

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

AF-alb, adduits aflatoxine-albumine ; AFB<sub>1</sub>, aflatoxine B<sub>1</sub> ; AG, âge gestationnel ; CLHP-MS, chromatographie en phase liquide à haute performance-spectrométrie de masse ; DJMTP, dose journalière maximale tolérable provisoire ; ELISA, essai immuno-enzymatique (*enzyme-linked immunosorbent assay*) ; FB<sub>1</sub>, fumonisine B<sub>1</sub> ; FB<sub>2</sub>, fumonisine B<sub>2</sub> ; FB<sub>3</sub>, fumonisine B<sub>3</sub> ; FPN, faible poids de naissance ; GEE, équations d'estimation généralisées ; IC, intervalle de confiance ; JECFA, Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs alimentaires ; NS, non significatif ; ORA, odds ratio ajusté ; PAG, petit pour l'âge gestationnel ; Q1–Q4, quartile 1–quartile 4 ; SSE, situation socioéconomique ; UFB<sub>1</sub>, fumonisine B<sub>1</sub> urinaire ; ZLPA, la valeur du Z de la longueur-pour-l'âge ; ZPPA, la valeur du Z du poids-pour-l'âge ; ZPPT, la valeur du Z du poids-pour-la-taille ; ZTPA, la valeur du Z de la taille-pour-l'âge.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dans l'étude réalisée en République unie de Tanzanie décrite plus haut, Shirima et coll. (2015) ont trouvé que les taux de fumonisine B<sub>1</sub> urinaire (UFB<sub>1</sub>) au moment du recrutement étaient négativement associés aux Z-scores de la longueur-pour-l'âge (ZLPA) des enfants 6 mois et 12 mois après le recrutement. Les niveaux moyens d'UFB<sub>1</sub> des échantillons prélevés aux 3 moments différents (au moment du recrutement, 6 mois et 12 mois après le recrutement) ont montré une association négative avec le ZLPA et la vitesse de croissance 12 mois après le recrutement. Les taux d'UFB<sub>1</sub> (moyenne de deux prélèvements d'urine) mesurés au moment du recrutement et 6 mois plus tard étaient respectivement corrélés au ZLPA mesuré 6 mois et 12 mois après le recrutement. Les taux moyens des trois prélèvements étaient négativement corrélés au ZLPA à 12 mois.

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

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

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

## Lacunes scientifiques et besoins en matière de recherche

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

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

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

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

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

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

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

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