiane : 0,26 ng/ml</li> <li>▶ OTA sanguin de la population générale : 0,06-2,03 ng/ml, médiane à 0,21 ng/ml</li> </ul>	Le taux sanguin d'OTA chez les salariés correspondait au taux de la population générale Pas d'indication que l'inhalation d'OTA lors de l'exposition professionnelle chez les travailleurs des dépôts des céréales contribue à augmenter significativement le taux sanguin de l'OTA	Degen et al., 2007 [111]

par la réduction globale de l'empoussièrement (modification des procédés) lors des activités les plus polluantes. La protection individuelle (masques antipoussières, casques ou cagoules avec adduction d'air) est nécessaire pour certains postes de travail, où les mesures collectives sont difficiles à mettre en œuvre ou peuvent s'avérer insuffisantes (par exemple pour les signaleurs, caliers et conducteurs de chouleurs). Cependant, l'utilisation de protection respiratoire, même avec une bonne efficacité, ne résout pas le problème de l'imprégnation par voie cutanée, non négligeable avec des niveaux d'empoussièrement aussi importants.

En Toscane, les taux sanguins d'ochratoxine A (OTA) ont été mesurés chez les personnes exposées aux poussières aériennes issues de la manipulation et de la transformation de denrées alimentaires susceptibles d'être contaminées par cette mycotoxine dans trois petites entreprises agroalimentaires [73]. Des échantillons d'air ont également été prélevés dans différents lieux de travail de ces entreprises. Au total, 26 travailleurs manipulaient du café, des fèves de cacao et des épices sans protection individuelle dans des locaux dépourvus de systèmes de ventilation locale ou générale. Quarante-quatre échantillons de poussières aériennes ont été prélevés par pompes individuelles à hauteur des voies respiratoires de tous les travailleurs (n = 26) ainsi que par prélèvements stationnaires. Six des 26 travailleurs ont donné des échantillons sanguins prélevés en fin de poste. Des échantillons de contrôle ont été prélevés chez un groupe de 23 personnes non exposées.

La concentration d'OTA dans l'air (échantillons individuels et d'ambiance) a varié entre < 0,003 et 8,15 ng/m<sup>3</sup>. Le taux d'OTA mesuré dans la zone de respiration des 6 travailleurs qui ont donné leur consentement pour le monitoring biologique, a varié entre 0,006 et 0,087 ng/m<sup>3</sup>. Les taux d'OTA dans les substrats alimentaires ne sont pas indiqués.

Les concentrations les plus élevées d'OTA dans l'air ont été retrouvées dans deux prélèvements individuels sur le poste d'emballer de poivre noir : 5,36 et 8,15 ng/m<sup>3</sup>. Les niveaux d'empoussièrement les plus élevés correspondaient également à ce poste de travail : 13,3 et 20,5 mg/m<sup>3</sup>. Le taux sanguin d'OTA a été retrouvé entre 0,94 et 3,28 ng/ml dans le groupe exposé et entre 0,03 et 0,95 ng/ml dans le groupe témoin, la moyenne étant significativement supérieure dans le groupe exposé (p = 0,004). Le taux sanguin moyen d'OTA dans le groupe exposé était bien supérieur au taux moyen des donneurs de sang sains européens montrant, selon les auteurs, que l'inhalation sur le lieu de travail peut être considérée comme une voie d'exposition efficace venant s'ajouter à l'exposition par voie alimentaire. Les chercheurs ont conseillé le monitoring environnemental et biologique aux postes de travail où sont manipulés les produits pouvant être contaminés.

## ESTIMATIONS DES EXPOSITIONS INDIVIDUELLES EN MILIEU PROFESSIONNEL

Les doses de mycotoxines pouvant effectivement être inhalées lors du travail en milieu industriel ou agricole ont été estimées dans plusieurs études à partir de différents paramètres.

Le **tableau X** présente les estimations publiées de la dose inhalée des mycotoxines lors de l'activité professionnelle. Deux études [67, 68] comparent les doses calculées reçues lors de l'activité professionnelle aux doses journalières tolérables (DJT) établies pour certaines mycotoxines par voie orale afin de garantir la sécurité alimentaire. Sauf pour ce qui concerne les activités de vidange des conteneurs de céréales, où l'exposition professionnelle pourrait atteindre 50 % de la DJT de l'OTA, les quantités de mycotoxines inhalées sont faibles, comparées aux doses journalières tolérables.

Cependant, les expositions professionnelles aux mycotoxines pourraient être supérieures à l'estimation de l'exposition quotidienne aux mycotoxines par voie alimentaire en France métropolitaine. En effet, celle-ci ne représente qu'un très faible pourcentage de la DJT pour la majorité de la population. Seule l'exposition des végétaliens représente un pourcentage significatif de la DJT pour les aflatoxines (23 %), l'ochratoxine A (15 %) et la zéaralénone (31 %), du fait de leur consommation importante en céréales et produits dérivés [115].

## Effets sur la santé

En dehors de quelques situations particulières où les mycotoxines dans l'air pourraient être impliquées dans la genèse de maladies aiguës chez les personnes exposées, ce sont surtout leurs effets à long terme qui inquiètent en santé au travail. Par le passé, les mycotoxines présentes dans l'air ont parfois été vues comme probables agents étiologiques de plusieurs syndromes mal élucidés : syndrome toxique associé à l'exposition aux poussières organiques, syndrome des bâtiments malsains, syndrome de fatigue chronique. Toutefois, leur rôle dans ces pathologies, s'il en existe un, reste aujourd'hui indéterminé.

Depuis les premières interrogations sur le risque des mycotoxines en milieu de travail dans les années 80-90 [116 à 118], des articles de synthèse sur ce sujet viennent récemment d'être publiés [119, 120] et soulignent les nombreuses incertitudes qui persistent quant au risque professionnel suite à l'exposition aux mycotoxines ainsi que la nécessité de recherches complémentaires.

TABLEAU X

## Estimation de la dose de mycotoxines inhalée lors de l'activité professionnelle.

Activité	Mycotoxine	Données retenues pour les calculs	Dose calculée inhalée	Dose recalculée sur 8 h	Référence
Fabrication d'huile d'arachide	AFBI	AFBI dans les poussières sédimentées et aériennes : 250 µg/kg de poussière	0,04-2,5 µg/ 45 h	7-440 ng	Van Nieuwenhuize et al., 1973 [77]
Manipulation, décorticage d'arachides	AFBI	AFBI : 0,2 ng/m <sup>3</sup> Ventilation : 1 m <sup>3</sup> /h	1,6 ng/8 h 8 ng/40 h	1,6 ng	Sorenson et al., 1984 [81]
Fabrication d'aliments pour bétail	AFBI	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Concentration AFBI dans les poussières aériennes serait la même que dans le substrat : 140 µg/kg</li> <li>▶ Empoussièrément : 100 mg/m<sup>3</sup></li> <li>▶ Ventilation : 25 l/min</li> <li>▶ Poids : 70 kg</li> </ul>	170 ng/jour de travail (8 h)	170 ng	Olsen et al., 1988 [112]
Fabrication d'aliments pour animaux	AFBI	À partir des adduits de l'AFBI à l'albumine sérique, en sachant que 5% de l'AFBI se lie à l'albumine et en assumant que l'exposition était uniforme pendant 30 jours entre les deux prélèvements sanguins	64 ng/kg/jour*	4 480 ng*	Astrup et al., 1991, 1993 [85, 86]
Travail dans les fermes laitières	OTA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ OTA dans la poussière : 70 µg/kg</li> <li>▶ Poussière : 0,21 mg/m<sup>3</sup></li> <li>▶ Ventilation : 6 l/min ou 0,36 m<sup>3</sup>/heure</li> </ul>	5 pg/h	40 pg	Skaug et al., 2000 [97]
Manipulation de céréales (blé, avoine, orge) dans des fermes : • battage, • stockage, • vidange des conteneurs	OTA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Ventilation : 30 l/min</li> <li>▶ Poids : 80 kg</li> <li>▶ OTA (médiane et variation) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 (0,6-200) pg/m<sup>3</sup></li> <li>• 40 (2-600) pg/m<sup>3</sup></li> <li>• 37 (3-14 000) pg/m<sup>3</sup></li> </ul> </li> </ul>		8,64-2 880 pg** 28,8-8 640 pg** 43,2-201 600 pg**	Halstensen et al., 2004 [67]
Travail dans un silo à grains	Toxine T-2	Pas de précisions	> 1 µg/8 h	> 1 µg	Gerberick et Sorenson, 1983 [26]
Production de grains	HT-2 toxine	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Poussière : 45 mg/m<sup>3</sup></li> <li>▶ HT-2 toxine : 2 000 µg/kg de poussière</li> <li>▶ Ventilation : 30 l/min</li> </ul>	1,3 µg/8 h	1,3 µg	Référence citée par Nordby et al., 2004 [103]
Environnement « propre » Air de l'usine de compost Air près de la paille moisie ou d'un lieu du stockage du matériel organique	Alcaloïdes de l'ergot	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Concentration de spores d'<i>A. fumigatus</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 UFC/m<sup>3</sup></li> <li>• 10<sup>7</sup> UFC/m<sup>3</sup></li> <li>• 10<sup>11</sup> UFC/m<sup>3</sup></li> </ul> </li> <li>▶ Ventilation : 0,63 m<sup>3</sup>/h</li> <li>▶ Concentration en alcaloïdes de l'ergot = 1% de la masse des spores</li> </ul>	3,7 pg/h 180 ng/h	29,6 pg 1,44 mg	Panaccione et Coyle, 2005 [113]

## AFLATOXINES

Concernant les risques liés à une exposition aux aflatoxines en milieu de travail, les informations dont on dispose aujourd'hui, sont tirées d'études de mortalité ou morbidité réalisées sur un faible nombre de travailleurs et durant des années où les concentrations en

poussières et en aflatoxines en milieu de travail étaient probablement élevées.

Aux Pays-Bas, les études réalisées dans une huilerie d'arachide et de lin ont montré un excès de mortalité globale par cancer et un excès de mortalité par cancer des voies respiratoires (trachée, bronches, poumons) dans le groupe considéré exposé aux aflatoxines lors de

**TABLEAU X**  
(suite)

Activité	Mycotoxine	Données retenues pour les calculs	Dose calculée inhalée	Dose recalculée sur 8 h	Référence
Poussières dans des usines de traitement de : ► maïs (moulin) ► riz (moulin) ► formulation d'aliments pour animaux ► copra (moulin)	Aflatoxines totales	► Ventilation : 1 m <sup>3</sup> /h  ► Aflatoxines, (C min/max) : 0,01/14,22 ng/m <sup>3</sup> Poussière (C min/max) : 7/417 mg/m <sup>3</sup> ► Aflatoxines, (C min/max) : 0,09/7,39 ng/m <sup>3</sup> Poussière (C min/max) : 60/80,71 mg/m <sup>3</sup> ► Aflatoxines, C (min/max) : 0,04/13,26 ng/m <sup>3</sup> Poussière (C min/max) : 26,2/350 mg/m <sup>3</sup> ► Aflatoxines, C (min/max) : 0,04/0,49 ng/m <sup>3</sup> Poussière (C min/max) : 7,9/18,9 mg/m <sup>3</sup>		0,06-113,8 ng  0,72-59,15 ng  0,29-106,12 ng  0,32-3,95 ng	Sales et Yoshizawa, 2006 [95]
Travail dans un silo des céréales	OTA  DON  ZEA	► Mycotoxines dans la poussière : • C médiane = 0,4 ng/g • C max= 20 ng/g  • C médiane = 416 ng/g • C max= 2000 ng/g  • C médiane = 126 ng/g • C max=320 ng/g ► Poussières dans l'air : • C médiane = 3 mg/m <sup>3</sup> • C max = 100 mg/m <sup>3</sup> ► Ventilation : 600 l/h (travail normal) et 3 000 l/h (travail physique intense) ► Biodisponibilité : 100% ► Poids : 70 kg ► Pas d'équipement de protection individuelle	Comparaison avec la dose journalière tolérable (DJT) par voie orale : 5% de la DJT pour l'OTA 7% pour le DON 6% pour la ZEA dans le pire des cas  DJT utilisées : OTA : 14,3 ng/kg/jour (100 ng/kg/semaine) DON : 1 µg/kg/jour ZEA : 0,2 µg/kg/jour	• 0,006 ng • 50 ng  • 6 ng • 5 000 ng  • 1,8 ng • 800 ng	Mayer et al., 2007 [68]
Environnement avec papier peint moisie infesté par <i>S. chartarum</i>	Satratoxines G+H	Ventilation : 6 l/min au repos	2 ng/8 h	2 ng	Gottschalk et al., 2008 [114]
Activités dans un poulailler industriel dont le ramassage des œufs	AFB1 AFG2 OTA ZEA	Pas de précision		0,504-1,512 ng 0,752-2,28 ng 68,24 ng 17,432-20,512 ng (concentrations inhalées pendant la journée de travail, durée non précisée)	Wang et al., 2008 [96]

**COMMENTAIRES**

UFC : unités formant colonies

C médiane : concentration médiane

C min/max : concentration minimale/maximale

\* Il n'est pas précisé s'il s'agit de la journée de travail de 8 heures ou la journée de 24 heures. Pour les calculs, il a été considéré que les estimations des auteurs ont été faites sur la journée de travail de 8 heures

\*\* Ces calculs ont été faits à partir des données des auteurs

\*\*\* DJT de l'OTA est recommandée actuellement à 100 ng/kg/semaine par le Comité conjoint d'experts de l'Organisation mondiale de la santé et de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture sur les additifs alimentaires (JECFA) et à 120 ng/kg/semaine par l'Autorité européenne de sécurité des aliments

la manipulation des tourteaux contaminés [77, 121].

Au Danemark [112], le registre danois du cancer a été utilisé pour étudier le risque de cancer chez le personnel masculin de 241 usines d'aliments pour bétail, ayant travaillé au cours de la période 1964-1984. Tous les travailleurs qui, à partir du 1<sup>er</sup> avril 1964 et jusqu'à la découverte du cancer entre 1970 et 1984, avaient un

temps de travail dans une de ces usines supérieur à celui de leurs autres activités professionnelles pour la même période ont été retenus. Le SPIR (*Standardized Proportional Incidence Ratio*), qui mesure la proportion relative du cancer chez les employés des usines par rapport à la proportion de cancer chez tous les employés du Danemark après ajustement sur l'âge et l'année, a

été utilisé pour le calcul du risque. Les auteurs ont considéré que, dans les années 70, la contamination moyenne des aliments pour animaux par l'AFB1 était de l'ordre de 140 µg/kg et l'empoussièrément des usines de l'ordre de 100 mg de poussière par m<sup>3</sup>. L'estimation de la dose journalière d'AFB1 reçue par les travailleurs par voie respiratoire était de 170 ng/jour. Il n'y a pas eu de mesure de la pollution atmosphérique par les aflatoxines sur les lieux de travail.

Pour l'ensemble des travailleurs, l'étude a mis en évidence 398 cancers. Globalement, il n'y avait pas d'excès de risque ni de cancer du foie, ni de cancer de la vésicule et des voies biliaires, ni de cancer pulmonaire. Mais un excès significatif de cancer du foie et de cancer des voies biliaires a été noté pour le sous-groupe des travailleurs exposés plus de 10 ans (foie : SPIR = 246, IC 95 % = 108-486 ; vésicule et voies biliaires : SPIR = 298, IC 95 % = 109-659). Au total 12 cancers du foie et des voies biliaires ont été observés au lieu de 4,5 attendus. Par ailleurs, un excès significatif de cancer des glandes salivaires (SPIR = 480, IC 95 % = 152-1 157, 4 cancers observés au lieu de 0,8 attendus) et de cancer du médiastin (SPIR = 347, IC 95 % = 127-770, 5 cancers observés au lieu de 1,4 attendus) a été observé.

Quelques rares observations de cancer chez des personnes parfois jeunes et manipulant des aflatoxines ont été l'objet de publications sans qu'aucun lien causal soit prouvé. Deux cas d'adénocarcinome du colon ont été décrits chez des biochimistes anglais qui grattaient régulièrement des plaques de chromatographie en couche mince incrustées d'aflatoxines, sans enceinte de sécurité pendant leur travail. Un biochimiste a travaillé avec ce matériel de 1962 à 1964 et a développé les symptômes en 1971, à l'âge de 42 ans. Le second a fait ce travail pendant 12 mois entre 1969 et 1970 et a développé les symptômes en 1972, à l'âge de 28 ans [122].

Le cas de deux ingénieurs chimistes ayant travaillé sur le développement d'une méthode de stérilisation des arachides brésiliennes contaminées par *A. flavus* et décédés suite à un cancer pulmonaire est souvent cité. L'analyse du tissu pulmonaire chez un des ingénieurs a révélé une substance qui pouvait être de l'aflatoxine [123].

---

#### OCHRATOXINE A (OTA)

Un cas de contamination probable par inhalation de spores d'*Aspergillus ochraceus* (*A. ochraceus*) a été décrit [124, 125].

Une fermière de 52 ans et son mari ont présenté des difficultés respiratoires, une pesanteur épigastrique, une asthénie, des brûlures rétrosternales après avoir travaillé 8 heures dans un grenier en manipulant du blé. Avant cette intervention, le grenier était resté fermé pendant plus de 2 ans. Les céréales n'avaient pas été

traitées par des pesticides avant leur stockage. Le blé manipulé était recouvert de moisissures et de poussière. Les symptômes présentés par le mari se sont résolus spontanément en 24 heures. Cinq jours après l'exposition, la femme a développé une insuffisance rénale aiguë oligurique. La biopsie rénale a révélé une nécrose tubulaire aiguë et des lésions glomérulaires minimales. La fonction rénale s'est normalisée après 40 jours sans recours à l'hémodialyse.

Un échantillon de blé prélevé a été étudié et le développement de plusieurs colonies d'*A. ochraceus* a été observé. Le diamètre moyen des spores d'*A. ochraceus* était de 3,5 µm. De l'OTA a pu être extraite de l'échantillon de blé prélevé.

Quatre cobayes et 4 lapins ont été exposés pendant 8 heures à l'air contaminé par la poussière du blé moisie prélevée dans le grenier. Deux lapins ainsi qu'un cobaye sont décédés respectivement 16, 34 et 24 heures après l'arrêt de l'exposition. Chez les deux lapins décédés, une nécrose tubulaire aiguë et une dégénérescence du foie avec accumulation de glycogène ont été retrouvées ainsi qu'un œdème pulmonaire chez l'un des lapins. Le foie du cobaye décédé montrait une dégénérescence sévère. Au 5<sup>e</sup> jour, tous les animaux encore vivants ont été sacrifiés et leurs organes ont été examinés. Chez 2 des 5 animaux, une nécrose tubulaire et une dégénérescence du foie étaient également présentes, mais les 3 animaux restants étaient indemnes de ces lésions.

Suite à cette étude, les auteurs ont évoqué l'hypothèse que les mystérieux décès des archéologues après l'ouverture des tombeaux égyptiens pourraient être dus à l'inhalation de mycotoxines, tout comme certains problèmes de santé rencontrés par les personnes manipulant de vieux livres.

---

#### TRICHOOTHÉCÈNES ET *STACHYBOTRYS CHARTARUM* (*S. CHARTARUM*)

Les informations concernant les effets des trichothécènes et de *Stachybotrys chartarum* (moisissure productrice de trichothécènes macrocycliques) sur la santé des personnes exposées en milieu industriel ou agricole sont disponibles surtout à travers des descriptions de cas où le rôle étiologique des trichothécènes a été présumé.

#### Toxine T-2

Chez des employés de laboratoire, une exposition accidentelle à des cultures de moisissures produisant la toxine T-2 a provoqué des lésions inflammatoires du visage, suivies d'une desquamation de la peau et d'une irritation locale considérable [126].



## Déoxynivalénol (DON)

Des problèmes de santé récurrents pendant plusieurs années ont été rapportés chez des travailleurs plantant *Ammophila arenaria*, une plante servant à contrôler l'érosion du sable et à stabiliser les dunes aux Pays-Bas [127].

Les symptômes comprenaient œdème facial, éruption pustuleuse des extrémités et occasionnellement du tronc, des parties génitales, irritation oculaire avec des sécrétions purulentes, brûlures nasales occasionnellement accompagnées d'épistaxis, de toux, parfois avec crachats teintés de sang. Les symptômes apparaissaient rapidement après le début de l'activité et disparaissaient 1 à 3 jours après l'arrêt du travail. Une nouvelle exposition à la plante provoquait des symptômes plus intenses. Certaines années, les symptômes étaient peu marqués et seulement quelques travailleurs étaient touchés ; d'autres années, presque tous les travailleurs exposés étaient symptomatiques. Aucune de ces personnes n'était atopique (tests cutanés réalisés) et les lésions cutanées observées lors de l'exposition n'évoquaient pas une réaction allergique.

Si la plantation de boutures débutait juste après que la plante eut été coupée, il n'y avait jamais de problème de santé. Si les boutures de la plante, avant d'être plantées, étaient stockées de quelques jours à 1-2 mois dans les entrepôts en plein air, les travailleurs les manipulant ensuite manifestaient des symptômes. Du déoxynivalénol (DON) a été retrouvé dans les boutures de plantes qui avaient été stockées pendant plus d'une semaine à l'air libre et l'espèce *Fusarium culmorum* a été isolée de ces plantes. Les isolats de cette moisissure étaient capables de fabriquer du DON *in vitro* et après inoculation dans du blé.

Les chercheurs ont attribué les symptômes à une exposition cutanée et respiratoire au DON dont la production a été favorisée par le stockage des plantes infectées par *Fusarium culmorum* et/ou le stockage sur le sable pollué par des débris de plantes infectées par cette moisissure. Plusieurs mesures ont été recommandées : le port de gants, de masques de protection respiratoire lors du travail, la suppression du stockage et l'utilisation seulement de boutures fraîchement coupées, obtenues à partir de jeunes plantes. Ces conseils de prévention ont été suivis. Les deux années suivantes, aucun problème de santé n'a été recensé chez ces travailleurs.

## *Stachybotrys chartarum* (*S. chartarum*)

Des lésions cutanées, des conjonctivites, des rhinites, des laryngites ont été observées chez les travailleurs de fermes laitières en Bosnie-Herzégovine et attribuées à une exposition à de la paille contaminée par *S. charta-*

*rum* [128]. En Hongrie, 23 personnes ont développé des symptômes comprenant difficultés respiratoires, irritation de la gorge et des yeux, sécrétions nasales sanglantes, œdème palpébral, hyperhémie du visage, asthénie, hypersudation, lésions cutanées érythémateuses du scrotum, du pli interfessier ainsi que des creux poplités, 24 heures après la manipulation de paille contaminée par *Stachybotrys*. Ces symptômes ont disparu pour la plupart une semaine après l'arrêt de l'exposition et ont été attribués à l'inhalation de spores contenant des toxines de *Stachybotrys* et au contact cutané avec ces toxines [129]. Des problèmes de santé ont été observés chez les chevaux et le personnel d'un club hippique de la région toulousaine dont la paille moisie était fortement contaminée par *S. chartarum* [130]. Chez le personnel ayant manipulé la paille moisie, les signes cliniques comprenaient rhinite et conjonctivite, toux spasmodique et productive le soir ainsi que asthénie, fatigabilité inhabituelle, myalgies et contre-performances sportives.

Des lésions inflammatoires très douloureuses du bout des doigts, suivies d'une desquamation ont été décrites après la manipulation de pots de fleurs en papier recyclé sur lesquels un développement massif de *S. chartarum* a été noté [131]. Les symptômes ont été attribués aux trichothécènes produits par cette moisissure et ont disparu avec le port de gants. Les concentrations de spores viables de *S. chartarum* lors de la manipulation des pots allaient jusqu'à 7 500 spores/m<sup>3</sup> d'air. Quand les pots n'étaient pas manipulés, on retrouvait de 30 à 100 spores viables/m<sup>3</sup>.

Dans un article de synthèse [132], les décès inexplicables de poissons d'un établissement d'élevage de poissons d'aquarium ont été rapportés à une contamination des murs de l'établissement et des murs des aquariums par *Stachybotrys*. Chez les travailleurs qui nettoyaient ces aquariums et transféraient les poissons d'un aquarium à l'autre, des lésions rouges et hyperhémiques des mains ont été notées.

La problématique liée à la présence de *Stachybotrys chartarum* et de ses toxines, en particulier les trichothécènes macrocycliques, dans l'air intérieur des locaux non industriels est traitée succinctement plus loin dans la partie « Air intérieur ».

---

## MYCOTOXINES TRÉMORGÈNES

Une encéphalopathie d'apparition aiguë accompagnée de tremblements chez un jeune homme a été attribuée à une exposition à des mycotoxines à effets trémorgéniques [133].

Ce jeune homme de 16 ans en bonne santé et sans antécédent particulier a aidé son frère aîné et son père

## ALCALOÏDES DE L'ERGOT

à déplacer du fourrage moisi (trèfle rouge, luzerne, fléole) d'un silo jusqu'à la ferme laitière familiale. Cet ensilage a été stocké pendant l'hiver. Aucun pesticide n'a été utilisé. Le frère et le père travaillaient à l'intérieur du silo en enlevant le fourrage moisi et le jeune homme le récupérait sur la glissière de déchargement. À son poste de travail, entouré par une grange, l'empeusement était important. Aucun des 3 hommes ne portait de protection respiratoire.

Dans les heures suivant la fin du travail, tous les trois ont eu des sensations de malaise, de fatigue et des céphalées. Le jeune homme et son frère sont devenus fébriles avec, pour le jeune homme, une température à 41,1 °C les deux jours suivants. Ils ont également présenté des nausées, des vomissements et des frissons. Aucun des trois ne présentait de symptômes respiratoires. Chez le frère aîné et le père, les symptômes se sont résolus en 48 heures. Le plus jeune a vu ses symptômes grippaux s'amender mais il a développé une somnolence progressive, un ralentissement psychomoteur et un tremblement incapacitant, ce qui a entraîné son hospitalisation.

Son examen clinique était normal en dehors de l'examen neurologique. Il paraissait très rigide et ses mouvements étaient très lents. Des contractions musculaires ont pu être observées dans tous les groupes musculaires importants du corps, incluant la face et la langue. Lors des mouvements, il présentait un tremblement d'une large amplitude qui ne variait pas avec la posture mais augmentait avec l'anxiété. Il marchait avec l'aide de deux personnes. Il ne pouvait pas rester debout seul. Il était désorienté dans le temps et dans l'espace et était très lent pour répondre aux questions. Sa capacité d'attention était diminuée. Il était incapable de faire l'addition de deux chiffres. Tous les symptômes se sont résolus sans séquelle en une semaine.

Les examens multiples réalisés à l'hôpital n'ont pas pu trouver d'explication aux symptômes présentés.

Les cultures des échantillons d'ensilage ont révélé la présence de moisissures du genre *Aspergillus* comme *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus*, *A. clavatus* et des espèces des genres *Rhizopus*, *Mucor*, *Penicillium*, *Cephalosporium*, *Pneicilomyces*. Certaines de ces espèces sont connues pour leur capacité à produire des mycotoxines trémorgéniques. Par exemple, *A. fumigatus* peut produire la tryptoquivaline et le verruculogène ainsi que les fumitrémorgénines A et B.

À cause des circonstances d'exposition, de la similitude des symptômes présentés avec ceux notés chez les animaux exposés à des mycotoxines trémorgènes, et en l'absence d'autre explication, les auteurs ont fait l'hypothèse que la maladie du jeune homme avait été provoquée par l'inhalation de mycotoxines trémorgènes contenues dans la poussière d'ensilage contaminé.

Des douleurs croissantes à la marche dans les deux mollets et les pieds, évoluant depuis 6 mois chez un fermier allemand de 42 ans non fumeur et sans aucun autre facteur de risque cardiovasculaire ainsi que sans aucun antécédent particulier, ont été attribuées à une exposition professionnelle aux alcaloïdes de l'ergot [134].

Le périmètre de marche était restreint à 50 mètres, les pouls distaux n'étaient pas palpables dans le membre inférieur droit et étaient très affaiblis dans le membre inférieur gauche. Le reste de l'examen clinique était normal.

Aucune anomalie n'a été trouvée lors du bilan comprenant le bilan sanguin (paramètres hématologiques, biochimiques, immunologiques, infectieux et de la coagulation), la radio de thorax, l'ECG, l'échographie et la tomодensitométrie abdominale, l'échocardiographie, l'écho-doppler des troncs supra-aortiques et l'examen ophtalmologique.

Les angiographies réalisées à 2 mois d'intervalle montraient un rétrécissement progressif des artères des deux membres inférieurs avec une occlusion des trois artères de la jambe droite au deuxième examen réalisé environ 6 mois après le début des symptômes. Il n'y avait pas de plaque artérielle visible.

La biopsie musculaire et celle de l'artère pédieuse droite montraient une atteinte musculaire neurogène sans signe d'inflammation. Le diamètre de l'artère était rétréci par endroits suite à une hypertrophie des cellules musculaires ainsi qu'un épaississement de l'intima. Il n'y avait pas de signe de vascularite.

L'interrogatoire approfondi a révélé que le patient avait été exposé à des poussières provenant du broyage du seigle utilisé par le fermier comme aliment pour les porcs. L'examen macroscopique du seigle a montré un niveau élevé de contamination par l'ergot. L'ergotamine a été retrouvée à la concentration de 9 mg/ml dans le plasma du patient. Chez 3 porcs sur 4 consommant les aliments contaminés, la présence d'ergotamine dans le sang a également pu être détectée.

Une intoxication médicamenteuse ou alimentaire par l'ergotamine a été exclue. Selon les auteurs, l'inhalation de l'ergotamine était responsable de sa présence dans le plasma.

Le traitement instauré par la prostaglandine E1, la doxazosine et l'acide acétylsalicylique n'a eu que très peu d'effet sur les symptômes du patient.

Dans les mois suivants, le patient a porté un masque de protection respiratoire pendant le broyage des aliments, puis il a remplacé le seigle par d'autres céréales et modifié le mode de préparation des aliments. L'arrêt complet de l'exposition à la poussière de farine contaminée a permis d'observer l'augmentation progressive du périmètre de marche jusqu'à la marche normale, la réouverture quasi complète de tous les vaisseaux des membres inférieurs à l'angiographie. L'ergotamine plasmatique a pro-

gressivement baissé passant de 9 à 4,1 ng/ml puis disparaissant complètement respectivement 1 mois, 3 mois et 4 mois après l'arrêt de l'exposition. Le taux d'ergotamine a baissé très lentement, ce qui indique, selon les auteurs, qu'après cette exposition prolongée par voie respiratoire, un dépôt dans un endroit inconnu de l'organisme s'était constitué et permettait le passage continu de petites quantités d'ergotamine dans le sang.

### MYCOTOXINES ET GROSSESSE, MYCOTOXINES ET CANCERS HORMONODÉPENDANTS

Chez l'animal, plusieurs mycotoxines se sont avérées reprotoxiques [1].

Chez la femme enceinte, le risque d'une exposition professionnelle aux mycotoxines reste inconnu, mais trois articles de la même équipe ont abordé ce sujet. Selon les auteurs, une exposition professionnelle aux mycotoxines fait partie des hypothèses qui pourraient expliquer un excès de risque d'avortement tardif [135, 136] ou un risque de pré-éclampsie éventuellement diminué [137] chez les fermières / céréalières en Norvège. De la même façon, le surnombre de cancers hormonodépendants chez les fermières / céréalières par rapport aux autres fermières pourrait être lié à une exposition à des mycotoxines inhalées pendant leur travail [136].

## Air intérieur

La qualité de l'air intérieur est un problème récurrent et complexe. Les polluants potentiels d'origine chimique ou biologique sont nombreux. Parmi les polluants d'origine biologique, différentes espèces de moisissures, leurs constituants (spores, fragments de

colonies...) et leurs métabolites peuvent être retrouvés à l'intérieur des bâtiments, selon les activités pratiquées, les conditions environnementales et les caractéristiques des locaux (ventilation, humidité...).

De nombreuses mycotoxines ont été retrouvées et ont pu être quantifiées à l'intérieur de locaux non industriels (bureaux, habitations...) (*tableau XI*), le plus souvent sur des matériaux de construction moisissés et notamment le bois, les papiers peints, le plâtre ou plus rarement, dans l'air. Une disponibilité en eau très élevée, telle qu'il est possible d'en retrouver après certains dégâts des eaux, est indispensable à la sécrétion de mycotoxines sur des matériaux de construction. Il faut noter que des études du transfert des mycotoxines du substrat vers l'air ont montré que la quantité aérosolisée n'était pas proportionnelle à celle présente sur les matériaux moisissés et qu'elle variait selon la nature du support (papier peint classique ou vinyle, fibre de verre) [138, 139].

Habituellement, pour les occupants des locaux contaminés par des moisissures, l'exposition à des mycotoxines est rapportée à l'inhalation de spores ou des fragments de mycélium de taille comparable [63]. Néanmoins, il a été démontré que des particules beaucoup plus petites que des spores sont également relarguées par les colonies de certaines moisissures [140, 141]. En conditions expérimentales, des particules de taille 0,03 à 0,79 µm ont été libérées par les colonies de *Stachybotrys chartarum* (*S. chartarum*) en quantité très importante, jusqu'à plus de 500 fois supérieure à celles des spores de taille de 3,11 à 5,11 µm [142]. La présence de trichothécènes macrocycliques sur ces petites particules a été mise en évidence [143]. Mais, selon certains auteurs, il est improbable que ces très petits fragments puissent contribuer de façon significative à augmenter la concentration globale des mycotoxines dans l'air [144].

Quelques études ont pu mesurer les concentrations de trichothécènes macrocycliques dans l'air de locaux non industriels (*tableau XII*). La présence d'ochratoxine A (OTA) a été rapportée dans la poussière collectée à l'intérieur des conduits du système de

**Exemples de mycotoxines détectées sur des matériaux de construction et dans la poussière de l'air intérieur.**

**TABLEAU XI**

Trichothécènes		Autres mycotoxines
Macrocycliques	Simple	
Roridines A et E Satratoxines G et H Verrucarines A, B et J	3-Acétyleldéoxynivalénol Acétyl-T-2 toxine Déoxynivalénol Diacétoxycirpénol HT-2 toxine Nivalénol T-2 tétraol T-2 toxine T-2 triol Trichodermol Trichoverrines A et B Verrucarol	Acide ténuazonique Aflatoxines B1 et B2 Citrinine Gliotoxine 5-Métoxystérigmatocystine Ochratoxine A Roquefortine C Stérigmatocystine

TABLEAU XII

## Exemples des concentrations des trichothécènes macrocycliques détectées dans l'air intérieur.

Mycotoxine	Situation	Concentration	Technique	Pays	Référence
Toxicité exprimée en équivalents de toxine T-2 ou satratoxine G	Poussière aérienne prélevée dans des maisons humides contaminées par des moisissures (dont <i>S. chartarum</i> )	0,98-17,9 ng/m <sup>3</sup> 1,86-34,1 ng/m <sup>3</sup>	Firefly luciférase translation assay, mesure le niveau d'inhibition de la synthèse des protéines dans l'échantillon	États-Unis	Yike et al., 1999 [108]
Trichothécènes macrocycliques exprimés en équivalents de satratoxine G	Bâtiments contaminés par des moisissures (dont <i>S. chartarum</i> )  Prélèvements : ▶ statiques de 2 h ▶ «perturbés*» de 2 h ▶ «perturbés» de 30 min ▶ «perturbés» de 10 min	de <10 à >1 300 pg/m <sup>3</sup> d'air (différence significative avec le groupe témoin)  Médianes 9,0 pg/m <sup>3</sup> 7,5 pg/m <sup>3</sup> 61,5 pg/m <sup>3</sup> 248,5 pg/m <sup>3</sup>	ELISA, Quantitox kit pour trichothécènes (EnviroLogix, Portland ME)  Anticorps polyclonaux contre les trichothécènes roridine A, E, H et L-2, satratoxine G et H, isosatratoxine F, verrucarine A et I, verrucarol	Texas, États-Unis	Brasel et al., 2005 [145]
Trichothécènes macrocycliques	Locaux ayant subi des dégâts des eaux où la présence de <i>S. chartarum</i> ou <i>Chaetomium</i> a été détectée sur le mur	Moyenne : 0,62+/-0,65 ppb (pas de différence significative avec le groupe témoin)	Technique identique à la précédente (cf. case ci-dessus)	Arles, France	Charpin-Kadouch et al., 2006 [146]
Satratoxine G et satratoxine H	Espace endommagé par l'eau, <i>S. chartarum</i> détecté dans le papier peint moisi dans ce local	0,25 ng/m <sup>3</sup> 0,43 ng/m <sup>3</sup>	LC-MS/MS**	Allemagne	Gottschalk et al., 2008 [114]
Roridine E	Bâtiments ayant subi des dégâts des eaux avec une croissance des moisissures (>1 m <sup>2</sup> ) et odeur caractéristique	3,1-82 pg/m <sup>3</sup>	LC-MS/MS**	Belgique	Polizzi et al. 2009 [147]

## COMMENTAIRES

\* Les conditions perturbées : utilisation d'un brassage d'air pour générer de la matière particulaire dans les locaux envahis par les moisissures.

\*\* Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse

ventilation/chauffage d'une maison dont les habitants et les animaux domestiques présentaient des symptômes comparables à ceux présentés par les animaux intoxiqués par l'OTA [148]. La présence d'aflatoxines dans l'air intérieur ne semble pas avoir été rapportée avant une étude réalisée en Belgique dans des bâtiments ayant subi un dégât des eaux entraînant une croissance visible et importante de moisissures [147].

Selon différentes études, les personnes habitant ou travaillant dans des locaux humides et/ou envahis par des moisissures présenteraient plus souvent des problèmes de santé tels qu'asthme, infections récurrentes des voies aériennes, toux, sifflements et dyspnée [149, 150].

La responsabilité potentielle des moisissures ou de leurs métabolites, y compris les mycotoxines, a également été évoquée dans l'apparition, chez certains habi-

tants des lieux humides, de divers symptômes (malaise, fatigue, céphalées, diarrhée, syndrome grippal, irritations de la gorge, des yeux, de la peau...) [151 à 156] ainsi que divers troubles neurologiques, neuropsychiatriques et neurocognitifs (troubles de la concentration, de la mémoire...) [157 à 160] et une altération du système immunitaire [161].

Souvent, ce sont des trichothécènes macrocycliques (verrucarines, roridines, satratoxines) sécrétées par *S. chartarum* (encadré page ci-contre) qui sont mis en cause. Cette moisissure et ses métabolites divers ont fait l'objet de nombreuses études depuis la publication d'une association possible entre l'exposition à *S. chartarum* et l'hémorragie pulmonaire chez le très jeune enfant [162 à 166]. Néanmoins, la réévaluation ultérieure de toutes les données initiales a fait conclure que l'association causale entre cette maladie et l'exposition à *S. chartarum* n'était pas prouvée [167].

## Stachybotrys chartarum

*Stachybotrys chartarum* (*S. chartarum*) est une moisissure formant des colonies noir-verdâtre retrouvées notamment sur des matériaux riches en cellulose lorsque la disponibilité en eau y est très élevée.

Les spores de *S. chartarum* se distinguent de celles des autres moisissures car elles sont hydrophiles et tendent à s'agglomérer en une masse glutineuse. L'aérolisation des spores de *S. chartarum* se produit alors surtout dans des conditions sèches (faible humidité relative) en cas de manipulation du substrat ou de courants d'air.

*S. chartarum* peut produire des mycotoxines telles que les trichothécènes macrocycliques (verrucarine B et J ; roridine E, iso-E et L2 ; satratoxines F, G, H, iso-F, iso-G, iso-H...) aux effets cytotoxiques très puissants ainsi que les trichothécènes simples (trichodermine, trichodermol et verrucarol). De nombreux autres métabolites peuvent également être produits par cette moisissure : drimanes spirocycliques, atranones, stachylysine, stachybobines A, B, C, D, stachybotrines...

Chez l'animal, de nombreuses études de toxicité indiquent que l'exposition respiratoire à *S. chartarum* (spores, extraits de spores, composants actifs) peut provoquer une sensibilisation, une inflammation et avoir des effets cytotoxiques dans les voies respiratoires supérieures et inférieures [168, 169]. Un grand nombre des effets observés semble être dû aux trichothécènes macrocycliques produits par certaines souches de *S. chartarum*, inhibiteurs très puissants de la synthèse des protéines et activateurs de différentes kinases impliquées dans la réponse inflammatoire et l'apoptose. Chez la souris exposée par voie nasale, la satratoxine G et les autres trichothécènes macrocycliques sont directement toxiques pour les neurones du tractus olfactif et provoquent une réponse inflammatoire nasale qui s'étend jusqu'au cerveau avec des lésions d'encéphalite [170, 171].

Chez l'homme, la responsabilité de *S. chartarum* et ses trichothécènes macrocycliques dans l'étiologie des symptômes chez les occupants des lieux humides contaminés a été discutée à plusieurs reprises [169, 172 à 176]. La présence de trichothécènes macrocycliques [177] et d'adduits de la satratoxine G à l'albumine [178] a été mise en évidence dans le sérum des personnes exposées à *S. chartarum*. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires afin de préciser le rôle exact de cette moisissure et les mécanismes de toxicité potentiels.

Plusieurs articles [144, 179 à 183] ont exploré la question de l'existence ou non d'une relation de cause

à effet concernant les problèmes de santé attribués à l'exposition à des mycotoxines dans l'air intérieur et certains ont essayé d'évaluer les quantités de mycotoxines nécessaires pour observer des effets sur la santé. Ils estiment tous que les concentrations de mycotoxines retrouvées dans les locaux non industriels sont trop faibles pour que des effets néfastes sur la santé puissent être observés.

## Discussion

Il existe peu de données sur les effets potentiels aigus ou chroniques des mycotoxines chez les personnes exposées par voies respiratoire et cutanée, mais les études animales ont montré la toxicité des mycotoxines par ces deux voies d'exposition. Les résultats de ces études sont parfois difficiles à extrapoler pour l'homme au travail car :

- Les effets des différentes mycotoxines observés dans les études expérimentales sont souvent liés à des expositions très élevées par rapport aux concentrations rapportées en milieu de travail. Les effets de concentrations beaucoup moins élevées ne sont pas connus précisément.

- Beaucoup d'études animales publiées ont été réalisées avec des mycotoxines purifiées. Toutefois, les effets observés avec les toxines purifiées sont différents des effets observés avec les toxines contenues dans les spores ou la poussière. Chez le rat, 3 heures après l'exposition par voie intratrachéale, des concentrations significativement plus élevées d'adduits de l'AFB1 à l'ADN ont été observées dans les poumons et la trachée des animaux recevant l'AFB1 adsorbée sur la poussière des grains en comparaison avec l'AFB1 sous forme cristalline [184].

- Les mycotoxines en milieu de travail ne sont pas des substances isolées et les co-expositions simultanées à différentes mycotoxines ou à d'autres nuisances ne sont pas suffisamment bien explorées.

Les résultats de l'expérimentation animale permettent néanmoins de donner des indications générales sur les risques que peuvent représenter les mycotoxines en milieu de travail et la possibilité d'une exposition aux mycotoxines a été démontrée lors de différentes activités professionnelles. Par ailleurs, la possibilité d'effets néfastes des mycotoxines tant par voie respiratoire que cutanée chez l'homme a été suggérée à travers quelques rares études et descriptions de cas. Néanmoins, les relations de cause à effet entre l'exposition professionnelle aux mycotoxines et les différents problèmes de santé observés sont souvent très difficiles à établir. Chez l'homme, les relations dose-réponse ne sont pas connues pour les expositions aux mycotoxines par voies respiratoire et cutanée.



Une exposition à des concentrations très élevées de mycotoxines ou de spores toxigènes serait nécessaire pour observer chez l'homme des effets aigus sur la santé. De telles concentrations ne sont pratiquement jamais rencontrées à l'intérieur des bâtiments non industriels mais peuvent parfois se présenter en milieu agricole ou industriel [144, 183].

Les effets d'une exposition prolongée des travailleurs à de petites doses de mycotoxines ne sont pas connus. La « pertinence toxicologique » de ces petites doses reste à déterminer.

---

## NÉCESSITÉS DE RECHERCHE

### Métriologie

Les risques associés à une exposition professionnelle aux mycotoxines restent largement méconnus en l'absence de méthodes standardisées de détection et de quantification des mycotoxines.

Des procédures standardisées pour la collecte et l'analyse des échantillons prélevés en milieu de travail, et des stratégies d'échantillonnage doivent être élaborées afin de pouvoir établir une cartographie des expositions et préciser le niveau de l'exposition professionnelle aux mycotoxines. Cette cartographie pourrait à terme alimenter la réflexion sur la mise en place de valeurs limites d'exposition professionnelle et l'inscription de certaines mycotoxines sur la liste européenne des substances cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction. Les aflatoxines, classées dans le groupe 1 du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), donc parmi les cancérigènes avérés pour l'homme, méritent une attention particulière.

### Études expérimentales

Les études expérimentales doivent être réalisées dans des conditions aussi proches que possible des conditions réelles d'une exposition le plus souvent rencontrée en milieu professionnel : exposition chronique à des petites doses et co-exposition à d'autres substances chimiques ou biologiques. L'influence de la voie d'administration (respiratoire, cutanée ou orale) sur la toxicité des mycotoxines doit être précisée.

### Épidémiologie

Des études épidémiologiques en milieu de travail dans des groupes de travailleurs exposés aux mycotoxines sont nécessaires afin d'étayer l'existence ou non

d'effet sur la santé, notamment les effets immunotoxiques ou cancérigènes. Par ailleurs, les indicateurs de biométriologie recueillis en milieu professionnel pourraient être rapprochés de ceux de la population générale.

---

## Prévention

Le risque représenté par les mycotoxines en milieu de travail reste mal connu, mal exploré et sujet à des suppositions et extrapolations multiples. De ce fait, les mesures de prévention en milieu professionnel sont peu développées contrairement aux dispositions prises vis-à-vis du risque par voie alimentaire. Pourtant, l'évaluation des risques biologiques et la mise en place de mesures de prévention relèvent d'une obligation réglementaire qui ne se limite pas à l'évaluation des seuls risques infectieux mais concerne également les risques de type immunoallergiques et toxiques liés à la présence d'agents biologiques.

Selon les données de la littérature, les personnes peuvent potentiellement se trouver exposées à des mycotoxines essentiellement dans les secteurs suivants :

- secteur agricole (fermes, silos, moulins à grains, élevages d'animaux),
- filière de fabrication d'aliments pour animaux (tourteaux...),
- transformation de denrées alimentaires (café vert, épices, céréales...)
- compostage de déchets verts,
- interventions sur des bâtiments endommagés par l'eau,
- laboratoires d'analyse et de recherche, de contrôle qualité...

L'évaluation quantitative d'une exposition professionnelle aux mycotoxines (prélèvements d'air et utilisation de biomarqueurs) reste pour l'instant expérimentale. En France, des protocoles d'échantillonnage et de méthodes d'analyse sont en cours de mise au point et certains devraient être disponibles dans un avenir proche.

---

## LUTTER CONTRE LA PROLIFÉRATION DES MOISSURES

La présence de moisissures n'est pas obligatoirement associée à la présence de mycotoxines. Inversement, des mycotoxines peuvent persister plus longtemps et être présentes en l'absence d'une croissance visible ou identifiable de moisissures. Mais du point de vue de la prévention, il faut considérer qu'une

exposition aux mycotoxines est possible chaque fois que des moisissures peuvent être présentes. Il faut donc assainir les lieux par tout moyen adapté à la situation :

- amélioration de la ventilation de locaux où les activités nécessitent ou entraînent une grande humidité,
- enlèvement, nettoyage et/ou désinfection des surfaces contaminées,
- réparation rapide après dégâts des eaux,
- maintenance régulière des systèmes d'aération/ventilation/climatisation...

En milieu agricole, la lutte contre les insectes ravageurs et/ou la prolifération des moisissures sur les céréales au champ permet la réduction de l'exposition lors des manipulations ultérieures. Le respect des bonnes pratiques pour la récolte et le stockage des céréales et du fourrage permet ensuite de prévenir ou de limiter le développement de ces moisissures.

#### LUTTER CONTRE L'EXPOSITION AUX POUSSIÈRES CONTAMINÉES

Certaines études ont montré que les concentrations de mycotoxines dans l'air pourraient être liées au niveau d'empoussièrement. Par ailleurs, les petites particules pourraient porter proportionnellement plus de mycotoxines que des particules plus grandes. La réduction de l'empoussièrement et de l'exposition aux bioaérosols reste essentielle dans les secteurs manipulant des produits potentiellement contaminés par les mycotoxines. Les possibilités de projection ou de dispersion de particules telles que poussières de substrat, spores, fragments d'hyphes dans l'air doivent être repérées et réduites autant que possible.

Des précautions particulières sont à mettre en œuvre lors de la manipulation de céréales, de paille, de fourrage ou de tout autre substrat moisi. Sur le plan individuel, outre les mesures d'hygiène, les équipements de protection doivent comporter une protection respiratoire, cutanée et oculaire adaptée. Des précautions similaires sont recommandées pour des interventions sur des matériaux de construction envahis par des moisissures, à compléter par des mesures d'isolement du chantier [150, 185].

La durée et les conditions du transport en conteneurs peuvent favoriser une prolifération de moisissures pour certaines denrées, produits manufacturés ou matériaux si les conditions locales lors de la récolte ou du chargement étaient favorables à une première contamination avant l'embarquement. L'ouverture de ces conteneurs et leur déchargement doivent faire l'objet d'une évaluation des risques spécifique avec mise en place de recommandations de prévention si nécessaire.

#### PRÉVENTION EN LABORATOIRE

Certaines tâches en laboratoire peuvent entraîner une exposition à des mycotoxines : mise en culture et identification de moisissures toxigènes, analyse de substrats contaminés, utilisation de solution standard en contrôle qualité dans l'agroalimentaire...

Aucune mycotoxine ne figure sur la liste CMR de l'Union européenne mais certaines sont classées par le Centre international de recherche sur le cancer [1]. Toute activité pouvant entraîner une exposition à des mycotoxines génotoxiques purifiées relève donc des bonnes pratiques de laboratoire, en particulier pour la décontamination du matériel et la gestion des déchets [186].

#### INFORMATION ET FORMATION

L'information et la formation des travailleurs doivent concerner tous les intervenants, y compris les travailleurs intérimaires et ceux des entreprises extérieures. Elles doivent permettre d'obtenir leur adhésion à des procédures d'intervention parfois contraignantes (mise en marche et maintien d'une ventilation, port des équipements de protection individuelle...) et le respect de mesures d'hygiène individuelle (changement de tenue de travail aussi souvent que nécessaire, douche en fin de poste...).

## Conclusion

Les mycotoxines peuvent être retrouvées dans l'air et dans la poussière sédimentée lors de toute activité concernant les céréales (récolte, stockage, transport, transformation), dans les filières d'élevage et de fabrication d'aliments pour animaux, lors de la transformation de certaines denrées alimentaires destinées à l'alimentation humaine (café vert, fruits à coques...), pendant les activités de compostage... Elles peuvent être retrouvées sur des matériaux de construction et dans l'air de certains bâtiments humides, en particulier après dégâts des eaux. Une exposition professionnelle est également possible dans certaines activités de laboratoire.

Les risques liés à une exposition aux mycotoxines par voies respiratoire et cutanée ont été documentés par des études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal mettant en évidence leurs différentes propriétés, en particulier cytotoxiques, immunotoxiques et cancérigènes. Compte tenu du peu de certitudes existant dans le

domaine complexe et multifactoriel du risque professionnel lié à l'exposition aux mycotoxines, ce risque ne doit pas être surestimé. Cependant, certaines données disponibles sur l'exposition de l'homme au travail ne peuvent être ignorées et il ne paraît pas raisonnable d'attendre des arguments scientifiques indiscutables pour prendre des mesures de prévention vis-à-vis des mycotoxines en milieu professionnel.

### Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier Jean-Denis Bailly (Unité de mycotoxicologie, École nationale Vétérinaire de Toulouse) et Michel Falcy (INRS) pour leur relecture et leurs propositions constructives, ainsi que Pascal Serre (INRS) pour son appui lors de la rédaction de la première partie du dossier.

### Points à retenir

#### Chez l'animal :

- les aflatoxines inhalées sont capables de provoquer des atteintes à la santé localement (appareil broncho-pulmonaire) et à distance (foie) ;
- la toxine T-2 inhalée peut entraîner des effets toxiques sur la muqueuse intestinale, le thymus, la rate... ;
- les trichothécènes sont toxiques par voie cutanée avec des effets locaux et à distance (intestins, thymus, rate...).

Des expositions en milieu professionnel ont été mesurées, en particulier dans les secteurs agricole et agroalimentaire, lors du compostage... mais cette métrologie reste expérimentale.

Des effets sur la santé attribuables aux mycotoxines ont été rapportés lors de différentes activités mais doivent être mieux précisés par des études épidémiologiques dans les principaux secteurs concernés.

#### La prévention doit s'organiser autour des grandes lignes suivantes :

- lutter contre la prolifération des moisissures,
- lutter contre l'exposition aux poussières,
- informer et former à la prévention des risques liés à une exposition aux mycotoxines.

### Bibliographie

- [1] BROCHARD G, LE BÂCLE C – Mycotoxines en milieu de travail. I. Origine et propriétés toxiques des principales mycotoxines. Dossier médico-technique TC 128. *Doc Méd Trav.* 2009 ; 119 : 299-323.
- [2] DONNELLY PJ, STEWART RK, ALI SL, CONLAN AA ET AL – Biotransformation of aflatoxin B1 in human lung. *Carcinogenesis.* 1996 ; 17 (11) : 2487-94.
- [3] KELLY JD, EATON DL, GUENGERICH FP, COULOMBE RA JR – Aflatoxin B1 activation in human lung. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1997 ; 144 (1) : 88-95.
- [4] MASSEY TE, SMITH GB, TAM AS – Mechanisms of aflatoxin B1 tumorigenesis. *Exp Lung Res.* 2000 ; 26 (8) : 673-83.
- [5] PALANEE T, DUTTON MF, CHUTURGOON AA – Cytotoxicity of aflatoxin B1 and its chemically synthesised epoxide derivative on the A549 human epitheloid lung cell line. *Mycopathologia.* 2000 ; 151 (3) : 155-59.
- [6] ZARBA A, HMIELESKI R, HEMENWAY DR, JAKAB GJ ET AL – Aflatoxin B1-DNA adduct formation in rat liver following exposure by aerosol inhalation. *Carcinogenesis.* 1992 ; 13 (6) : 1031-33.
- [7] BISWAS G, RAJ HG, ALLAMEH A, SAXENA M ET AL – Comparative kinetic studies on aflatoxin B1 binding to pulmonary and hepatic DNA of rat and hamster receiving the carcinogen intratracheally. *Teratog Carcinog Mutagen.* 1993 ; 13 (6) : 259-68.
- [8] LARSSON P, TÄJVE H – Intranasal instillation of aflatoxin B1 in rats: bioactivation in the nasal mucosa and neuronal transport to the olfactory bulb. *Toxicol Sci.* 2000 ; 55 (2) : 383-91.
- [9] COULOMBE RA JR, SHARMA RP – Clearance and excretion of intratracheally and orally administered aflatoxin B1 in the rat. *Food Chem Toxicol.* 1985 ; 23 (9) : 827-30.
- [10] DICKENS F, JONES HE, WAYNFORTH HB – Oral, subcutaneous and intratracheal administration of carcinogenic lactones and related substances: the intratracheal administration of cigarette tar in the rat. *Br J Cancer.* 1966 ; 20 (1) : 134-44.
- [11] RICHARD JL, CHEVILLE NF, SONGER JR, THURSTON JR – Exposure of rats to aerosols of aflatoxin-containing particles. In: Baxter M (Ed) - Proceedings of the Eighth Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, February 8-12, 1982. Palmerston North: Massey University New Zealand ; 1982 : 464-68, 571 p.
- [12] JAKAB GJ, HMIELESKI RR, ZARBA A, HEMENWAY DR ET AL – Respiratory aflatoxicosis: suppression of pulmonary and systemic host defenses in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1994 ; 125 (2) : 198-205.
- [13] LOURIA DB, FINKE G, SMITH JK, BUSE M – Aflatoxin-induced tumors in mice. *Sabouraudia.* 1974 ; 12 (3) : 371-75.
- [14] SABOURIN PJ, PRICE JA, CASBOHM SL, PERRY MR ET AL – Evaluation of acute immunotoxicity of aerosolized aflatoxin B1 in female C57BL/6N mice. *J Immunotoxicol.* 2006 ; 3 (1) : 11-20.
- [15] WILSON DW, HARRIS RA, HUIE JM, COULOMBE RA – Lung and liver lesions induced by multiple intratracheal instillations of aflatoxin. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 1992 ; 33 : 196.
- [16] NORTHUP SV, MCKENZIE R, THURSTON R, HESS R ET AL – Aflatoxin effects on airway cells of rodents. *Fed Proc.* 1975 ; 34 : 839.
- [17] RILEY RT, KEMPPAINEN BV, NORRED WP – Penetration of aflatoxins through isolated human epidermis. *J Toxicol Environ Health.* 1985 ; 15 (6) : 769-77.

- [18] KEMPPAINEN BW, RILEY RT, PACE JG – Skin absorption as a route of exposure for aflatoxin and trichothecenes. *J Toxicol. Toxin Rev.* 1988-1989 ; 7 (2) : 95-120.
- [19] JOFFE AZ, UNGAR H – Cutaneous lesions produced by topical application of aflatoxin to rabbit skin. *J Invest Dermatol.* 1969 ; 52 (6) : 504-07.
- [20] UNGAR H, JOFFE AZ – Acute liver lesions resulting from percutaneous absorption of aflatoxins. *Pathol Microbiol.* 1969 ; 33 (2) : 65-76.
- [21] WEI RD, LIU GX, LEE SS – Uptake of aflatoxin B1 by the skin of rats. *Experientia.* 1970 ; 26 (1) : 82-83.
- [22] LLEVELLYN GC – Toxic responses in gerbils treated topically with aflatoxin B1 and dimethylformamide. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1978 ; 19 (6) : 747-54.
- [23] RASTOGI S, DOGRA RK, KHANNA SK, DAS M – Skin tumorigenic potential of aflatoxin B1 in mice. *Food Chem Toxicol.* 2006 ; 44 (5) : 670-77.
- [24] PURCHASE IF, STEYN M – Absence of percutaneous absorption of aflatoxin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1973 ; 24 (1) : 162-64.
- [25] BRETHOLTZ-EMANUELSSON A, FUCHS R, HULT K – Toxicokinetics of ochratoxin A in rat following intratracheal administration. *Nat Toxins.* 1995 ; 3 (2) : 101-03.
- [26] GERBERICK GF, SORENSON WG – Toxicity of T-2 toxin, a *Fusarium* mycotoxin, to alveolar macrophages *in vitro*. *Environ Res.* 1983 ; 32 (2) : 269-85.
- [27] GERBERICK GF, SORENSON WG, LEWIS DM – The effects of T-2 toxin on alveolar macrophage function *in vitro*. *Environ Res.* 1984 ; 33 (1) : 246-60.
- [28] SORENSON WG, GERBERICK GF, LEWIS DM, CASTRANOVA V – Toxicity of mycotoxins for the rat pulmonary macrophage *in vitro*. *Environ Health Perspect.* 1986 ; 66 : 45-53.
- [29] UENO Y – Toxicological features of T-2 toxin and related trichothecenes. *Fundam Appl Toxicol.* 1984 ; 4 (2 Pt 2) : S124-32.
- [30] THURMAN JD, CREASIA DA, QUANCE JL, JOHNSON AJ – Adrenal cortical necrosis caused by T-2 mycotoxicosis in female, but not male, mice. *Am J Vet Res.* 1986 ; 47 (5) : 1122-24.
- [31] CREASIA DA, THURMAN JD, JONES LJ 3RD, NEALLEY ML ET AL – Acute inhalation toxicity of T-2 mycotoxin in mice. *Fundam Appl Toxicol.* 1987 ; 8 (2) : 230-35.
- [32] THURMAN JD, CREASIA DA, TROTTER RW – Mycotoxicosis caused by aerosolized T-2 toxin administered to female mice. *Am J Vet Res.* 1988 ; 49 (11) : 1928-31.
- [33] CREASIA DA, THURMAN JD – Comparative acute inhalation toxicity of a saline suspension and an ethanol solution of T-2 mycotoxin in mice. *Inhal Toxicol.* 1993 ; 5 (1) : 33-41.
- [34] MARTIN DG, CREASIA D, PARKER GW – Effect of intratracheal T-2 mycotoxin on respiratory gas exchange in the rat. *Toxicologist.* 1985 ; 5 : 234.
- [35] CREASIA DA, THURMAN JD, WANNEMACHER RW JR, BUNNER DL – Acute inhalation toxicity of T-2 mycotoxin in the rat and guinea pig. *Fundam Appl Toxicol.* 1990 ; 14 (1) : 54-59.
- [36] MARRS TC, EDGINTON JA, PRICE PN, UPSHALL DG – Acute toxicity of T-2 mycotoxin to the guinea-pig by inhalation and subcutaneous routes. *Br J Exp Pathol.* 1986 ; 67 (2) : 259-68.
- [37] PANG VF, LAMBERT RJ, FELSBERG PJ, BEASLEY VR ET AL – Experimental T-2 toxicosis in swine following inhalation exposure: effects on pulmonary and systemic immunity, and morphologic changes. *Toxicol Pathol.* 1987 ; 15 (3) : 308-19.
- [38] PANG VF, LAMBERT RJ, FELSBERG PJ, BEASLEY VR ET AL – Experimental T-2 toxicosis in swine following inhalation exposure: clinical signs and effects on hematology, serum biochemistry, and immune response. *Fundam Appl Toxicol.* 1988 ; 11 (1) : 100-09.
- [39] KEMPPAINEN BW, RILEY RT, PACE JG – Penetration of [3H]T-2 toxin through excised human and guinea pig skin during exposure to [3H]T-2 toxin adsorbed to corn dust. *Food Chem Toxicol.* 1984 ; 22 (11) : 893-96.
- [40] KEMPPAINEN BW, RILEY RT, PACE JG, HOERR FJ ET AL – Effects of dimethyl sulfoxide (DMSO) on the penetration of T-2 toxin (T-2) through excised human and monkey skin. *Toxicol.* 1985 ; 23 : 581.
- [41] KEMPPAINEN BW, RILEY RT, PACE JG, HOERR FJ – Effects of skin storage conditions and concentration of applied dose on [3H]T-2 toxin penetration through excised human and monkey skin. *Food Chem Toxicol.* 1986 ; 24 (3) : 221-27.
- [42] KEMPPAINEN BW, RILEY RT, PACE JG, HOERR FJ ET AL – Evaluation of monkey skin as a model for *in vitro* percutaneous penetration and metabolism of [3H]T-2 toxin in human skin. *Fundam Appl Toxicol.* 1986 ; 7 (3) : 367-75.
- [43] KEMPPAINEN BW, RILEY RT, BILES-THURLOW S – Comparison of penetration and metabolism of [3H] diacetoxyscirpenol, [3H] verucarin A and [3H]T-2 toxin in skin. *Food Chem Toxicol.* 1987 ; 25 (5) : 379-86.
- [44] KEMPPAINEN BW, RILEY RT, JOYAVE JL, HOERR FJ – *In vitro* percutaneous penetration and metabolism of [3H]T-2 toxin: comparison of human, rabbit, guinea pig and rat. *Toxicol.* 1987 ; 25 (2) : 185-94.
- [45] KEMPPAINEN BW, PACE JG, RILEY RT – Comparison of *in vivo* and *in vitro* percutaneous absorption of T-2 toxin in guinea pigs. *Toxicol.* 1987 ; 25 (11) : 1153-62.
- [46] MAXWELL SA, BROWN RF, UPSHALL DG – The *in vitro* penetration and distribution of T-2 toxin through human skin. *Toxicology.* 1986 ; 40 (1) : 59-74.
- [47] LINDENFELSER LA, LILLEHOJ EB, BURMEISTER HR – Aflatoxin and trichothecene toxins: skin tumor induction and synergistic acute toxicity in white mice. *J Natl Cancer Inst.* 1974 ; 52 (1) : 113-16.
- [48] SCHIEFER HB, HANCOCK DS – Systemic effects of topical application of T-2 toxin in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1984 ; 76 (3) : 464-72.
- [49] BAMBURG JR, STRONG FM, SMALLEY EB – Toxins from moldy cereals. *J Agric Food Chem.* 1969 ; 17 (3) : 443-50.
- [50] YAROM R, BERGMANN F, YAGEN B – Cutaneous injury by topical T-2 toxin: involvement of microvessels and mast cells. *Toxicol.* 1987 ; 25 (2) : 167-74.
- [51] MAGNUSON BA, SCHIEFER HB, HANCOCK DS, BHATTI AR – Cardiovascular effects of mycotoxin T-2 after topical application in rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 1987 ; 65 (5) : 799-802.
- [52] HAYES MA, SCHIEFER HB – Quantitative and morphological aspects of cutaneous irritation by trichothecene mycotoxins. *Food Cosmet Toxicol.* 1979 ; 17 (6) : 611-21.
- [53] FAIRHURST S, MAXWELL SA, SCAWIN JW, SWANSTON DW – Skin effects of trichothecenes and their amelioration by decontamination. *Toxicology.* 1987 ; 46 (3) : 307-19.
- [54] UENO Y, ISHIKAWA Y, AMAKAI K, NAKAJIMA M ET AL – Comparative study on skin-necrotizing effect of scirpene metabolites of *Fusaria*. *Jpn J Exp Med.* 1970 ; 40 (1) : 33-38.
- [55] BHAVANISHANKAR TN, RAMESH HP, SHANTHA T – Dermal toxicity of *Fusarium* toxins in combinations. *Arch Toxicol.* 1988 ; 61 (3) : 241-44.
- [56] PANG VF, FELSBERG PJ, BEASLEY VR, BUCK WB ET AL – The toxicity of T-2 toxin in swine following topical application. I. Clinical signs, pathology, and residue concentrations. *Fundam Appl Toxicol.* 1987 ; 9 (1) : 41-49.
- [57] PANG VF, SWANSON SP, BEASLEY VR, BUCK WB ET AL – The toxicity of T-2 toxin in swine following topical application. II. Effects on hematology, serum biochemistry, and immune response. *Fundam Appl Toxicol.* 1987 ; 9 (1) : 50-59.
- [58] WANNEMACHER RW JR, BUNNER DL, NEUFELD HA, PACE JG ET AL – Dermal (D) toxicity (T) of T-2 mycotoxin (T-2) in different species. *Fedn Proc Fedn Am Socs Exp Biol.* 1985 ; 44 : 1650.
- [59] SUMI Y, NAGURA H, TAKEUCHI M, MIYAKAWA M – Granulomatous lesions in the lung induced by inhalation of mold spores. *Virchows Arch.* 1994 ; 424 (6) : 661-68.
- [60] JUSSILA J, KOMULAINEN H, KOSMA VM, NEVALAINEN A ET AL – Spores of *Aspergillus versicolor* isolated from indoor air of a moisture-damaged building provoke acute inflammation in mouse lungs. *Inhal Toxicol.* 2002 ; 14 (12) : 1261-77.
- [61] PURCHASE IFH, VAN DER WATT JJ – Carcinogenicity of stergmatocystin to rat skin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1973 ; 26 (2) : 274-81.



- 
- [62] EDUARD W – Fungal spores: a critical review of the toxicological and epidemiological evidence as a basis for occupational exposure limit setting. *Crit Rev Toxicol.* 2009 ; 39 (10) : 799-864.
- [63] SORENSON WG – Fungal spores: hazardous to health? *Environ Health Perspect.* 1999 ; 107 (Suppl 3) : 469-72.
- [64] FISCHER G, MÜLLER T, OSTROWSKI R, DOIT W – Mycotoxins of *Aspergillus fumigatus* in pure culture and in native bioaerosols from compost facilities. *Chemosphere.* 1999 ; 38 (8) : 1745-55.
- [65] FISCHER G, MÜLLER T, SCHWALBE R, OSTROWSKI R ET AL. – Exposure to airborne fungi, MVOC and mycotoxins in biowaste-handling facilities. *Int J Hyg Environ Health.* 2000 ; 203 (2) : 97-104.
- [66] KRYSINSKA-TRACZYK E, KIECANA I, PERKOWSKI J, DUTKIEWICZ J – Levels of fungi and mycotoxins in samples of grain and grain dust collected on farms in Eastern Poland. *Ann Agric Environ Med.* 2001 ; 8 (2) : 269-74.
- [67] HALTENSEN AS, NORDBY KC, ELEN O, EDUARD W – Ochratoxin A in grain dust-estimated exposure and relations to agricultural practices in grain production. *Ann Agric Environ Med.* 2004 ; 11 (2) : 245-54.
- [68] MAYER S, CURTU V, USLEBER E, GAREIS M – Airborne mycotoxins in dust from grain elevators. *Mycotoxin Res.* 2007 ; (2) : 94-100.
- [69] GAREIS M, MEUSSDOERFFER F – Dust of grains and malts as a source of ochratoxin A exposure. *Mycotoxin Res.* 2000 ; 16 (Suppl 1) : 127-30.
- [70] KRYSINSKA-TRACZYK E, PERKOWSKI J, KOSTECKI M, DUTKIEWICZ J ET AL. – Filamentous fungi and mycotoxins as potential occupational risk factors among farmers harvesting various crops. *Med Pr.* 2003 ; 54 (2) : 133-38.
- [71] KRYSINSKA-TRACZYK E, PERKOWSKI J, DUTKIEWICZ J – Levels of fungi and mycotoxins in the samples of grain and grain dust collected from five various cereal crops in eastern Poland. *Ann Agric Environ Med.* 2007 ; 14 (1) : 159-67.
- [72] LAFONTAINE M, DELSAUT P, MORELEY Y, TAICLET A – Aflatoxines. Prélèvement et analyse dans une filière de fabrication d'aliments pour animaux. Note documentaire ND 1965. *Cah Notes Doc.* 1994 ; 156 : 297-305.
- [73] IAVICOLI I, BRERA C, CARELLI G, CAPUTI R ET AL. – External and internal dose in subjects occupationally exposed to ochratoxin A. *Int Arch Occup Environ Health.* 2002 ; 75 (6) : 381-86.
- [74] SORENSON WG, SIMPSON J, PEACH MJ 3RD, THEBEL TD ET AL. – Aflatoxin in respirable corn dust particles. *J Toxicol Environ Health.* 1981 ; 7 (3-4) : 669-72.
- [75] GHOSH SK, DESAI MR, PANDYA GL, VENKIAIAH K – Airborne aflatoxin in the grain processing industries in India. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1997 ; 58 (8) : 583-86.
- [76] JUCHEMS AM, SELIM MI, POPENDORF WJ – Levels and distribution of aflatoxin B1 in grain dust. National Agency Safety Database, 2002 (<http://nasdonline.org/document/1393/d001376/levels-and-distribution-of-aflatoxin-b1-in-grain.html>).
- [77] VAN NIEUWENHUIZE JP, HERBER RFM, DE BRUIN A, MEYER PB ET AL. – Aflatoxinen. Epidemiologisch onderzoek naar carcinogeniteit bij langdurige « low-level » expositie van een fabriekespopulatie. II. Eigen onderzoek. *Tijdschr Soc Geneesk.* 1973 ; 51 (22) : 754-60.
- [78] BURG VVA, SHOTWELL OL, SALTZMAN BE – Measurements of airborne aflatoxins during the handling of contaminated corn. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1981 ; 42 (1) : 1-11.
- [79] BURG VWR, SHOTWELL OL, SALTZMAN BE – Measurements of airborne aflatoxins during the handling of 1979 contaminated corn. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1982 ; 43 (8) : 580-86.
- [80] BURG VWR, SHOTWELL OL – Aflatoxin levels in airborne dust generated from contaminated corn during harvest and at an elevator in 1980. *J Assoc Off Anal Chem.* 1984 ; 67 (2) : 309-12.
- [81] SORENSON WG, JONES W, SIMPSON J, DAVIDSON JI – Aflatoxin in respirable peanut dust. *J Toxicol Environ Health.* 1984 ; 14 (4) : 525-33.
- [82] ZENNIE TM – Identification of aflatoxin B1 in grain elevator dusts in Central Illinois. *J Toxicol Environ Health.* 1984 ; 13 (4-6) : 589-93.
- [83] SILAS JC, HARRISON MA, CARPENTER JA, ROTH IL – Airborne aflatoxin in corn processing facilities in Georgia. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1987 ; 48 (3) : 198-201.
- [84] AHMAD MA, KHAN BA – Aflatoxin B1 in the settled dust of poultry feed mills in Karachi. *Pak J Sci Ind Res.* 1991 ; 34 (11) : 463-64.
- [85] AUTRUP JL, SCHMIDT J, SEREMET T, AUTRUP H – Determination of exposure to aflatoxins among Danish workers in animal-feed production through the analysis of aflatoxin B1 adducts to serum albumin. *Scand J Work Environ Health.* 1991 ; 17 (6) : 436-40.
- [86] AUTRUP JL, SCHMIDT J, AUTRUP H – Exposure to aflatoxin B1 in animal-feed production plant workers. *Environ. Health Perspect.* 1993 ; 99 : 195-97.
- [87] KUSSAK A, ANDERSSON B, ANDERSSON K – Determination of aflatoxins in airborne dust from feed factories by automated immunoaffinity column clean-up and liquid chromatography. *J Chromatogr A.* 1995 ; 708 (1) : 55-60.
- [88] SELIM MI, JUCHEMS AM, POPENDORF W – Potential predictors of airborne concentrations of aflatoxin B1. *J Agromed.* 1997 ; 4 (1-2) : 91-98.
- [89] SELIM MI, JUCHEMS AM, POPENDORF W – Assessing airborne aflatoxin B1 during on-farm grain handling activities. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1998 ; 59 (4) : 252-56.
- [90] SIMON P, DELSAUT P, LAFONTAINE M, MORELEY ET AL. – Automated column-switching high-performance liquid chromatography for the determination of aflatoxin M1. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1998 ; 712 (1-2) : 95-104.
- [91] GERBL-RIEGEL S, HOPPENHEIDT K, MÜCKE W, WALLNÖFER P ET AL. – Keimemissionen aus Kompostierungs- und Vergärungsanlagen. Forschungsvorhaben im Auftrag des Bayerischen Staatsministeriums für Landesentwicklung und Umweltfragen. Gotenstrasse : M&D Gräbner ; 1999 : 499 p.
- [92] NUNTHARATANAPONG N, SURAMANA T, CHAEMTHAVORN S, ZAPJANG K ET AL. – Increase in tumour necrosis factor alpha and a change in the lactate dehydrogenase isoenzyme pattern in plasma of workers exposed to aflatoxin-contaminated feeds. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2001 ; 52 (3) : 291-98.
- [93] BRERA C, CAPUTI R, MIRAGLIA M, IAVICOLI I ET AL. – Exposure assessment to mycotoxins in workplaces: aflatoxins and ochratoxin A occurrence in airborne dusts and human sera. *Micromed J.* 2002 ; 73 (1-2) : 167-73.
- [94] TARIN A, ROSELL MG, GUARDINO X – Use of high-performance liquid chromatography to assess airborne mycotoxins. Aflatoxins and ochratoxin A. *J Chromatogr A.* 2004 ; 1047 (2) : 235-40.
- [95] SALES AC, YOSHIZAWA T – *Aspergillus* section *Flavi* and aflatoxins in dusts generated by agricultural processing facilities in Philippines. *J Sci Food Agric.* 2006 ; 86 (15) : 2534-42.
- [96] WANG Y, CHAI T, LU G, DUAN H ET AL. – Simultaneous detection of airborne aflatoxin, ochratoxin and zearalenone in a poultry house by immunoaffinity clean-up and high-performance liquid chromatography. *Environ Res.* 2008 ; 107 (2) : 139-44.
- [97] SKAUG MA, EDUARD W, STORMER FC – Ochratoxin A in airborne dust and fungal conidia. *Mycopathologia.* 2000 ; 151 (2) : 93-98.
- [98] BÉDOURET S, MOLINIÉ A, DUNNIGAN P, CASTEGNARO M ET AL. – Contribution à l'amélioration de la qualité sanitaire des blés en cours de stockage. II. Programme de recherche relatif à leur contamination par des champignons toxigènes producteurs d'ochratoxine A : mycotoxines de stockage des blés. *Phytoma DéfVég.* 2001 ; 541 : 31-37.
- [99] HALTENSEN AS, NORDBY KC, KLEMSDAL SS, ELEN O ET AL. – Growth of molds, *Fusarium* DNA and mycotoxins from settled dust, 5th International Scientific Conference, Bergen, 10-14 June 2002. International Occupational Hygiene Association, 2002 ([www.ynfno/bergen2002/papers/abstracts/O-abstr.pdf](http://www.ynfno/bergen2002/papers/abstracts/O-abstr.pdf)).
- [100] TANGNI EK, PUSSEMIER L – Ochratoxin A and citrinin loads in stored wheat grains: impact of grain dust and possible prediction using ergosterol measurement. *Food Addit Contam.* 2006 ; 23 (2) : 181-89.
- [101] EHRLICH KC, LEE LS, CIEGLER A, PALMGREN MS – Secalonic acid D: natural contaminant of corn dust. *Appl Environ Microbiol.* 1982 ; 44 (4) : 1007-08.
- [102] LAPPALAINEN S, NIKULIN M, BERG S, PARIKKA P ET AL. – *Fusarium* toxins and fungi associated with handling of grain on eight Finnish farms. *Atmos Environ.* 1996 ; 30 (17) : 3059-65.
- [103] NORDBY KC, HALTENSEN AS, ELEN O, CLASEN PE ET AL. – Trichothecene mycotoxins



and their determinants in settled dust related to grain production. *Ann Agric Environ Med.* 2004 ; 11 (1) : 75-83.

[104] PALMGREN MS, LEE LS, DELUCCA AJ 2ND, CIEGLER A – Preliminary study of mycoflora and mycotoxins in grain dust from New Orleans area grain elevators. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1983 ; 44 (7) : 485-88.

[105] HALSTENSEN AS, NORDBY KC, EDUARD W, KLEMSDAL SS – Real-time PCR detection of toxigenic *Fusarium* in airborne and settled grain dust and associations with trichothecene mycotoxins. *J Environ Monit.* 2006 ; 8 (12) : 1235-41.

[106] HALSTENSEN AS, NORDBY KC, KLEMSDAL SS, ELEN O ET AL. – Toxigenic *Fusarium* spp. as determinants of trichothecene mycotoxins in settled grain dust. *J Occup Environ Hyg.* 2006 ; 3 (12) : 651-59.

[107] HALSTENSEN AS – Species-specific fungal DNA in airborne dust as surrogate for occupational mycotoxin exposure? *Int J Mol Sci.* 2008 ; 9 (12) : 2543-58.

[108] YIKE I, ALLAN T, SORENSON WG, DEARBORN DG – Highly sensitive protein translation assay for trichothecene toxicity in airborne particulates: comparison with cytotoxicity assays. *Appl Environ Microbiol.* 1999 ; 65 (1) : 88-94.

[109] SKAUG MA – Levels of ochratoxin A and IgG against conidia of *Penicillium verrucosum* in blood samples from healthy farm workers. *Ann Agric Environ Med.* 2003 ; 10 (1) : 73-77.

[110] DEGEN GH, BLASZKEWICZ M, LEKTARAU Y, GRÜNER C – Ochratoxin A. Analysen im Blut von Arbeitnehmern in der Abfallwirtschaft. *Mycotoxin Res.* 2003 ; 19 (1) : 3-7.

[111] DEGEN GH, MAYER S, BLASZKEWICZ M – Biomonitoring of ochratoxin A in grain workers. *Mycotoxin Res.* 2007 ; 23 (2) : 88-93.

[112] OLSEN JH, DRAGSTED L, AUTRUP H – Cancer risk and occupational exposure to aflatoxins in Denmark. *Br J Cancer.* 1988 ; 58 (3) : 392-96.

[113] PANACCIONE DG, COYLE CM – Abundant respirable ergot alkaloids from the common airborne fungus *Aspergillus fumigatus*. *Appl Environ Microbiol.* 2005 ; 71 (6) : 3106-11.

[114] GOTTSCHALK C, BAUER J, MEYER K – Detection of satratoxin G and H in indoor air from a water-damaged buildings. *Mycopathologia.* 2008 ; 166 (2) : 103-07.

[115] LEBLANC JC, TARD A, VOLATIER JL, VERGER P – Estimated dietary exposure to principal food mycotoxins from the first french total diet study. *Food Addit Contam.* 2005 ; 22 (7) : 652-72.

[116] AUSTWICK PK – Notes on mycotoxins as natural and occupational hazards of man. *Mycopathologia.* 1978 ; 65 (1-3) : 51-53.

[117] SORENSON WG – Health impact of mycotoxins in the home and workplace: an overview. *Biodeterior Res.* 1989 ; 2 : 201-15.

[118] SORENSON WG – Mycotoxins as potential occupational hazards. *J Ind Microbiol.* 1990 ; Suppl 5 : 205-11.

[119] SOROKA PM, CYPROWSKI M, SZADKOWSKA-STA CZYK I – Occupational exposure to mycotoxins in various branches of industry. *Med Pr.* 2008 ; 59 (4) : 333-45.

[120] MAYER S, ENGELHART S, KOLK A, BLOME H – The significance of mycotoxins in the framework of assessing workplace related risks. *Mycotoxin Res.* 2008 ; 24 (3) : 151-64.

[121] HAYES RB, VAN NIEUWENHUIZE JP, RAATGEVER JW, TEN KATE, FJ – Aflatoxin exposures in the industrial setting: an epidemiological study of mortality. *Food Chem Toxicol.* 1984 ; 22 (1) : 39-43.

[122] DEGER GE – Aflatoxin-human colon carcinogenesis? *Ann Intern Med.* 1976 ; 85 (2) : 204-05.

[123] DVORACKOVA I – Aflatoxin inhalation and alveolar cell carcinoma. *Br Med J.* 1976 ; 1 (6011) : 691.

[124] DI PAOLO N, GUARNIERI A, LOI F, SACCHI G ET AL. – Acute renal failure from inhalation of mycotoxins. *Nephron.* 1993 ; 64 (4) : 621-25.

[125] DI PAOLO N, GUARNIERI A, GAROSI G, SACCHI G ET AL. – Inhaled mycotoxins lead to acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1994 ; 9 (Suppl 4) : 116-20.

[126] BAMBURG JR, MARASAS WF, RIGGS NV, SMALLEY EB ET AL. – Toxic spiroepoxy compounds from *Fusaria* and other hyphomycetes. *Biotechnol Bioeng.* 1968 ; 10 (4) : 445-55.

[127] SNIJERS CH, SAMSON RA, HOEKSTRA ES, OUELLET T ET AL. – Analysis of *Fusarium* causing dermal toxicosis in marram grass planters. *Mycopathologia.* 1996 ; 135 (2) : 119-28.

[128] OZEGOWICZ P, PAMLOWIC R, MILOSEV B – Toxic dermatitis, conjunctivitis, rhinitis and laryngitis in fattening cattle and farm workers caused by molds from contaminated straw (stachybotryotoxicosis). *Veterinaria.* 1971 ; 20 (2) : 263-67.

[129] ANDRASSY K, HORVATH I, LAKOS T, TÖKE Z – Massenhaftes Auftreten von Mycotoxikosen im Komitat Hajdu-Bihar. *Mykosen.* 1980 ; 23 (3) : 130-33.

[130] RECCO P, SERVANTIE J, DE GRAEVE P, DE GRAEVE J ET AL. – A propos d'une stachybotryotoxicose d'allure endémique dans un club hippique de la région toulousaine : approche épidémiologique, clinique et diagnostic. *Bull Soc Fr Mycol Méd.* 1986 ; 15 (1) : 233-36.

[131] DILL I, TRAUTMANN C, SZEWZYK R – Massenentwicklung von *Stachybotrys chartarum* auf kompostierbaren Pflanztopfen aus Altpapier. *Mykosen.* 1997 ; 40 (Suppl 1) : 110-14.

[132] HINTIKKA EL – The role of *Stachybotrys* in the phenomenon known as sick building syndrome. *Adv Appl Microbiol.* 2004 ; 55 : 155-73.

[133] GORDON KE, MASOTTI RE, WADDELL WR – Tremorogenic encephalopathy: a role of mycotoxins in the production of CNS disease in humans? *Can J Neural Sci.* 1993 ; 20 (3) : 237-39.

[134] STANGE K, POHLMEIER H, LÜBBESMEYER A, GUMBINGER G ET AL. – Vaskulärer Ergotismus durch Getreidestaubinhalation. *Dtsch Med*

*Wochenschr.* 1998 ; 123 (51-52) : 1547-50.

[135] KRISTENSEN P, IRGENS LM, ANDERSEN A, BYE AS ET AL. – Gestational age, birth weight, and perinatal death among births to Norwegian farmers, 1967-1991. *Am J Epidemiol.* 1997 ; 146 (4) : 329-38.

[136] KRISTENSEN P, ANDERSEN A, IRGENS LM – Hormone-dependent cancer and adverse reproductive outcomes in farmers' families – effects of climatic conditions favoring fungal growth in grain. *Scand J Work Environ Health.* 2000 ; 26 (4) : 331-37.

[137] NORDBY KC, IRGENS LM, KRISTENSEN P – Immunological exposures in Norwegian agriculture and pre-eclampsia. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006 ; 20 (6) : 462-70.

[138] MOULARAT S, ROBINE E – Mesure des mycotoxines aéroportées. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 2006 ; 46 (3) : 180-83.

[139] MOULARAT S, ROBINE E – A method to determine the transfer of mycotoxins from materials to air. *Clean.* 2008 ; 36 (7) : 578-83.

[140] GORNY RL, REPONEN T, WILLEKE K, SCHMECHEL D ET AL. – Fungal fragments as indoor air biocontaminants. *Appl Environ Microbiol.* 2002 ; 68 (7) : 3522-31.

[141] GORNY RL – Filamentous microorganisms and their fragments in indoor air – a review. *Ann Agric Environ Med.* 2004 ; 11 (2) : 185-97.

[142] CHO SH, SEO SC, SCHMECHEL D, GRINSHIPUN SA ET AL. – Aerodynamic characteristics and respiratory deposition of fungal fragments. *Atmos Environ.* 2005 ; 39 (30) : 5454-65.

[143] BRASEL TL, DOUGLAS DR, WILSON SC, STRAUS DC – Detection of airborne *Stachybotrys chartarum* macrocyclic trichothecene mycotoxins on particulates smaller than conidia. *Appl Environ Microbiol.* 2005 ; 71 (1) : 114-22.

[144] HARDIN BD, ROBBINS CA, FALLAH P, KELMAN BJ – The concentration of no toxicologic concern (CoNTC) and airborne mycotoxins. *J Toxicol Environ Health A.* 2009 ; 72 (9) : 585-98.

[145] BRASEL TL, MARTIN JM, CARRIKER CG, WILSON SC ET AL. – Detection of airborne *Stachybotrys chartarum* macrocyclic trichothecene mycotoxins in the indoor environment. *Appl Environ Microbiol.* 2005 ; 71 (11) : 7376-88.

[146] CHARPIN-KADOUCH C, MAUREL G, FELIPO R, QUERALT J ET AL. – Mycotoxin identification in moldy dwellings. *J Appl Toxicol.* 2006 ; 26 (6) : 475-79. Comment in: *J Appl Toxicol.* 2007 ; 27 (2) : 198-99.

[147] POLIZZI V, DELMULLE B, ADAMS A, MORETTI A ET AL. – JEM Spotlight: Fungi, mycotoxins and microbial volatile organic compounds in mouldy interiors from water-damaged buildings. *J Environ Monit.* 2009 ; 11 (10) : 1849-58.

•••

- [148] RICHARD JL, PLATTNER RD, MAY J, LISKA SL – The occurrence of ochratoxin A in dust collected from a problem household. *Mycopathologia*. 1999 ; 146 (2) : 99-103.
- [149] Dampness and mould. Guidelines for indoor air quality. Copenhagen :WHO Regional Office for Europe ; 2009 : 248 p.
- [150] Contaminations fongiques en milieux intérieurs. Diagnostic. Effets sur la santé respiratoire. Conduites à tenir. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, groupe de travail « Moisissures dans l'habitat », 2006 ([www.sante.gouv.fr/html/dossiers/cshp/flr\\_mv\\_09\\_06\\_contamfongiques.pdf](http://www.sante.gouv.fr/html/dossiers/cshp/flr_mv_09_06_contamfongiques.pdf)).
- [151] CROFT WA, JARVIS BB, YATAWARA CS – Airborne outbreak of trichothecene toxicosis. *Atmos Environ*. 1986 ; 20 (3) : 549-52.
- [152] SMORAGIEWICZ VV, COSSETTE B, BOUTARD A, KRZYSZYŃIAK K – Trichothecene mycotoxins in the dust of ventilation systems in office buildings. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993 ; 65 (2) : 113-17.
- [153] SUDAKIN DL – Toxicogenic fungi in a water-damaged building: an intervention study. *Am J Ind Med*. 1998 ; 34 (2) : 183-90.
- [154] HODGSON MJ, MOREY P, LEJUNG WY, MORROW L ET AL. – Building-associated pulmonary disease from exposure to *Stachybotrys chartarum* and *Aspergillus versicolor*. *J Occup Environ Med*. 1998 ; 40 (3) : 241-49. Comment in: *J Occup Environ Med*. 1998 ; 40 (9) : 761-64.
- [155] TROUT D, BERNSTEIN J, MARTINEZ K, BIAGINI R ET AL. – Bioaerosol lung damage in a worker with repeated exposure to fungi in a water-damaged building. *Environ Health Perspect*. 2001 ; 109 (6) : 641-44.
- [156] CROFT WA, JASTROMSKI BM, CROFT AL, PETERS HA – Clinical confirmation of trichothecene mycotoxicosis in patient urine. *J Environ Biol*. 2002 ; 23 (3) : 301-20.
- [157] REA WJ, DIDRIKSEN N, SIMON TR, PAN Y ET AL. – Effects of toxic exposure to molds and mycotoxins in building-related illnesses. *Arch Environ Health*. 2003 ; 58 (7) : 399-405.
- [158] KILBURN KH – Role of molds and mycotoxins in being sick in buildings: neurobehavioral and pulmonary impairment. *Adv Appl Microbiol*. 2004 ; 55 : 339-59.
- [159] KILBURN KH – Neurobehavioral and pulmonary impairment in 105 adults with indoor exposure to molds compared to 100 exposed to chemicals. *Toxicol Ind Health*. 2009 ; 25 (9-10) : 681-92.
- [160] EMPTING LD – Neurologic and neuropsychiatric syndrome features of mold and mycotoxin exposure. *Toxicol Ind Health*. 2009 ; 25 (9-10) : 577-81.
- [161] JOHANNING E, BIAGINI R, HULL D, MOREY P ET AL. – Health and immunology study following exposure to toxigenic fungi (*Stachybotrys chartarum*) in a water-damaged office environment. *Int Arch Occup Environ Health*. 1996 ; 68 (4) : 207-18.
- [162] Acute pulmonary hemorrhage/hemosiderosis among infants-Cleveland, January 1993-November 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1994 ; 43 (48) : 881-83.
- [163] Update: pulmonary hemorrhage/hemosiderosis among infants-Cleveland, Ohio, 1993-1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997 ; 46 (2) : 33-35.
- [164] MONTANA E, ETZEL RA, ALLAN T, HORGAN TE ET AL. – Environmental risk factors associated with pediatric idiopathic pulmonary hemorrhage and hemosiderosis in a Cleveland community. *Pediatrics*. 1997 ; 99 (1) : 117-24.
- [165] JARVIS BB, SORENSON WVG, HINTIKKA EL, NIKULIN M ET AL. – Study of toxin production by isolates of *Stachybotrys chartarum* and *Memnoniella echinata* isolated during a study of pulmonary hemosiderosis in infants. *Appl Environ Microbiol*. 1998 ; 64 (10) : 3620-25.
- [166] ETZEL RA, MONTANA E, SORENSON WVG, KULMANN GJ ET AL. – Acute pulmonary hemorrhage in infants associated with exposure to *Stachybotrys atra* and other fungi. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998 ; 152 (8) : 757-62. Erratum in: *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998 ; 152 (11) : 1055. Comment in: *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999 ; 153 (2) : 205-06.
- [167] Update: pulmonary hemorrhage/hemosiderosis among infants Cleveland, Ohio, 1993-1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2000 ; 49 (9) : 180-84. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2000 ; 49 (10) : 213.
- [168] *Stachybotrys chartarum* or (or *S. atra* or *S. alternans*) [CAS N° 67892-26-6]. Review of toxicological literature. National Toxicology Program, 2004 ([ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/Chem\\_Background/ExSumPdf/Stachybotrys.pdf](http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/Chem_Background/ExSumPdf/Stachybotrys.pdf)).
- [169] PESTKA JJ, YIKE I, DEARBORN DG, WARD MD ET AL. – *Stachybotrys chartarum*, trichothecene mycotoxins, and damp building-related illness: new insights into a public health enigma. *Toxicol Sci*. 2008 ; 104 (1) : 4-26.
- [170] ISLAM Z, HARKEMA JR, PESTKA JJ – Satratoxin G from the black mold *Stachybotrys chartarum* evokes olfactory sensory neuron loss and inflammation in the murine nose and brain. *Environ Health Perspect*. 2006 ; 114 (7) : 1099-107.
- [171] ISLAM Z, AMUZIE CJ, HARKEMA JR, PESTKA JJ – Neurotoxicity and inflammation in the nasal airways of mice exposed to the macrocyclic trichothecene mycotoxin rotridin a: kinetics and potentiation by bacterial lipopolysaccharide coexposure. *Toxicol Sci*. 2007 ; 98 (2) : 526-41.
- [172] FUNG F, CLARK R, WILLIAMS S – *Stachybotrys*, a mycotoxin-producing fungus of increasing toxicologic importance. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998 ; 36 (1-2) : 79-86. Comment in: *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998 ; 36 (6) : 629-31.
- [173] SUDAKIN DL – *Stachybotrys chartarum*: current knowledge of its role in disease. *Med Gen Med*. 2000 ; 2 (1) : E11.
- [174] MILLER JD, RAND TG, JARVIS BB – *Stachybotrys chartarum*: cause of human disease or media darling? *Med Mycol*. 2003 ; 41 (4) : 271-91.
- [175] PAGE EH, TROUT DB – The role of *Stachybotrys* mycotoxins in building-related illness. *Am Ind Hyg Assoc J*. 2001 ; 62 (5) : 644-48.
- [176] KUHN DM, GHANNOUM MA – Indoor mold, toxigenic fungi, and *Stachybotrys chartarum*: infectious disease perspective. *Clin Microbiol Rev*. 2003 ; 16 (1) : 144-72.
- [177] BRASEL TL, CAMPBELL AVW, DEMERS RE, FERGUSON BS ET AL. – Detection of trichothecene mycotoxins in sera from individuals exposed to *Stachybotrys chartarum* in indoor environments. *Arch Environ Health*. 2004 ; 59 (6) : 317-23.
- [178] YIKE I, DISTLER AM, ZIADY AG, DEARBORN DG – Mycotoxin adducts on human serum albumin: biomarkers of exposure to *Stachybotrys chartarum*. *Environ Health Perspect*. 2006 ; 114 (8) : 1221-26.
- [179] HUSMAN T – Health effects of indoor-air microorganisms. *Scand J Work Environ Health*. 1996 ; 22 (1) : 5-13. Comment in: *Scand J Work Environ Health*. 1996 ; 22 (1) : 1-3.
- [180] ROBBINS CA, SWENSON LJ, NEALLEY ML, GOTS RE ET AL. – Health effects of mycotoxins in indoor air: a critical review. *Appl Occup Environ Hyg*. 2000 ; 15 (10) : 773-84.
- [181] HARDIN BD, KELMAN BJ, SAXON A – Adverse human health effects associated with molds in the indoor environment. *J Occup Environ Med*. 2003 ; 5 (5) : 470-78.
- [182] JARVIS BB, MILLER JD – Mycotoxins as harmful indoor air contaminants. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2005 ; 66 (4) : 367-72.
- [183] KELMAN BJ, ROBBINS CA, SWENSON LJ, HARDIN BD – Risk from inhaled mycotoxins in indoor office and residential environments. *Int J Toxicol*. 2004 ; 23 (1) : 3-10.
- [184] COULOMBE RA JR, HUJE JM, BALL RVV, SHARMA RP ET AL. – Pharmacokinetics of intratracheally administered aflatoxin B1. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1991 ; 109 (2) : 196-206.
- [185] Guidelines on assessment and remediation of fungi in indoor environments. New York City Department of Health and Mental Hygiene, 2008 ([www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/epi/epi-mold-guidelines.pdf](http://www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/epi/epi-mold-guidelines.pdf)).
- [186] CASTEGNARO M, DAYAN-KENIGSBERG J, PLEVEN C, PICOT A ET AL. – Manipulation de substances génotoxiques utilisées au laboratoire. Prévention et sécurité. 2<sup>e</sup> édition. Édition INRS ED 769. Paris : INRS ; 2001 : 116 p.