

La relation entre les aflatoxines et le retard de croissance:

Un résumé des recherches actuelles

Les aflatoxines sont des composés naturels produits par les moisissures toxigènes *Aspergillus flavus* et *A. parasiticus* et les espèces apparentées. Elles sont très toxiques pour les humains et les animaux et il a été prouvé qu'elles provoquent la maladie du foie et le cancer et contribuent à l'affaiblissement du système immunitaire. Les moisissures productrices d'aflatoxines affectent les céréales et d'autres cultures vivrières telles que le maïs et l'arachide en particulier. En outre, les toxines peuvent se disséminer tout au long de la chaîne alimentaire. Plusieurs études ont montré une corrélation potentielle entre l'exposition aux aflatoxines et le retard de croissance chez les enfants bien que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour établir une relation de cause à effet. En raison de la santé pendant tout le cycle de vie et des problèmes de développement liés à un retard de croissance chez les enfants, la clarification de la relation s'avère importante.

Une relation possible entre l'exposition aux aflatoxines et le retard de croissance chez les enfants

Le retard de croissance chez les enfants, une forme de malnutrition chronique, est potentiellement associé à de nombreux problèmes de santé y compris une augmentation du taux de maladies infectieuses, les troubles d'apprentissage et la réduction de la productivité. Le retard de croissance chez les enfants de moins de cinq ans a diminué au cours des vingt (20) dernières années, mais il reste encore un défi majeur de santé publique dans bon nombre de pays en développement. Il est plus élevé en Asie du Sud et en Afrique subsaharienne que partout ailleurs dans le monde; par exemple, à l'échelle mondiale, et il touche au moins 163 millions d'enfants¹.

1 R.E. Black, et al., Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries, *The Lancet*, 2013, 382 (9890): 427–451.

On soupçonne qu'il existe une relation entre les aflatoxines et le retard de croissance. Seul un petit nombre d'études d'observation ont été menées mais ces premières études ont trouvé une forte relation entre l'exposition aux aflatoxines et un retard de croissance². Dans un article publié en 2002, il a été identifié une corrélation entre l'exposition à des niveaux plus élevés d'aflatoxines et des taux de croissance plus faibles, sur la base de la comparaison des niveaux d'adduits aflatoxine-albumine dans les échantillons de sang des enfants au Bénin et au Togo avec la classification des retards de croissance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (taille pour l'âge de Z cote <-2)³. Une étude de suivi faite en 2004 a présenté des preuves encore plus fortes, montrant que l'exposition aux aflatoxines a été associée à une croissance linéaire ralentie des enfants⁴. Des études faites en Gambie ont associé l'exposition pendant la grossesse et au moment de la livraison à des bébés de tailles plus petites au cours de leur première année de vie. Des études faites en Iran, au Kenya et dans les Emirats Arabes Unis ont montré des résultats similaires, décrits dans une revue publiée en 2011⁵. Dans un article publié en 2014, il a été montré une certaine relation entre l'exposition aux aflatoxines et le poids ainsi que la taille chez les bébés de moins de six mois, nourris au lait maternel dans le nord de la Tanzanie.

Malgré les efforts pertinents consentis sur le plan international pour réduire le retard de croissance chez les enfants tels que l'amélioration de la santé et de la nutrition

- 2 J. Leroy, Childhood stunting and aflatoxins, *Aflatoxins: Finding Solutions for Improved Food Safety* (Washington, DC: International Food Policy Research Institute, 2013).
- 3 Y.Y. Gong, et al., Dietary aflatoxin exposure and impaired growth in young children from Benin and Togo: Cross sectional study, *BMJ*, 2002, 325: 20. Available online at: <http://www.bmj.com/content/325/7354/20?tab=related>.
- 4 Y.Y. Gong, et al., Post-weaning exposure to aflatoxin results in impaired child growth: A longitudinal study in Benin, West Africa, *Environmental Health Perspectives*, 2004, 112 (13): 1334–1338
- 5 P. Khalangwiset, G. S. Shepard and F. Wu. Aflatoxins and Growth Impairment: A Review, *Critical Reviews in Toxicology*, 2011 41(9): 740-755.

maternelles et infantiles au cours des mille (1000) premiers jours de vie, la prévalence du retard de croissance n'a pas diminué de façon aussi significative que prévu. Par conséquent, les efforts de recherche pour identifier des causes de retard de croissance actuellement inconnues, sont en cours y compris des recherches supplémentaires sur la contribution des aflatoxines au retard de croissance, par rapport à d'autres facteurs.

Recherches actuellement consacrées à la relation entre l'exposition aux aflatoxines et le retard de croissance chez les enfants

Il s'agit d'un résumé de certaines des principales recherches en cours qui explore la relation entre l'exposition aux mycotoxines (y compris les aflatoxines) et le retard de croissance chez les enfants. Tous ces éléments sont des études par observation, associant l'exposition aux aflatoxines, souvent mesurée par des biomarqueurs dans des échantillons de sang, au retard de croissance chez les fœtus, les nourrissons et les enfants. Si chacune de ces études trouve la preuve d'une corrélation entre les aflatoxines et le retard de croissance, elles offriraient de manière globale, une base solide de preuve de l'existence d'une relation de cause à effet.

La compréhension des mécanismes et des biomarqueurs d'identification de la relation entre l'exposition aux aflatoxines et le retard de croissance chez les enfants en Afrique de l'Ouest

Un groupe de chercheurs dirigé par Yun Yun Gong de Queen's University de Belfast au Royaume-Uni a commencé à explorer, à travers les biomarqueurs, les voies mécanistiques par lesquelles l'exposition aux aflatoxines peut conduire au retard de croissance chez les enfants en Afrique sub-saharienne. Des biomarqueurs pertinents seront identifiés pour des applications dans les études de cohorte et d'intervention chez les enfants. Les chercheurs vont déterminer le mécanisme par lequel les aflatoxines entravent la croissance au cours des premières années de vie, en utilisant des échantillons de sang et la mesure de la croissance de plus de 300 enfants en Gambie. Les changements dans les axes de facteur de croissance analogue à l'insuline, les marques épigénétiques et l'expression des gènes seront examinés.

Les biomarqueurs candidats seront validés dans un modèle *in vitro* de cellules dans un foie humain qui est la cible principale des aflatoxines.

La relation entre l'exposition aux aflatoxines et le retard de croissance chez les enfants au Bangladesh

Le Centre pour la nutrition et la sécurité alimentaire au Bangladesh - fait partie du Centre international de recherche sur les maladies diarrhéiques (CIRMDB) - est en train de réaliser une étude de deux ans sur la relation entre l'exposition aux aflatoxines et le retard de croissance chez les enfants. Le but de l'étude est de mieux comprendre comment les aflatoxines affectent la croissance des enfants de moins de cinq ans au Bangladesh en matière de santé scientifique et publique. L'étude mesure les adduits aflatoxine-albumine dans les échantillons de sérum prélevés à 7, 15, 24 et 36 mois d'âge d'une cohorte de naissance. Cette étude a permis de recueillir également des données sur la sécurité alimentaire, les variables alimentaires, l'état de l'allaitement maternel, l'entéropathie de l'intestin, le taux de morbidité et sur l'état des micronutriments qui sont sensés contrôler la plupart des variables associés à la croissance et au développement de l'enfant. La recherche se fonde sur une étude de cinq ans multi-site réalisée par *Malnutrition-Enteric Diseases Consortium* et supervisée par *la Fondation for the National Institutes of Health*, aux États-Unis. L'University of Venda, en Afrique du Sud, l'University of Virginia et Johns Hopkins University aux États-Unis étaient également associées à l'étude.

Mycotoxines comme un facteur de risque dans le retard de croissance chez les enfants à l'échelle mondiale

Sous la direction de Felicia Wu, du ministère de l'Agriculture, de l'Alimentation et des ressources économiques à Michigan State University, aux États-Unis, des recherches seront faites pour déterminer comment l'exposition aux mycotoxines alimentaires, en conjonction avec d'autres facteurs de risque de maladies diarrhéiques, affecte le développement de la croissance des enfants dans les pays à faible revenu. Ce projet est un projet d'accompagnement au sein du *Malnutrition-Enteric Diseases Consortium*, tel qu'indiqué précédemment. Des sites ont été mis en place à travers le monde dans des endroits où les populations connaissent un taux de prévalence élevée de malnutrition et de maladies entériques pour les études épidémiologiques afin d'obtenir une meilleure compréhension de la malnutrition, des maladies entériques et de leur relation avec le fonctionnement de l'intestin et l'inflammation ainsi que leurs effets sur le développement physique et cognitif des jeunes enfants. L'étude vise à entreprendre une approche intégrée y compris la toxicologie, l'immunologie, l'exposition, l'épidémiologie et l'évaluation des risques afin d'explorer les questions les plus importantes concernant le rôle des mycotoxines alimentaires dans le retard de croissance chez les enfants en Tanzanie et au Népal.

Évaluation de l'exposition aux aflatoxines et de la malnutrition chez les enfants en Afrique australe

Des chercheurs de *Cornell University* aux États-Unis collaborent avec *Zvitambo Institute for Maternal and Child Health Research* au Zimbabwe pour déterminer le rôle de l'exposition aux mycotoxines dans plus de 4000 cas de dyades mère-enfant pendant la grossesse et les 18 premiers mois de la vie postnatale et la relation entre ces expositions avec l'issue des grossesses et le retard de croissance pré et postnatal. L'étude sera menée dans le cadre de *SHINE Trial*, un essai sur échantillon en grappes aléatoire par une intervention communautaire intégrée *WASH* (eau, assainissement et hygiène) communautaires y compris une intervention dans le domaine de la nutrition infantile dans deux districts ruraux. L'étude vise à évaluer l'exposition aux fumonisines et au déoxynivalénol ainsi qu'aux aflatoxines, sur la base de l'hypothèse que plusieurs toxines peuvent être encore plus dangereuses que la seule exposition aux aflatoxines. Les données seront combinées avec les données de l'enquête sur la sécurité alimentaire, la diversité du régime alimentaire et sur les pratiques agricoles liées à des risques d'exposition aux mycotoxines, ainsi que des données biologiques sur l'entéropathie de l'intestin et le fonctionnement du système immunitaire.

Des recherches supplémentaires s'avèrent nécessaires

Une bonne compréhension de la relation entre les aflatoxines et le retard de croissance permettrait de promouvoir plus vigoureusement les activités liées à la prévention des aflatoxines parmi la communauté internationale. Il existe d'amples informations sur les impacts des aflatoxines sur la santé tels que l'aflatoxicose et le cancer du foie 7, 8, 9, 10, et représentent une priorité qui nécessite une action immédiate et bien coordonnée. Toutefois, le retard de croissance continue d'être une priorité institutionnelle pour un certain nombre d'organisations internationales et multinationales (dont l'OMS et l'UNICEF) et les bailleurs de fonds philanthropiques. La relation entre l'exposition aux aflatoxines et le retard de croissance, bien documentée pourrait encore servir d'argument pertinent pour le plaidoyer pour faire des actions relatives au contrôle des aflatoxines, une priorité.

Afin d'améliorer la compréhension de la relation entre les aflatoxines et le retard de croissance, des recherches supplémentaires sont nécessaires dans les domaines suivants:

1. **Mécanisme pour le retard de croissance:** Les études ont été, à ce jour, largement consacrées à l'identification d'une corrélation entre l'exposition aux aflatoxines et le retard de croissance. Les connaissances actuelles sur les effets biologiques des aflatoxines sur l'affaiblissement

du système immunitaire, la synthèse des protéines et sur le métabolisme des micronutriments suggèrent un mécanisme potentiel, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour expliquer comment l'exposition aux aflatoxines affecte la croissance.

2. **D'autres études sur la santé humaine:** Bien que les études menées jusqu'à présent soient, en général, cohérentes, la recherche actuelle décrite ci-dessus est très prometteuse en terme de nouvelles contributions pour comprendre une relation réelle de cause à effet ; cependant, il importe encore d'explorer plusieurs autres domaines de recherche. Par exemple: (1) Quelle est le niveau de gravité de l'impact des aflatoxines sur le retard de croissance chez les enfants, et peut-on quantifier le niveau de l'impact? (2) Comment les aflatoxines impactent-elles sur le retard de croissance par rapport aux carences en micronutriments. Y a-t-il des effets synergiques sur le retard de croissance? (3) Comment est-ce que les aflatoxines affectent le retard de croissance par rapport aux impacts des maladies infectieuses? Ont-elles des effets synergiques sur le retard de croissance? (4) Est-ce que les interventions dans les domaines agricoles et de la santé publique peuvent réduire l'exposition et permettent d'améliorer la croissance chez les enfants? Des essais sur échantillon en grappes aléatoire sur cette dernière question sont nécessaires et pourraient fournir la preuve ultime de cause à effet entre les aflatoxines et le retard de croissance. Les données sur la cause à effet vont nécessiter des études à travers plusieurs régions et des échelles de grande envergure. Et, les résultats de ces types d'études aideront à orienter les stratégies de prévention appropriées pour le retard de croissance chez les enfants en Afrique.
3. **L'utilisation des données de santé animale pour défendre le cas de la santé publique:** Des études existantes menées sur une grande variété d'espèces animales ont systématiquement démontré que l'exposition aux aflatoxines a conduit à une réduction de poids, et ces modèles animaux peuvent être utilisés pour illustrer le mécanisme du retard de croissance lié aux aflatoxines. Cependant, il importe d'avoir plus d'informations pour déterminer comment les recherches actuelles sur les animaux peuvent être appliquées à un retard de croissance chez les enfants.



Ensemble, nous pouvons œuvrer pour l'édification d'une Afrique sans les effets nocifs des aflatoxines.



Conclusion

Bien que la corrélation directe et les mécanismes par lesquels les mycotoxines provoquent le retard de croissance ne sont pas entièrement élucidés et sont vraisemblablement complexes, il y a une accumulation de preuves qui montrent que les effets néfastes des aflatoxines vont probablement au-delà de la corrélation bien documentée avec les maladies du foie et le cancer du foie. Les recherches qui sont en cours visent à étudier davantage la relation entre les aflatoxines et le retard de croissance mais des travaux supplémentaires sont nécessaires. Ces études nécessitent davantage de travail et d'importantes infrastructures de laboratoire. Par conséquent, la coordination des efforts de recherche est importante pour partager efficacement les ressources et la mise en place d'une plate-forme de connaissances est nécessaire pour comprendre l'ensemble des impacts sur la santé causés par l'exposition aux aflatoxines.



Partnership for Aflatoxin Control in Africa

PACA Secretariat
PO Box 3243
Department of Rural Economy and Agriculture
African Union Commission
Addis Ababa W21K19
Ethiopia

www.aflatoxinpartnership.org