

EDITORIAL

High Prevalence of Male infertility in Africa: Are Mycotoxins to Blame?

Ukpai Agwu Eze^{*1} and Friday E. Okonofua²

Institute for Global Food Security, School of Biological Sciences, Faculty of Medicine, Health and Life Sciences, Queen's University Belfast, BT9 5BN, UK¹, Editor, African Journal of Reproductive Health²

***For Correspondence:** Email: ueze01@qub.ac.uk; ukpai.eze@gmail.com

There is an increase in reports indicating a continuous decline in human fertility in both developed and developing countries¹. The infertility prevalence varies between developing and developed countries. For instance, in the United States of America it is estimated to be 6%² whereas it is 10-15% in United Kingdom³. In Africa, infertility prevalence rates are higher and range from 20-35%⁴⁻⁷. The “infertility belt”, geographical regions with high infertility prevalence, is well-known to Africa, stretching from West Africa, through Central to East Africa⁷.

Several reports have shown deterioration of male sperm quality worldwide. Carlsen *et al.*⁸ carried out a meta-analysis of 61 studies published between 1938 and 1991 involving semen quality of 14,947 men with no history of infertility and showed that the sperm concentration of fertile males have dropped from a mean concentration of 133 million/mL in 1940 to 66 million/mL in 1990, indicating an average yearly decrease of 1%.. Sperm morphology/motility abnormalities were also significantly increased. In addition, this report showed that sperm count declined to a mean of 71.2 million/ml in Ibadan, Nigeria, 54.6 million/ml in Lagos, Nigeria, 65.0 million/ml in Salem, Libya, 66.9 million/ml in Dar Es salaam, Tanzania and 57.4 million/ml in Copenhagen, Denmark. Swan and colleagues re-evaluated Carson's publication and confirmed that sperm concentrations in fertile males have gradually declined overtime globally⁹. Also, in 2000, Swan and colleagues¹⁰ conducted another analysis based on 101 papers published between 1934-1996, involving only English-language studies and concluded that the decline in sperm quality of fertile men were as previously reported. This continuous decline in human fertility worldwide has been attributed to many factors including activities of endocrine-disrupting chemicals (EDCs) such as mycotoxins and pesticides¹¹⁻¹⁴. Recent reports indicate that EDCs may affect the development and functioning of the reproductive system in both sexes, particularly in fetuses, causing developmental and reproductive disorders, including infertility.

Mycotoxins are pharmacologically active secondary metabolites produced by fungal species,

particularly *Aspergillus*, *Fusarium* and *Penicillium* species, which elicit some complicated toxicological effects in man and animals. More than 400 of these secondary metabolites have been identified. However, the mycotoxins of major public health concern are aflatoxins (e.g. AFB1), ochratoxin A (OTA), deoxynivalenol (DON), zearalenone (ZEN) and fumonisins (e.g. FB1) because of their prevalence in agricultural produce and their adverse health effects in animals and humans¹⁵. Mycotoxin contamination of food is a global health problem as it is estimated that more than 25% of world agricultural produce are contaminated by mycotoxins¹⁶. Due to the more conducive climatic and environmental conditions for fungal growth in developing countries, mycotoxins contamination and exposure is more common than in developed countries¹⁷. In addition, the occurrence of mycotoxins is regulated by legal limits in developed countries; however, there is little or no regulation/legislation in place for monitoring mycotoxin contamination of agricultural products and foodstuffs in most developing countries which results to higher exposure in these regions.

Studies show that mycotoxins are common contaminants of staple foods in Nigeria, including garri, beans, yam flour, cassava flour, melon, rice, plantain, red pepper, onion, maize, groundnuts, guinea corn, sorghum, and millets¹⁸. Human exposure can be either through the consumption of contaminated agricultural products, or the consumption of contaminated animal products containing residual amounts of the mycotoxin ingested by the food producing animals¹⁹. Chronic exposure of a large proportion of African population to mycotoxins is a serious problem and *in utero* exposure is a common phenomenon²⁰. Apart from contaminating agricultural products, human exposures to mycotoxins have also been reported using exposure biomarkers. High levels of single or multiple mycotoxin biomarkers have been reported in several population studies which show that humans are often simultaneously exposed to mixtures of mycotoxins²¹. Multi-mycotoxins exposures have also been reported in South Africa²², Cameroun²³ and Nigeria²⁴. Multiple exposures to mycotoxins pose a significant threat to human health since combinations

of mycotoxins could be agonistic, additive or antagonistic in nature.

The well-known adverse health effects of mycotoxins in humans include liver cancer²⁵, Balkan Endemic Nephropathy²⁵, child growth impairment²⁶, modification of immune function²⁷, esophageal cancer²⁸, neural tube defects²⁹ and death in acute exposure³⁰. In particular, there is growing evidence suggesting that mycotoxins may negatively influence human fertility.

Studies using animal and cellular models indicate that zearalenone (ZEN) and metabolites [α -zearalenol (α -ZOL), β -zearalenol (β -ZOL)], deoxynivalenol (DON), ochratoxin A (OTA) and aflatoxin B1 (AFB1) can adversely affect fertility, through damage to sex organs, gametes and disruption of steroidogenesis. For instance, studies using animal and cellular models have described that exposure to the aforementioned mycotoxins can promote adverse effects on spermatozoa, Sertoli and Leydig cell function, oocyte maturation, and uterine and ovarian development and function, both *in vivo*, *ex-vivo* and *in vitro*³¹⁻³⁵. They may also induce oxidative stress resulting in sperm DNA damage³⁶ and sperm DNA damage reduces fertilization rates and lowers embryo quality³⁷. Furthermore, mycotoxins may act as endocrine disrupters, altering the steroid hormone homeostasis and interfering with receptor signaling³⁸⁻⁴⁴. It is well known that proper steroid hormones homeostasis and oocyte/sperm quality are the major determinants of reproductive function in both humans and animals and therefore, their impairment leads to subfertility/infertility.

Interestingly, the impact of mycotoxins on reproductive function have also been reported in humans. In Benin City-Nigeria, Ibe and colleagues¹¹ reported higher concentrations of aflatoxin B1 (AFB1) in the semen of infertile men compared to the semen of fertile controls and proposed that exposure to AFB1 could be a potential contributory factor to male infertility in Nigeria. In this study, 50% of infertile men with AFB1 in their semen had a greater percentage of abnormalities in sperm count, motility and morphology compared to the fertile men (10-15%). In male rats fed with AFB1 contaminated feeds (8.5 μ g AFB1/g of feed) for 14 days, the observed effects on the sperm parameters were similar to those found in the sperm of infertile men exposed to AFB1. In another study, Uriah *et al.*¹² conducted a case-control study involving 30 infertile and 25 fertile males. Detectable levels of AFB1 were found in the semen and blood of 37% of the infertile males with abnormal sperm profile and AFB1 levels in infertile males were significantly higher than the fertile males. The levels of AFB1 ranged from

700 to 1392 ng/ml, exceeding the World Health Organisation recommended level. Although these data indicate a possible link between AFB1 and male infertility, the use of valid aflatoxin exposure biomarkers (blood aflatoxin-albumin adduct; AF-alb or urinary aflatoxin M1) and properly designed epidemiological study would certainly provide stronger evidence for establishing a causal association. Mycotoxins as endocrine disrupters may also be involved in female reproductive disorders since other EDCs have been implicated in endometriosis, premature ovarian failure (POF) and polycystic ovary syndrome (PCOS)⁴⁵. In a study in Puerto-Rico, zearalenone (ZEN) was associated with precocious puberty in girls¹³ correlating with significantly high estrogen levels (25 pg/mL).

From the above data, it is plausible that mycotoxins might produce some adverse reproductive health effects in exposed individuals, and might be implicated in the declining fertility rate, especially in Africa. This constitutes a serious public health threat that should not be overlooked. Therefore, this growing body of evidence should increase public awareness of the serious implications of mycotoxin exposures in human fertility and should warrant a greater study of reproductive impacts of these mycotoxins through *in vitro* and *in vivo* bioassays and human epidemiological studies.

Conflict of Interest

None

References

1. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. (2012). National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Medicine*. 9(12): e1001356.
2. Chandra A, Copen CE, Stephen EH. (2013). Infertility and Impaired Fecundity in the United States, 1982–2010: Data from the National Survey of Family Growth. National Health Statistics Reports no 67. National Center for Health Statistics: Hyattsville, MD.
3. Oakley L, Doyle P, Maconochie N. (2008). Lifetime prevalence of infertility and infertility treatment in the UK: results from a population-based survey of reproduction. *Human Reproduction*. 23(2): 447–450.
4. Adetoro OO, Ebomoyi EW. The prevalence of infertility in a rural Nigerian community. *African Journal of Medicine and Medical Sciences*. 1991; 20:23-27.
5. Okonofua FE, Harris D, Odebiyi A, Thomas K, Snow RC. (1997). The social meaning of infertility in Southwest Nigeria. *Health Transition Review*. 7:205–220.
6. Larsen U. (2000). Primary and secondary infertility in sub-Saharan Africa. *International Journal of Epidemiology*. 29: 285-291.
7. Etuk SJ. (2009). Reproductive health: Global infertility trend.

- Nigerian Journal of Physiological Sciences*.24(2):85-90.
8. Carlsen E., Giwercman, A., Keigling, N. And Skakkebaek, N. (1992) Evidence for decreasing quality of decreasing quality of semen during past 50 years. *British Medical Journal*. 305: 609-613.
 9. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. (1997). Have sperm densities declined? A re-analysis of global trend data. *Environmental Health Perspectives*. 105:1228-1232.
 10. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. (2000). The question of declining sperm density revisited: An analysis of 101 studies published. *Environmental Health Perspectives*. 108: 961-966.
 11. Ibeh IN, Uriah N, Ogonor JI. (1994). Dietary exposure to aflatoxin in human male fertility in Benin City, Nigeria. *International Journal of Fertility*. 39(4): 208-214.
 12. Uriah N, Ibeh NI, Oluwafemi F. (2001). A study on the impact of aflatoxins on human reproduction. *African Journal of Reproductive Health*. 5(1), 106-110.
 13. Massart F, Meucci V, Saggese G, Soldani G. (2008). High growth rate of girls with precocious puberty exposed to oestrogenic mycotoxins. *Journal of Paediatrics*. 152: 690-695.
 14. Martenies SE, Perry MJ. (2013). Environmental and occupational pesticide exposure and human sperm parameters: A systematic review. *Toxicology*. 307: 66-73.
 15. Richard JL. (2007). Some major mycotoxins and their mycotoxicoses- an overview. *International Journal of Food Microbiology*.119: 3-10.
 16. CAST; Council for Agricultural Science and Technology. (2003). Mycotoxins, risks in plants, animal and human systems. Ames, IA.
 17. Shephard, G. S. 2008. Impact of Mycotoxins on Human Health in Developing Countries. *Food Additives and Contaminants*, 25(2): 146-151.
 18. Adejumo TO, Adejoro DO. (2014) Incidence of aflatoxins, fumonisins, trichothecenes and ochratoxins in Nigerian foods and possible intervention strategies. *Food Science and Quality Management*. 31: 127-146.
 19. Bryden WL. (2007). Mycotoxins in the food chain: human health implications. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 16(1): 95-101.
 20. Gong YY, Cardwell KF, Hounsa A, Egal S, Turner PC, Hall AJ, Wild CP. (2002). Dietary aflatoxin exposure and impaired growth in young children from Benin and Togo: cross sectional study. *British Medical Journal*. 325: 20-21.
 21. Warth, B., Sulyok, M. and Krska, R. (2013). LC-MS based multibiomarker approaches for the assessment of human exposure to mycotoxins. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 405: 5687-5695.
 22. Shephard GS, Burger H-S, Gambacorta L, Gong YY, Krska R, Rheeder JP, Solfrizzo M, Srey C, Sulyok M, Visconti A, Warth B, van der Westhuizen L. (2013). Multiple mycotoxin exposure determined by urinary biomarkers in rural subsistence farmers in the former Transkei, South Africa. *Food and Chemical Toxicology*. 62: 217-225.
 23. Ediage EM, Mavungu JDD, Song S, Sioen I, Saeger SD. (2013). Multimycotoxin analysis in urines to assess infant exposure: A case study in Cameroon. *Environment International*. 57-58: 50-59.
 24. Ezekiel CN, Warth B, Ogara I., Abia WA, Ezekiel VC, Atehnkeng J, Sulyok M, Turner PC, Tayo GO, Krska R, Bandyopadhyay R. (2014). Mycotoxin exposure in rural residents in Northern Nigeria: A pilot study using multi-urinary biomarkers. *Environment International*. 66: 138-145.
 25. International Agency for Research on Cancer. (2002). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 82. Lyon, International Agency for Research on Cancer.
 26. Gong YY, Hounsa A, Egal S, Turner PC, Sutcliffe AE, Hall AJ, Cardwell K, Wild CP. (2004). Postweaning Exposure to Aflatoxin Results in Impaired Child Growth: A Longitudinal Study in Benin, West Africa. *Environmental Health Perspectives*. 112: 1334-1338.
 27. Jiang YI, Jolly PE, Ellis WO, Wang JS, Phillips TD, Williams JH. (2005). Aflatoxin B1 albumin adduct levels and cellular immune status in Ghanaians. *International Immunology*. 17(6): 807-814.
 28. Rheeder JP, Marasas WFO, Theil PG, Sydenham EW, Shephard GS, Van Schalkwyk DJ. (1992). *Fusarium moniliforme* and fumonisins in corn in relation to human oesophageal cancer in Transkei. *Phytopathology*. 82(3): 353-357.
 29. Missmer SA, Suarez L, Felkner M, Wang E, Merrill Jr AH, Rothman K.J, Hendricks KA. (2006). Exposure to fumonisins and the occurrence of neural tube defects along the Texas-Mexico border. *Environmental Health Perspectives*. 114(2): 237-241.
 30. Probst C, Njapau H, Cotty PJ. (2007). Outbreak of an acute aflatoxicosis in Kenya in 2004: identification of the causal agent. *Applied and Environmental Microbiology*. 73(8): 2762-2764.
 31. Sprando R, Collins T, Black T, Olejnik N, Rorie J, Eppley R, Ruggles D. (2005). Characterization of the effect of deoxynivalenol on selected male reproductive endpoints. *Food and Chemical Toxicology*.43:623-635.
 32. Malekinejad H, Schoevers EJ, Daemen IJ, Zijstra C, Colenbrander BM, Fine-Gremmels J, Roelen BAJ. (2007). Exposure to *Fusarium* toxins zearalenone and deoxynivalenol causes aneuploidy and abnormal embryo development in pigs. *Biology of Reproduction*. 77: 840-847.
 33. Schoevers EJ, Fink-Gremmels J, Colenbrander B, Roelen BAJ. (2010). Porcine oocytes are most vulnerable to the mycotoxin deoxynivalenol during formation of the meiotic spindle. *Theriogenology*. 74: 968-978.
 34. Hou Y-J, Xiong B, Zheng W-J, Duan X., Cui X-S, Kim N-H, Wang Q, Xu Y-X, Seun S-C. (2014). Oocyte quality in mice is affected by a mycotoxin-contaminated diet. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 55: 354-362. DOI 10.1002/em.21833
 35. Supriya C, Girish BP, Reddy PS. (2014) Aflatoxin# B1-induced reproductive toxicity in male rats: possible mechanism of action. *International Journal of Toxicology*. 33(3): 155-161.
 36. Tsakmakidis IA, Lymberopoulos AG, Khalifa TAA, Boscos CM, Saratsi A, Alexopoulos C. (2008). Evaluation of zearalenone and α -zearalenol toxicity on boar sperm DNA integrity. *Journal of Applied Toxicology*. 28: 681-688.
 37. Lewis SE, Aitken RJ. (2005). DNA damage to sperm has impacts on fertilisation and pregnancy. *Cell and Tissue Research*. 322: 33-41.
 38. Frizzell C, Ndossi D, Verhaegen S, Dahl E, Eriksen G, Sørli, Ropstad E, Muller M, Elliott CT, Connolly L. (2011). Endocrine disrupting effects of zearalenone, alpha- and beta-zearalenol at the level of nuclear receptor binding and steroidogenesis. *Toxicology Letters*. 206: 210-217.
 39. Storvik M, Huuskonen P, Kyllonen J, Lohtonen S, El Nezami H,

- Auriola S, Pasanen M. (2011). Aflatoxin B1-a potential endocrine disruptor-upregulate CYP19A1 in JEG-3 cells. *Toxicology Letters*. 202: 161-167.
40. Ndossi DG, Frizzell C, Tremoen NH, Fæsted CK, Verhaegena S, Dahla E, Eriksend GS, Sørli M, Connolly L, Ropstad E. (2012). An *in vitro* investigation of endocrine disrupting effects of trichothecenes deoxynivalenol (DON), T-2 and HT-2 toxins. *Toxicology Letters*. 214: 268– 278.
 41. Huuskonen P, Myllynenm P, Storvik M, Pasanen M. (2013). The effects of aflatoxin B1 on transporters and steroid metabolizing enzymes in JEG-3 cells. *Toxicology Letters*. 218: 200-206.
 42. Frizzell C, Verhaegen S, Ropstad E, Elliott CT, Connolly L. (2013). Endocrine disrupting effects of Ochratoxin A at the level of nuclear receptor binding and steroidogenesis. *Toxicology Letters*. 217: 243-250.
 43. Woo CSJ, Wan MLY, Ahokas J, El-Nezamia H. (2013). Potential Endocrine Disrupting Effect of Ochratoxin A on Human Placental 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase/Isomerase in JEG-3 Cells at Levels Relevant to Human Exposure. *Reproductive Toxicology*. 38: 47- 52.
 44. Adedara IA, Nanjappa MK, Faromi EO, Akingbemi BT. (2014) Aflatoxin B1 disrupts the androgen biopathway in rat Leydig cells. *Food and Chemical Toxicology*. 65 :252-259.
 45. Caserta D, Mantovani A, Marci R, Fazi A, Ciardo F, La Rocca C, Maranghi F, Moscarini M. (2011). Environment and women's reproductive health. *Human Reproduction Update*. 17: 418–433.

EDITORIAUX

Prévalence élevée de la Stérilité Masculine en Afrique: sont des Mycotoxines à Blâmer?

Ukpai Agwu Eze*¹ and Friday Okonofua²

Institute for Global food Security, School of Biological Sciences, Faculty of Medicine, Health and Life sciences, Queen's University Belfast, BT9 5BN, UK¹, Editor, African Journal of Reproductive Health²

* For Correspondance: ueze01@qub.ac.uk; ukpai.eze@gmail.com

Il y a une augmentation dans les rapports indiquant une baisse continue de la fécondité humaine dans les pays développés et en développement¹. La prévalence de la stérilité varie entre les pays en développement et les pays développés. Par exemple, aux États-Unis d'Amérique, il est estimé à 6%² alors qu'il est de 10-15% en Grande Bretagne³. En Afrique, les taux de prévalence de l'infertilité sont plus élevés et la gamme de 20-35%⁴⁻⁷. La «région de la stérilité», (les régions géographiques à forte prévalence de la stérilité), est bien connue en Afrique, allant de l'Afrique de l'Ouest, à travers l'Afrique Centrale jusqu'à l'Afrique de l'Est⁷.

Beaucoup de rapports ont montré la détérioration de la qualité du sperme des hommes partout dans le monde. Carlsen *et al.*⁸ ont effectué une méta-analyse de 61 études publiées entre 1938 et 1991 impliquant la qualité du sperme de 14,947 hommes sans antécédents de stérilité et a montré que la concentration de spermatozoïdes des mâles fertiles a chuté à partir d'une concentration moyenne de 133 millions / ml en 1940 au 66000000 / ml en 1990, indiquant une baisse annuelle moyenne de 1% . Les anomalies de la morphologie / de la motilité du sperme ont également augmenté de manière significative. En outre, ce rapport a montré que le nombre de spermatozoïdes a diminué à une moyenne de 71,2 millions / ml à Ibadan, au Nigeria, 54,6 millions / ml à Lagos, au Nigeria, 65,0 millions / ml à Salem, en Libye, 66,9 millions / ml à Dar Es Salam, Tanzanie et 57,4 millions / ml à Copenhague, Danemark. Swan et ses collègues ont réévalué la publication de Carson et ont confirmé que les concentrations de spermatozoïdes chez les mâles

fertiles ont progressivement diminué les heures supplémentaires globalement⁹. Aussi, en 2000, Swan et ses collègues¹⁰ ont effectué une autre analyse basée sur 101 articles publiés de 1934 à 1996, impliquant uniquement des études anglaises et a conclu que la baisse de la qualité des hommes fertiles de sperme a été comme indiqué précédemment. Cette baisse continue de la fécondité humaine dans le monde a été attribuée à de nombreux facteurs, y compris les activités de produits chimiques perturbateurs endocriniens (PE) tels que les mycotoxines et pesticides¹¹⁻¹⁴. Des rapports récents indiquent que les perturbateurs endocriniens peuvent affecter le développement et le fonctionnement du système de la reproduction chez les deux sexes, en particulier chez les fœtus, causant des troubles du développement et de la reproduction, y compris la stérilité.

Les mycotoxines sont des métabolites secondaires pharmacologiquement actives produites par des espèces fongiques, en particulier les espèces *Aspergillus*, *Fusarium* et *Penicillium*, qui provoquent des effets toxicologiques complexes chez l'homme et les animaux. Plus de 400 de ces métabolites secondaires ont été identifiés. Cependant, les mycotoxines qui constituent le problème majeur de santé publique sont les aflatoxines (par exemple AFB1), l'ochratoxine A (OTA), le déoxynivalénol (DON), la zéaralénone (ZEN) et les fumonisines (par exemple FB1) en raison de leur prévalence dans les produits agricoles et leurs effets nocifs sur la santé des animaux et des êtres humains¹⁵. La contamination des aliments par les mycotoxines est un problème mondial de santé car il est estimé

que plus de 25% de la production agricole mondiale sont contaminés par mycotoxins¹⁶. En raison des conditions climatiques et environnementales plus propices à la croissance fongique dans les pays en développement, la contamination et l'exposition mycotoxines sont plus fréquentes que dans les pays développés¹⁷. En outre, la présence de mycotoxines est réglementée par des limites juridiques dans les pays développés, cependant, il y a peu ou pas de réglementation/ législation en place pour surveiller la contamination par les mycotoxines des produits agricoles et des denrées alimentaires dans la plupart des pays en développement qui se traduit par une exposition plus élevée dans ces régions.

Des études montrent que les mycotoxines sont des contaminants courants des aliments de base au Nigéria, notamment le garri, les haricots, la farine d'igname, la farine de manioc, le melon, le riz, la banane plantain, le poivron rouge, l'oignon, le maïs, l'arachide, Guinée maïs, le sorgho, et millets¹⁸. L'exposition humaine peut être soit par la consommation de produits agricoles contaminés, ou la consommation de produits d'origine animale contaminés contenant des quantités résiduelles de la mycotoxine ingérée par les animaux qui produisent des aliments¹⁹. L'exposition chronique d'une grande partie de la population africaine aux mycotoxines est un gros problème et l'exposition *in utero* est un phénomène commun²⁰. En dehors de la contamination des produits agricoles, l'exposition humaine aux mycotoxines ont également été signalés à l'aide de biomarqueurs d'exposition. Des niveaux élevés de biomarqueurs de mycotoxines simples ou multiples ont été signalés dans plusieurs études sur la population qui montrent que les êtres humains sont souvent exposés simultanément à des mélanges de mycotoxins²¹. Les expositions multi-mycotoxines ont également été signalées dans l'Afrique du sud²², le Cameroun²³ et le Nigeria²⁴. De multiples expositions aux mycotoxines constituent une menace importante pour la santé humaine puisque les combinaisons de mycotoxines pourraient être agonistiques, additifs ou antagonistes dans la nature.

Les effets néfastes les plus connus de mycotoxines sur la santé etres humains

comprennent le cancer²⁵ du foie, la Néphropathie Endémique des Balkans²⁵, le retard de la croissance de l'enfant²⁶, la modification de la fonction immunitaire²⁷, le cancer de l'œsophage²⁸, les défauts de neurones²⁹ et la mort dans l'exposition aiguë³⁰. En particulier, il existe de plus en plus des preuves qui suggèrent que les mycotoxines peuvent influencer négativement sur la fécondité humaine.

Des études utilisant des modèles animaux et cellulaires indiquent que la zéaralénone (ZEN) et des métabolites [α -zéaralénol (α -ZOL), zéaralénol β - (β -ZOL)], le déoxynivalénol (DON), l'ochratoxine A (OTA) et l'aflatoxine B1 (AFB1) peut nuire à la fertilité, à travers des dommages aux organes sexuels, des gamètes et des perturbations de la stéroïdogenèse. Par exemple, des études qui se servent des modèles animaliers et cellulaires ont décrit que l'exposition aux mycotoxines mentionnées ci-dessus peut favoriser des effets néfastes sur les spermatozoïdes, de Sertoli et de la fonction de Leydig cellulaire, la maturation des ovocytes, et de l'utérus et le développement et la fonction ovarienne, à la fois *in vivo*, *ex vivo* et *in vitro*³¹⁻³⁵. Ils peuvent également induire un stress oxydatif provoquant la détérioration de l'ADN du sperme³⁶ et la détérioration de l'ADN du sperme réduit le taux de fécondation et diminue la qualité de l'embryon³⁷. En outre, les mycotoxines peuvent agir comme perturbateurs endocriniens, altérer l'homéostasie des hormones stéroïdes et en interférant avec la signalisation du récepteur³⁸⁻⁴⁴. Il est bien connu que les homéostasies des hormones stéroïdes et ovocyte appropriés / la qualité du sperme sont les principaux déterminants de la fonction de la reproduction chez les êtres humains et les animaux et, par conséquent, leur déficience conduit à la sous-fécondité / stérilité.

Fait intéressant, les impacts des mycotoxines sur la fonction de la reproduction ont été également signalés chez les êtres humains. Dans la ville de Bénin-Nigeria, Ibe et ses collègues¹¹ ont rapporté des concentrations plus élevées d'aflatoxine B1 (AFB1) dans le sperme des hommes stériles par rapport à la semence de contrôles fertiles et ont proposé que l'exposition à l'AFB1 pourrait être un facteur contributif

potentiel de la stérilité masculine au Nigeria. Dans cette étude, 50% des hommes stériles avec AFB1 dans leur sperme avaient un pourcentage plus élevé d'anomalies de la numération des spermatozoïdes, la motilité et la morphologie par rapport aux hommes fertiles (10-15%). Chez les rats mâles nourris avec des aliments du bétail contaminés AFB1 (8,5 pg AFB1 / g d'aliment) pour 14 jours, les effets observés sur les paramètres du sperme étaient semblables à ceux qui s'étaient trouvés dans le sperme des hommes stériles exposés à l'AFB1. Dans une autre étude, Uriah *et al.*¹² ont mené une étude cas-témoins portant sur 30 hommes stériles et 25 hommes fertiles. Des niveaux détectables de l'AFB1 ont été trouvés dans le sperme et le sang de 37% des hommes stériles avec le profil de spermatozoïdes anormaux et les niveaux de l'AFB1 chez les hommes stériles étaient significativement plus élevés que les hommes fertiles. Les niveaux de l'AFB1 variaient de 700 à 1392 ng / ml, dépassant les niveaux recommandés par l'Organisation mondiale de la santé. Bien que ces données indiquent un lien possible entre l'AFB1 et la stérilité masculine, l'utilisation de biomarqueurs d'exposition aux aflatoxines valides (sang aflatoxine-albumine addition; AF-alb ou aflatoxine urinaire M1) et l'étude épidémiologique bien conçue fourniront certainement des preuves plus solides pour établir un lien de causalité. Les mycotoxines en tant que perturbateurs endocriniens peuvent également être impliqués dans les troubles de la reproduction chez les femmes puisque d'autres perturbateurs endocriniens ont été impliqués dans l'endométrie, l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) et le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) 45. Dans une étude à Puerto Rico, la zéaralénone (ZEN) a été associée à la puberté précoce chez les jeunes filles¹³ en corrélation avec les niveaux d'oestrogène significativement élevés (25 pg / ml).

D'après les données ci-dessus, il est plausible que les mycotoxines peuvent produire des effets néfastes sur la santé de la reproduction chez les individus qui y sont exposés, et pourraient être impliqués dans la baisse de la fécondité, surtout en Afrique. Cela constitue une menace

grave de santé publique qui ne doit pas être négligée. Par conséquent, cette masse croissante de preuves devrait sensibiliser le public à la gravité des conséquences de l'exposition aux mycotoxines dans la fertilité humaine et devrait justifier la nécessité d'une plus grande étude des effets de ces mycotoxines sur la reproduction à travers les essais biologiques *in vitro* et *in vivo* ainsi que des études épidémiologiques humaines.

Conflit d'intérêts:

Aucun

Références

1. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, GA Stevens. (2012). Tendances nationales, régionales, et globales dans la prévalence de la stérilité depuis 1990: une analyse systématique de 277 enquêtes sur la santé. *PLoS Medicine*. 9 (12): e1001356.
2. Chandra A, Copen CE, Stephen EH. (2013). Stérilité et de la fécondité détériorée aux États-Unis, 1982-2010: Données recueillies de l'Enquête nationale sur la croissance de la famille. National Health Statistics Reports, no. 67. National Centre for Health Statistics: Hyattsville, MD.
3. Oakley L, Doyle P, Maconochie N. (2008). La prévalence à vie de la stérilité et du traitement de la stérilité en Grande Bretagne: résultats d'une enquête basée sur la population de la reproduction. *Human Reproduction*. 23(2):447-450.
4. Adetoro OO, Ebomoyi EW. La prévalence de la stérilité dans une communauté rurale du Nigeria. *Revue africaine de médecine et des sciences médicales*. 1991; 20: 23-27.
5. Okonofua FE, Harris D, Odebiyi A, Thomas K, Neige RC. (1997). La signification sociale de la stérilité au sud-ouest du Nigeria. *Health Transition Review*. 7: 205-220.
6. Larsen U. (2000). Stérilité primaire et secondaire en Afrique sub-saharienne. *International Journal of Epidemiology*. 29: 285-291.
7. Etuk SJ. (2009). Santé de la reproduction: Tendance mondiale de la stérilité. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*. 24 (2): 85-90.
8. E. Carlsen, Giwercman, A., Keigling, N. et Skakkebaek, N. (1992) preuves de la baisse de la qualité du sperme au cours des 50 dernières années. *British Medical Journal*. 305: 609-613.
9. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. (1997). Est-ce que les densités du sperme ont diminué? Une nouvelle re-analyse des données des tendances mondiales. *Environmental Health Perspectives*. 105: 1228-1232.

10. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. (2000). La question de la baisse de la densité du sperme revisitée: Une analyse de 101 études publiées. *Environmental Health Perspectives*. 108: 961-966.
11. Ibeh EN, Uriah N, Ogonor JI. (1994). L'exposition alimentaire à l'aflatoxine dans la fécondité des hommes à Bénin-City, Nigeria. *International Journal of Fertility*. 39 (4): 208-214.
12. N Uriah, Ibeh NI, Oluwafemi F. (2001). Une étude sur l'impact des aflatoxines sur la reproduction humaine. *Revue africaine de la santé reproductive*. 5 (1), 106-110.
13. Massart F, V Meucci, Saggese G, Soldani G. (2008). Taux de croissance élevé de filles ayant la puberté précoce qui sont exposées aux mycotoxines oestrogéniques. *Journal of Paediatrics*. 152: 690-695.
14. Martenies SE, Perry MJ. (2013). L'exposition aux pesticides sur les plans environnementaux et professionnels et les paramètres du sperme humain: Une revue systématique. *Toxicologie*. 307: 66-73.
15. Richard JL. (2007). Quelques mycotoxines majeures et leurs mycotoxicoses- un aperçu général. *International Journal of Food Microbiology*. 119: 3-10.
16. CAST; Conseil pour les sciences agricoles et la technologie. (2003). Mycotoxines, les risques dans les plantes, les animaux et les systèmes humains. Ames. IA.
17. Shephard, GS 2008. Impact des mycotoxines sur la santé humaine dans les pays en développement. *Food Additives and Contaminants*, 25(2): 146-151.
18. Adejumo TO, Adejoro DO. (2014) Incidence des aflatoxines, fumonisines, trichothécènes et ochratoxines dans les aliments nigériens et des stratégies d'intervention possibles. *Sciences de l'alimentation et de gestion de la qualité*. 31: 127-146.
19. Bryden WL. (2007). Les mycotoxines dans la chaîne alimentaire: implications pour la santé humaine. *Asia-Pacifique Journal of Clinical Nutrition*. 16 (1): 95-101.
20. Gong YY, Cardwell KF, Hounsa A, S Egal, Turner PC, Hall AJ, sauvage CP. (2002). Exposition à l'aflatoxine alimentaire et la croissance détériorée chez les jeunes enfants du Bénin et du Togo: Etude transversale. *British Medical Journal*. 325: 20-21.
21. Warth, B., Sulyok, M. et Krska, R. (2013). Approches multimaqueurs basée sur le LC-MS pour l'évaluation de l'exposition humaine aux mycotoxines. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 405: de 5687 à 5695.
22. Shephard GS, Burger HS, Gambacorta L, Gong YY, Krska R, Rheeder JP, Solfrizzo M, C Srey, Sulyok M, Visconti A, B Warth, van der Westhuizen L. (2013). Expositions multiples au mycotoxines déterminé par biomarqueurs urinaires chez les agriculteurs vivriers en milieu rural dans l'ancien Transkei, en Afrique du Sud. *Food and Chemical Toxicology*. 62: 217-225.
23. Ediage EM, Mavungu JDD, Song S, Sioen I, Saeger SD. (2013). Analyse de la multimycotoxine dans les urines pour évaluer l'exposition du nourrisson: Une étude de cas au Cameroun. *Environnement International*. 57-58: 50-59.
24. Ezekiel CN, Warth B, I. Ogara, Abia WA, Ezekiel VC, Atehnkeng J, Sulyok M, Turner PC, Tayo GO, Krska R, Bandyopadhyay R. (2014). Exposition des mycotoxines chez les habitants des régions rurales au Nord du Nigeria: Une étude pilote à l'aide des biomarqueurs multi-urinaires. *Environnement International*. 66: 138-145.
25. Agence internationale pour la recherche sur le cancer. (2002). Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques cancérigènes pour l'homme, vol. 82. Lyon, Centre international de recherche sur le cancer.
26. Gong YY, Hounsa A, S Egal, Turner PC, Sutcliffe AE, Hall AJ, Cardwell K, sauvage CP. (2004). Exposition postsevrage aux conséquences de l'aflatoxine dans la croissance détériorée de l'enfant: une étude longitudinale au Bénin, Afrique de l'Ouest. *Environmental Health Perspectives*. 112: 1334-1338.
27. Jiang YI, Jolly PE, Ellis WO, Wang JS, Phillips TD, JH Williams. (2005). Niveaux d'adduct albumine d'aflatoxine B1 et l'état immunitaire cellulaire chez les Ghanéens. *International Immunology*. 17 (6): 807-814.
28. Rheeder JP, Marasas WFO, Theil PG, Sydenham EW, Shephard GS, Van Schalkwyk DJ. (1992). *Fusarium moniliforme* et de fumonisines dans le maïs par rapport au cancer de l'œsophage humain à Transkei. *Phytopathology*. 82 (3): 353-357.
29. Missmer SA, Suarez L, Felkner M, Wang E, Merrill Jr AH, Rothman KJ, Hendricks KA. (2006). L'exposition aux fumonisines et la survenue de malformations du tube neural long de la frontière entre le Texas et le Mexique. *Environmental Health Perspectives*. 114 (2): 237-241.
30. Probst C, Njapau H, Cotty PJ. (2007). Éclosion d'une aflatoxicose aiguë au Kenya en 2004: identification de l'agent causal. *Applied and Environmental Microbiology*. 73 (8): 2762 à 2764.
31. Sprando R, T Collins, Noir T, N Olejnik, Rorie J, Eppley R, Ruggles D. (2005). Caractérisation de l'effet de déoxynivalénol sur les paramètres sélectionnés de la reproduction chez les hommes. *Alimentation and Chemical Toxicology*. 43: 623-635.
32. Malekinejad H, Schoevers EJ, Daemen IJ, Zijstra C, Colenbrander BM, Fine-Gremmels J, Roelen BAJ. (2007). L'exposition à des toxines de *Fusarium* zéaralénone et le déoxynivalénol provoque

- l'aneuploidie et le développement anormal de l'embryon chez les porcs. *Biology of Reproduction*. 77: 840-847.
33. Schoevers EJ, Fink-Gremmels J, Colenbrandera B, Roelen BAJ. (2010). Les ovocytes porcins sont les plus vulnérables à la déoxynivalénol mycotoxine pendant la formation du fuseau méiotique. *Theriogenology*. 74: 968-978.
 34. Hou YJ, Xiong B, Zheng WJ, Duan X., Cui XS, Kim NH, Wang Q, Xu YX, Seun SC. (2014). La qualité des ovocytes chez la souris est affectée par un régime de mycotoxines contaminés. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 55: 354-362. DOI 10.1002/em.21833.
 35. Supriya C, Girish BP, Reddy PS. (2014). La toxicité de la reproduction induite par l'aflatoxine B1 chez les rats mâles: possible mécanisme d'action. *International Journal of Toxicology*. 33 (3): 155-161.
 36. Tsakmakidis IA, Lymberopoulos AG, Khalifa TAA, Boscios CM, Saratsi A, Alexopoulos C. (2008). Évaluation de la toxicité de zéaralénone et d' α -zéaralénol sur l'intégrité de l'ADN du sperme de sanglier. *Journal of Applied Toxicology*. 28: 681-688.
 37. SE Lewis, RJ Aitken. (2005). Dommages causés à l'ADN de sperme a des répercussions sur la fécondation et la grossesse. *Cells and Tissue Research*. 322: 33-41.
 38. Frizzell C, D Ndossi, Verhaegen S, E Dahl, Eriksen G, Sørli M, Ropstad E, Muller M, Elliott CT, Connolly L. (2011). Effets de la perturbation du système endocrinien par la zéaralénone, le zéaralénol alpha- et bêta au niveau de la liaison au récepteur et de la stéroïdogénèse nucléaire. *Toxicology Letters*. 206: 210-217.
 39. Storvik M, Huuskonen P, J Kyllonen, Lohtonen S, El-Nezami H, Auriola S, Pasanen M. (2011). Aflatoxine B1 - un perturbateur endocrinien-régulateur potentiel CYP19A1 dans les cellules JEG-3. *Toxicology Letters* 202: 161-167.
 40. Ndossi DG, Frizzell C, Tremoen NH, Fæsted CK, Verhaegen S, E Dahla, Eriksend GS, Sørli M, L Connolly, Ropstad E. (2012). Une enquête *in vitro* des effets perturbateurs du système endocrinien des trichothécènes déoxynivalénol (DON), T-2 et des toxines HT-2. *Toxicology Letters*. 214: 268-278.
 41. Huuskonen P, Myllynen P, M Storvik, Pasanen M. (2013). Les effets de l'aflatoxine B1 sur les transporteurs et les enzymes métabolisant les stéroïdes en cellules JEG-3. *Toxicology Letters*. 218: 200-206.
 42. Frizzell C, S Verhaegen, Ropstad E, Elliott CT, Connolly L. (2013). Effets de la perturbation endocrinienne de l'ochratoxine A au niveau de la liaison au récepteur nucléaire et de la stéroïdogénèse. *Toxicology Letters*. 217: 243-250.
 43. Woo CSJ, Wan MLY, Ahokas J, El-Nezamia H. (2013). Potentiel de l'effet de la perturbation endocrinienne de l'ochratoxine A sur le placentaire humaine 3β -hydroxystéroïde déshydrogénase / isomérase en cellules JEG-3 aux niveaux pertinents à l'exposition humaine. *Toxicology of Reproduction*. 38: 47-52.
 44. Adedara IA, Nanjappa MK, Faromi EO, Akingbemi BT. (2014) L'aflatoxine B1 perturbe le bio-voie des androgènes dans les cellules de Leydig de rat. *Alimentation and Chemical Toxicology*. 65: 252-259.
 45. D Caserta, Mantovani A, Marci R, Fazi A, Ciardo F, La Rocca C, F Maranghi, Moscarini M. (2011). Environnement et santé de la reproduction chez les femmes. *Human Reproduction Update*. 17: 418-433