

Mycotoxines : effets sur la santé et interactions avec d'autres composants organiques

Mycotoxins: health effects and relationship to other organic compounds

G. Reboux^{a,b}

^a Laboratoire de parasitologie mycologie, CHU J.-Minjoz, 2, boulevard Fleming 25030 Besançon, France

^b Santé environnement rural Franche-Comté EA 2276, France

Reçu le 10 janvier 2006 ; accepté le 14 janvier 2006

Disponible sur internet le 10 mars 2006

Résumé

Les mycotoxines sont définies comme des substances d'origine fongique capables à faibles concentrations d'induire un effet toxique en pénétrant par les orifices naturels (bouche, système respiratoire, peau). Les mycotoxines présentent quatre modes de toxicité : aiguë, chronique, mutagénique et tératogénique. Des études récentes ont montré que de nombreuses mycotoxines sont immunosuppressives et ont un rôle sur le métabolisme des protéines, le taux d'hémoglobine et l'efficacité des vaccins. Le rôle des mycotoxines comme cause de mortalité humaine est probablement sous-estimé.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Mycotoxins are defined as substances produced by moulds that can provoke a toxic effect when introduced in small concentrations via natural routes (i.e. mouth, respiratory system or skin). Mycotoxins have four basic types of toxicity: acute, chronic, mutagenic and teratogenic. Recent studies have demonstrated that many mycotoxins are immunosuppressive and have an influence on protein metabolism, haemoglobin levels and efficacy of vaccines. The role of mycotoxins as a cause of human mortality is probably underestimated.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Mycotoxines ; Moisissures ; Risque sanitaire

Keywords: Mycotoxins; Moulds; Health hazard

1. Effets sur la santé

Les mycotoxines sont des métabolites secondaires peu volatils, élaborés par diverses moisissures. Elles sont responsables de mycotoxicoses pouvant être graves. Les voies de contamination humaine ou animale possibles sont l'ingestion, l'inhalation, le contact cutané et l'allaitement. Les intoxications aiguës

sont cependant rares en raison des faibles quantités pouvant être ingérées avec des aliments contaminés. L'intoxication chronique est souvent à craindre en raison d'un effet cumulatif des doses [1]. La biosynthèse des mycotoxines est dépendante de plusieurs facteurs, dont la température, l'intensité lumineuse, le dioxyde de carbone dans l'air, les éléments nutritifs disponibles et la présence d'autres micro-organismes en compétition [2]. Il y aurait, selon les auteurs, jusqu'à 400 mycotoxines répertoriées [3] (Tableau 1). Parmi les mycotoxines identifiées, les mieux connues sont les familles des aflatoxines et des trichotécènes. Leur toxicité aiguë par absorption digestive a

Adresse e-mail : Gabriel.reboux@ufc-chu.univ-fcomte.fr (G. Reboux).

Tableau 1
Espèces fongiques productrices de mycotoxines

Mycotoxines	Espèces
Aflatoxine	<i>Aspergillus flavus</i> , <i>A. parasiticus</i> , <i>Penicillium frequentans</i>
Ochratoxines	<i>A. ochraceus</i> , <i>A. carbonarius</i> , <i>P. verrucosum</i> , <i>P. cyclopium</i> , <i>P. veridicatum</i>
Patuline	<i>P. expansum</i> , <i>Byssosclamyces nivea</i> , <i>B. fulva</i> , <i>A. clavatus</i>
Islandicine, citrine, lutéoskyrine	<i>P. islandicum</i> , <i>P. brunneum</i> , <i>P. citrinum</i> , <i>A. terreus</i>
Rubrattoxine	<i>P. rubrum</i> , <i>P. purpurogenum</i>
Trichothécènes	<i>Fusarium tricinctum</i> , <i>F. sporotrichoides</i>
Fumosines	<i>F. moniliforme</i> , <i>F. proliferatum</i>
Zéaralénone	<i>F. graminearum</i> , <i>F. tricinctum</i> , <i>F. oxysporum</i>
Diacétotoxicirpénol	<i>F. graminearum</i> , <i>F. roseum</i>
Nivalénol, fusarénones	<i>F. nivale</i>
Satratoxine, roridine, verrucarine	<i>Stachybotrys chartarum</i>
Trichodermine, trichoverrine	<i>Trichoderma viride</i>
Chasetoglobosine	<i>Chaetomium globosum</i>
Trichodermol, trichodermine	<i>Memmoniella</i> sp.

Tableau 2
Rappel historique des principales intoxications liées aux mycotoxines

Année	Toxicose	Qui ?	Agent étiologique	Mycotoxine
1994	Feu de Saint-Antoine ou Mal des Ardents	Homme	<i>Claviceps purpurea</i>	Alcaloïdes de l'ergot de seigle
1890	Syndrome cardiaque du Beri-Beri (Japon)	Homme	<i>Penicillium citreonigrum</i>	Citreoviridine
1913	Aleucie toxique alimentaire (ATA) (Russie)	Homme	<i>Fusarium sporotrichoides</i>	Trichothécènes
1931	Stachybotryotoxico	Cheval	<i>Stachybotrys chartarum</i>	Satratoxines
1952	Néphropathie des Balkans	Homme	<i>Penicillium verrucosum</i>	Ochratoxines
1960	Maladie X des dindes	Dinde	<i>Aspergillus flavus</i>	Aflatoxines
1993	Hemosidérose (Cleveland, États-Unis)	Homme	<i>Stachybotrys chartarum</i>	Satratoxines

été documentée à la suite d'épidémies humaines et animales, et par expérimentation animale [4] (Tableau 2).

2. Pathogénie et mode d'expression

2.1. Ingestion

Bien que le pouvoir pathogène des mycotoxines par ingestion n'ait été établi réellement que depuis les années 1960, c'est depuis le Moyen Âge que les chroniques relatent le « feu de Saint-Antoine » se manifestant, à la suite de la consommation de pain contaminés par *Claviceps purpurea*, (ergotisme). Des effets hépatotoxiques (lien entre l'ingestion d'aflatoxine et le cancer du foie chez l'homme), neurotoxiques, mutagènes, tératogènes et cancérigènes des différentes mycotoxines ont été prouvés chez l'animal par voie digestive [5,6].

2.2. Inhalation

Le pouvoir pathogène des mycotoxines absorbées par inhalation reste difficile à établir [6,7]. La taille des particules contenant les mycotoxines (exemple : spores, fragments mycéliens) ou sur lesquelles elles sont adsorbées (exemple : poussières) détermine la profondeur de la pénétration des substances toxiques dans l'arbre bronchique. Dans l'environnement intérieur, *Alternaria*, *Aspergillus*, *Chaetomium*, *Cladosporium*, *Fusarium*, *Memmoniella*, *Penicillium*, *Stachybotrys* et *Trichoderma* ont été identifiés comme pouvant produire de nombreuses mycotoxines [8]. La majorité des mycotoxines sont de puissantes cytotoxines qui interfèrent à plusieurs niveaux de la vie cellulaire. Ainsi, certaines mycotoxines, peuvent bloquer la

production de surfactants ou détruire les macrophages au niveau pulmonaire [9–11]. Certaines toxines attaquent l'intégrité de la structure de l'épithélium pulmonaire permettant à la moisissure de coloniser les cavités alvéolaires. Ces différents modes d'action ont des effets délétères sur les voies respiratoires [12] et peuvent mener à l'exacerbation de l'asthme, favoriser la survenue d'infections secondaires, notamment fongiques, en partie dues aux effets immunosuppresseurs des mycotoxines [13]. De plus, les mycotoxines associées à des spores inhalées peuvent être transloquées au niveau de l'épithélium respiratoire vers d'autres sites et produire ainsi des effets systémiques plus généraux (effet sur la tension artérielle et le rythme cardiaque) [14].

2.3. Contact

L'action directe des mycotoxines sur la peau a été établie, ainsi les trichothécènes sont irritantes pour la peau et peuvent causer des rougeurs à faibles doses [15] (Tableau 3).

3. Exemple de mycotoxicooses

3.1. L'organic dust toxic syndrom (ODTS)

Lorsque les conditions ambiantes favorisent la prolifération fongique, plusieurs espèces de moisissures peuvent croître en même temps. Une exposition à de multiples mycotoxines peut mener à une synergie ou à une potentialisation. Des mélanges de toxines ont été associés à l'*organic dust toxic syndrome* [16]. Ce syndrome, autrefois dénommé mycotoxicoose ou poumon de fermier atypique, touche en général des travailleurs en

Tableau 3
Principales manifestations cliniques des mycotoxicooses

Localisation	Symptômes	Mycotoxines
Vasculaire	Hémorragie	Aflatoxines, satratoxine
Digestive	Diarrhée, hémorragie intestinale, nécrose du foie	Aflatoxines
Respiratoire	Œdème pulmonaire, fièvre, asthénie, dyspnée (ODTS), hémorragie	Fumosine, non déterminée, satratoxine
Nerveuse	Frisson, manque de coordination, coma	Tremorgene, ergot alcaloïdes
Cutanée	Irritation, nécrose	T2-toxine, satratoxine
Urinaire	Atteinte rénale	Ochratoxine A, citrinine
Génitale	Stérilité	Zéalenone, T2-toxine

bonne santé [17,18]. L'ODTS est un syndrome inflammatoire aigu des voies respiratoires et des alvéoles qui survient après une exposition à une concentration élevée de micro-organismes : 10^{10} spores/m³ d'air [19]. Les tâches typiquement associées sont la manipulation de grains moisissus dans les silos et le nettoyage des litières des étables et des porcheries. En Europe, l'incidence de cette maladie varie de 20 à 190 pour 10 000 fermiers [18,20]. Parmi les agents étiologiques certains d'entre eux sont d'origine fongique (mycotoxines, bêta-1,3-glucan et protéinases). Ce syndrome pourrait être causé par l'exposition simultanée à ces substances d'origine fongique et aux endotoxines issues de la paroi des bactéries [21].

3.2. L'hémossidérose et *Stachybotrys chartarum*

Une exposition par inhalation de la satratoxine élaborée par *S. chartarum* cause l'hémorragie pulmonaire chez la souris. Ce mécanisme a été suspecté pour expliquer les cas d'hémossidérose survenue, notamment, chez 30 jeunes enfants entre 1993 et 2000 à Cleveland (Plus de 100 cas aux États-Unis de 1993 à 1998) [9]. Cependant, la responsabilité de *S. chartarum* dans le cas d'hémossidérose est controversée [7]. Certains auteurs argumentent autour de l'insuffisance de la contamination, de la variabilité dans la production de mycotoxines selon les conditions environnementales ou le type de souche, de la persistance des symptômes des mois après la soustraction à l'environnement initial chez les patients survivants ou du manque de preuve apportée quant aux mécanismes probablement très complexes mettant en jeu de nombreuses espèces [5,7,22]. Pour d'autres auteurs, la production par *S. chartarum* de nombreuses mycotoxines et notamment d'une hémolysine (stachylisine), justifie la méfiance particulière vis-à-vis de cette moisissure dans les risques pour la santé [23].

4. D'où proviennent les mycotoxines ?

Les mycotoxines sont produites par de nombreuses moisissures dotées génétiquement d'un pouvoir toxigène. Elles doivent cependant croître sur un substrat permettant l'expression du pouvoir de sécrétion des toxines de ces champignons [24].

Pour l'essentiel, les moisissures se développent sur les plantes. Elles sont transportées sous forme d'aérosols en agrégats liés à des particules minérales ou organiques. Elles peuvent donc être inhalées par l'homme ou coloniser son environnement domestique. À partir des plantes, elles peuvent être directement ingérées avec des légumes ou des aliments transformés.

Les végétaux peuvent également servir à nourrir le bétail qui, à son tour, par la production de viande, pourra contaminer l'homme que l'aliment soit transformé ou non. Le contact cutané direct avec des spores ou l'ingestion via le lait maternel constitue d'autres voies de contamination.

Le développement des moisissures sur les aliments — et sur tous les substrats en général — est dépendant, à température ambiante, de la disponibilité en eau (a_w) et du pH. Les conditions de croissance de chaque espèce sont spécifiques en termes de condition physicochimique. Cependant, le développement maximum de moisissures sur les céréales s'opère entre les pH 6 à 8 avec une a_w entre 0,68 et 0,83, alors que sur les fruits, le développement le plus fréquemment observé se situe entre les pH 3 à 6,5 avec une a_w entre 0,75 et 0,98. Sur les légumes, le développement intervient préférentiellement entre les pH 5,5 à 8,5 avec une a_w entre 0,78 et 0,92. La plupart des moisissures se développe entre les pH 5,5 à 9 avec une a_w entre 0,85 à 0,98 à une température optimale entre 20 à 30 °C. Pour autant, certaines espèces comme *Wallemia sebi* peuvent se développer sur le sucre avec une a_w très basse, ou comme *Penicillium roqueforti* sur le pain avec des pH très bas, tandis que *Aspergillus fumigatus* peut se développer à des températures élevées au-delà de 50 °C [25].

Le développement de moisissures se produit dès les champs. Certains sols sont d'emblée contaminés (exemple : cas de l'arachide contaminée par les *Aspergillus*). Les conditions de récoltes influencent fortement le niveau de colonisation des végétaux. Une saison humide induira le développement de *Fusarium* sur les céréales. Les dommages mécaniques et ceux infligés aux fruits par les intempéries favoriseront le développement d'*Alternaria*. Les insectes propageront *Fusarium* dans les maïs. Les dommages liés aux conditions de stockage peuvent accroître ou sélectionner certaines populations fongiques. Ainsi la condensation de l'eau dans les céréales favorisera *Aspergillus* et le manque d'hygiène la contamination des fruits par *Penicillium*. Pour autant les procédures de transformation loin, de réduire la population fongique, peuvent la favoriser par manque d'hygiène (*Aspergillus* sur le pain), par la contamination de l'air ambiant (*Penicillium* sur les fromages) ou par des fautes de procédures (*Byssoclamys* dans les jus de fruits). On peut retrouver dans les produits alimentaires transformés, aussi bien les moisissures que leurs mycotoxines, mais le plus souvent uniquement les mycotoxines [26] (Tableau 4).

Comme cela a été mentionné plus haut, la production de mycotoxines est étroitement dépendante des conditions dans lesquelles se développe une espèce fongique. Ainsi les progrès

Tableau 4
Produits alimentaires et mycotoxines

Mycotoxines	Pain, pâtes, purée	Céréales	Bière	Vin	Jus fruit	Fruits, noix	Cacao, café	Charcuterie	Fromage lait	Produits fermentés	Gâteaux chocolat
Ochratoxines ^a	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fumonisin ^a	X	X									
Trichothécènes ^a	X	X	X								X
Zéaralénone ^a		X	X								X
Citrinine		X						X		X	
Patuline	X				X						
Alternariol	X				X						
Communisine					X						
Roquefortine					X				X		
Aflatoxines ^a						X			X	X	
Acide kojique						X					
Ac. tenuazonique	X										
Janthitrem	X										
Paxilline	X										
Infectopyrone	X										
Macrosporine	X										
Ac. cyclopiazonique									X	X	
Walleminol											X

^a réglementation (98 pays) fixant les seuils maximums de mycotoxine par produit alimentaire.

de la chémotaxonomie ont permis de démontrer que pour une même espèce les profils des substances produites sont différents, si on prélève le champignon sur le substrat naturel ou à partir d'une culture en boîte de Petri. L'exemple le plus parlant concerne *Penicillium roqueforti*, incapable de produire une toxine sur le fromage de Roquefort, alors qu'*in vitro* il est en mesure de sécréter un métabolite très toxique [24]. Par ailleurs, au sein d'une même espèce, toutes les souches ne sont pas équivalentes pour la production de mycotoxines [27].

5. Interaction entre mycotoxines et d'autres composants organiques

5.1. Baisse de l'immunité

La sensibilité du système immunitaire à l'action des mycotoxines provient de la vulnérabilité des cellules impliquées. Ces cellules sont en renouvellement permanent et régulent un réseau complexe d'interaction entre les composants cellulaires et humoraux. L'immunotoxicité peut se manifester de diverses manières, notamment en diminuant la résistance de l'hôte à des agents infectieux, mais aussi réduire l'efficacité d'une immunisation vaccinale ou d'un traitement thérapeutique. Ainsi la gliotoxine à des doses de 20 à 50 ng/ml diminue l'adhérence des macrophages et leur activité phagocytaire. Elle inhibe également la production de dérivés oxygénés et l'activité bactéricide de neutrophiles. Elle bloque la prolifération des lymphocytes circulants et de cellules spléniques et induit leur apoptose [6]. Le traitement de porcs par 0,5 mg/kg de fumosinine B pendant six jours entraîne une augmentation significative de la colonisation par *Escherichia coli* des intestins des animaux ainsi traités [28]. Des synergies entre trichothécènes (desoxynivalenol, nivalenol) et aflatoxines ont été également décrites [26].

5.2. Potentialisation de plusieurs mycotoxines

Les interactions de plusieurs mycotoxines sont dépendantes à la fois de l'activité de chacune des mycotoxines vis-à-vis du micro-organisme cible et des proportions de leur mélange. À faible dose un mélange de desoxynivalenol, de zéaralénone et de fumosine B1 montre un comportement antagoniste vis-à-vis d'une culture de *Saccharomyces* (levure) alors que celui-ci devient synergique à forte dose [29].

5.3. Potentialisation de la production de mycotoxines par les bactéries

Le niveau de production de mycotoxines des moisissures isolées de l'air de l'environnement intérieur est fortement accru *in vitro* lorsque les moisissures sont cocultivées avec un actinomycète isolé de ces domiciles (*Streptomyces californicus*), comparativement aux résultats obtenus avec *S. chartarum* et *Aspergillus versicolor* testés isolément [30]. Ces constats impliquent de s'intéresser dans les études futures non seulement à la présence de moisissures toxicogènes mais également aux bactéries présentes dans l'environnement capable de potentialiser la production de mycotoxines [31].

6. Conclusion

La plupart des plantes peuvent être colonisées par des moisissures et être contaminées par des mycotoxines. Les mycotoxines peuvent être transportées au-delà du champ, pendant le stockage et durant les procédures de transformation et s'accumuler dans le produit alimentaire final, même si la moisissure a été éliminée du produit. Cependant, peu de genres fongiques posent des problèmes à l'industrie alimentaire (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium* et *Alternaria*). L'ochratoxine, l'aflatoxine,

la palutine, la citrinine, la fumosine et les trichothécènes sont les mycotoxines les plus communément retrouvées dans les produits alimentaires. Leur quantité maximale dans l'alimentation est réglementée dans 98 pays pour six substances. Pour autant, aucune valeur dose-effet n'a été véritablement démontrée pour l'homme. Une zone intermédiaire où le risque semble faible y compris pour les animaux sépare les taux admis et les doses les plus faibles délétères pour les animaux. Les mycotoxicoses aiguës restent rares chez l'homme comme ce fut le cas en Inde en 1974 avec 400 cas d'hépatite dus aux aflatoxines. Si l'influence de l'accumulation des mycotoxines reste peu connue, le rôle des mycotoxines dans le développement de certains cancers est de plus en plus nettement établi. Le chiffre de 20 000 victimes de cancer du foie par an en Indonésie dus aux aflatoxines a été avancé par Pitt et Hocking. Dans certaines régions comme dans les Balkans où 20 000 personnes (OMS 1982) sont touchées par une néphropathie, le rôle des mycotoxines semble établi. En Europe, des taux élevés d'ochratoxine A ont été rapportés aussi bien dans le lait de vache que dans le lait maternel. Quant au rôle des mycotoxines dans les maladies respiratoires, il reste fortement probable, mais nécessite des preuves complémentaires et notamment l'établissement de mesures des concentrations pour l'air intérieur pour chaque espèce fongique ou groupe d'espèces toxicogènes. Enfin, des travaux récents indiquent que les mycotoxines pourraient jouer un rôle dans l'affaiblissement immunitaire et le développement de certaines maladies comme l'aspergillose. Des études nouvelles semblent nécessaires notamment sur l'écologie des champignons et les conditions de sécrétions des mycotoxines, les dosages, la prévention et la détoxification des produits alimentaires, mais surtout sur l'impact de mycotoxines sur les pathologies humaines mal connues. D'ores et déjà malgré les controverses sur l'ampleur des effets des mycotoxines sur la santé et contrairement aux perceptions des années 1990 les mycotoxines constituent désormais un problème sanitaire majeur.

Références

- [1] Gravesen S, Frisvad JC, Samson RA. Microfungi. Copenhagen: Munksgaard; 1994.
- [2] Etzel RA. Mycotoxins. JAMA 2002;287:425–7.
- [3] Elidemir O, Colasurdo GN, Rossmann SN, Fan LL. Isolation of *Stachybotrys* from the lung of a child with pulmonary hemosiderosis. Pediatrics 1999;104:964–6.
- [4] Le Bars J, Le Bars P. Recent acute and sub-acute mycotoxicoses recognized in France. Vet Res 1996;27:383–93.
- [5] Hendry KH, Cole EC. A review of mycotoxins in indoor air. J Toxicol Environ Health 1993;38:183–98.
- [6] Loiseau N, Oswald IP, Puel O, Galtier P. Les mycotoxines élaborées par *Aspergillus fumigatus*. Bull Soc Fr Microbiol 2005;20:145–51.
- [7] Miller JD, Rand TG, Jarvis BB. *Stachybotrys chartarum*: cause of human disease or media darling? Med Mycol 2003;41:271–91.
- [8] Robbins CA, Swenson LJ, Neally ML, Gots RE, Kelman BJ. Health effects of mycotoxins in indoor air: a critical review. Appl Occup Environ Hyg 2000;15:773–84.
- [9] Nikulin M, Reijula K, Jarvis BB, Veijalainen P, Hintikka EL. Effects of intranasal exposure to spores of *Stachybotrys atra* in mice. Fundam Appl Toxicol 1997;35:182–8.
- [10] Mason CD, Rand TG, Oulton M, MacDonald JM, Scott JE. Effects of *Stachybotrys chartarum* (atra) conidia and isolated toxin on lung surfactant production and homeostasis. Nat Toxins 1998;6:27–33.
- [11] Lee MG, Li S, Jarvis BB, Pestka JJ. Effects of satratoxins and other macrocyclic trichothecenes on IL-2 production and viability of EL-4 thymoma cells. J Toxicol Environ Health 1999;57:459–74.
- [12] Loughheed MD, Roos JO, Waddell WR, Munt PW. Desquamative interstitial pneumonitis and diffuse alveolar damage in textile workers: potential role of mycotoxins. Chest 1995;108:1196–200.
- [13] Gordon KE, Masotti RE, Waddell WR. Tremorogenic encephalopathy: a role of mycotoxins in the production of CNS disease in humans? Can J Neurol Sci 1993;20:237–9.
- [14] Flannigan B, McCabe EL, McGarry F. Allergenic and toxigenic microorganisms in houses. J Appl Bacteriol 1991;70:61–73.
- [15] Husman T. Health effects of indoor-air microorganisms. Reviews. Scand J Work Environ Health 1996;22:5–13.
- [16] Norn S. Microorganism-induced or enhanced mediator release: a possible mechanism in organic dust related diseases. Am J Ind Med 1994;25:91–5.
- [17] Malmberg P, Rask-Andersen A. Organic dust toxic syndrome. Sem Resp Med 1993;14:38–48.
- [18] Von Essen S, Robbins RA, Thompson AB, Rennard SI. Organic dust toxic syndrome: an acute febrile reaction to organic dust exposure distinct from hypersensitivity pneumonitis. J Toxicol Clin Toxicol 1990;28:389–420.
- [19] Hendrick DJ, Sherwood Burge P, Beckett WS, Churg A. Occupational disorders of the lung. London: Saunders; 2002.
- [20] Rask-Andersen A, Malmberg P. The organic dust toxic syndrome in Swedish farmers; symptoms, clinical findings and exposure in 98 cases. Am J Ind Med 1990;17:116–7.
- [21] Bourke S, Dalphin JC, Boyd G, McSharry C, Baldwin CI, Calvert JE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. Eur Respir J 2001;32:81–92.
- [22] Kuhn DM, Ghannoum MA. Indoor mold, toxigenic fungi, and *Stachybotrys chartarum*: infectious disease perspective. Clin Microbiol Rev 2003;16:144–72.
- [23] Vesper SJ, Vesper MJ. Stachylysin may be a cause of hemorrhaging in humans exposed to *Stachybotrys chartarum*. Infect Immun 2002;70:2065–9.
- [24] Chapeland-Leclerc F, Papon N, Noël T, Villard J. Moisissures et risques alimentaires (mycotoxicoses). Rev Fr Laboratoires 2005;373:61–6.
- [25] Samson RA, Hoekstra ES, Frisvad JC, Filtenborg O. Introduction to food-borne fungi. Baarn: Centraalbureau voor Schimmelcultures; 1995.
- [26] Pitt JI. Toxigenic fungi: which are important? Med Mycol 2000;38:17–22.
- [27] Andersen B, Thrane U. Secondary metabolites produced by *Alternaria infectoria* and their use as chemotaxonomic markers. Mycotoxin Res 1996;12:54–60.
- [28] Oswald IP, Desautels C, Laffitte J, Fournout S, Peres SY, Odin M, et al. Mycotoxin fumonisin B1 increases intestinal colonization by pathogenic *Escherichia coli* in pigs. Appl Environ Microbiol 2003;69:5870–4.
- [29] Boeira LS, Bryce JH, Stewart GG, Flannigan B. The effect of combinations of *Fusarium* mycotoxins (deoxynivalenol, zearalenone and fumonisin B1) on growth of brewing yeasts. J Appl Microbiol 2000;88:388–403.
- [30] Murtoniemi T, Penttinen P, Nevalainen A, Hirvonen MR. Effect of microbial cocultivation on inflammatory and cytotoxic potential of spores. Inhalation-Toxicologie 2005;17:681–93.
- [31] Hirvonen MR, Huttunen K, Roponen M. Bacterial strains from moldy buildings are highly potent inducers of inflammatory and cytotoxic effects. Indoor Air 2005;15:65–70.