

5983 F

IDRC-207f

ARCHIV
AHLUWA
59837

la toxicité du manioc
et la thyroïde:
recherches
et questions
de santé publique

compte rendu
d'un colloque
tenu à

Ottawa, Canada,
du 31 mai au 2 juin 1982



Rédacteurs: F. Delange et R. Ahluwalia

Le Centre de recherches pour le développement international, société publique créée en 1970 par une loi du Parlement canadien, a pour mission d'appuyer des recherches visant à adapter la science et la technologie aux besoins des pays en voie de développement ; il concentre son activité dans cinq secteurs : agriculture, alimentation et nutrition ; information ; santé ; sciences sociales ; et communications. Le CRDI est financé entièrement par le Parlement canadien, mais c'est un Conseil des gouverneurs international qui en détermine l'orientation et les politiques. Établi à Ottawa (Canada), il a des bureaux régionaux en Afrique, en Asie, en Amérique latine et au Moyen-Orient.

© Centre de recherches pour le développement international 1985
Adresse postale : C.P. 8500, Ottawa (Canada) K1G 3H9
Siège : 60, rue Queen, Ottawa

Delange, F.
Ahluwalia, R.

CRDI, Ottawa CA

IDRC-207f

La toxicité du manioc et la thyroïde : recherches et questions de santé publique : compte rendu d'un colloque tenu à Ottawa, Canada, du 31 mai au 2 juin 1982. Ottawa, Ont., CRDI, 1985. 162 p. : ill.

/Manioc/, /toxicité/, /système endocrinien/, /maladies endémiques/, /nutrition humaine/, /santé publique/ — /régime alimentaire/, /épidémiologie/, /recherche agricole/, /nutrition animale/, /traitement de produits agricoles/, /éducation sanitaire/, /retard intellectuel/, /consommation alimentaire/, /rapport de réunion/, /recommandation/, /liste des participants/.

CDU : 616.441-006.5:633.68

ISBN : 0-88936-403-6

Édition microfiche sur demande

This publication is also available in English.

La edición española de esta publicación también se encuentra disponible.

LA TOXICITÉ DU MANIOC
ET LA THYROÏDE :
RECHERCHES ET QUESTIONS
DE SANTÉ PUBLIQUE

78284

ARCHIV
AHLUWA
no. IF

IDRC-207f

LA TOXICITÉ DU MANIOC ET LA THYROÏDE :

RECHERCHES ET QUESTIONS DE SANTÉ PUBLIQUE

Compte rendu d'un colloque tenu
à Ottawa, Canada, du 31 mai au 2 juin 1982

Rédacteurs : F. Delange¹ et R. Ahluwalia²

1. Professeur assistant, Service des radioisotopes, Hôpital Saint-Pierre, Bruxelles, Belgique.

2. Ancienne directrice adjointe, Division des sciences de la santé, Centre de recherches pour le développement international, Ottawa, Canada.

Abstract

This publication reports on the proceedings of a meeting on the relationship between the consumption of cassava and thyroid conditions in humans. The meeting brought together scientists from the medical, agricultural, and public health sectors to (1) review results of IDRC-supported studies on the role of cassava in the etiology of endemic goitre and cretinism; (2) review research activities on agricultural aspects of cassava; (3) exchange information on methodologies and findings of other related studies; and (4) identify special priorities for research and make recommendations for public health programs. Continued research in these areas will go a long way toward preventing and controlling endemic goitre and its accompanying developmental abnormalities, which remain a major public health problem for populations in developing countries.

Resumen

Esta publicación informa sobre las exposiciones presentadas en un seminario dedicado a la relación entre el consumo de yuca y el problema de la tiroides en los humanos. El seminario reunió científicos de los sectores médico, agrícola y de salud pública con el objeto de (1) reseñar los resultados de los estudios financiados por el CIID sobre el papel de la yuca en la etiología del bocio endémico y el cretinismo, (2) reseñar las actividades investigativas sobre aspectos agrícolas de la yuca, (3) intercambiar información sobre metodologías y hallazgos de otros estudios relacionados, y (4) identificar prioridades específicas para la investigación y hacer recomendaciones para los programas de salud pública. Los esfuerzos continuos en estas áreas de la investigación se desizarán en buena parte a prevenir y controlar el bocio endémico y sus anomalías acompañantes en el desarrollo, las cuales siguen constituyendo un problema serio de salud pública entre las poblaciones del mundo en desarrollo.

Table des matières

Avant-propos 7

Le manioc et le goitre endémique

Le rôle du manioc dans l'étiologie du goitre et du crétinisme endémiques
A.M. Ermans, P. Bourdoux, J. Kinthaert, R. Lagasse, K. Luwivila, M. Mafuta, C.H. Thilly et F. Delange 9

Les facteurs nutritionnels contribuant à l'action goitrigène du manioc
F. Delange, P. Bourdoux, E. Colinet, P. Courtois, P. Hennart, R. Lagasse, M. Mafuta, P. Seghers, C. Thilly, J. Vanderpas, Y. Yunga et A.M. Ermans 18

Le rôle d'autres goitrogènes naturels dans l'étiologie du goitre endémique
Eduardo Gaitan 28

Discussion : le manioc et le goitre endémique **36**

Les aspects nutritionnels et de santé publique du goitre et du crétinisme endémiques

Les aspects nutritionnels et de santé publique du goitre et du crétinisme endémiques en Asie *N. Kochupillai et V. Ramalingaswami 45*

Les aspects nutritionnels et de santé publique du goitre et du crétinisme endémiques en Afrique *M. Benmiloud, H. Bachtarzi et M.L. Chaouki 51*

Les aspects nutritionnels et de santé publique du goitre et du crétinisme endémiques en Amérique du Sud *José R. Varea Terán 58*

Les aspects nutritionnels et de santé publique du goitre endémique au Népal —Résumé *K.B. Singh 65*

Le goitre endémique dans l'État du Sarawak en Malaisie *Tan Yaw Kwang 67*

La consommation de manioc, le goitre endémique et la malnutrition au Costa Rica *Leonardo Mata, Emilce Ulate, Sandra Jiménez et Carlos Díaz 72*

Le crétinisme endémique dans la région andine : nouvelles méthodologies *Ignacio Ramirez, Marcelo Cruz et José Varea 76*

Le régime à base de manioc, la pancréatite calcifiante tropicale et le diabète pancréatique *P.J. Geevarghese 80*

Discussion : les aspects nutritionnels et de santé publique du goitre et du crétinisme endémiques **82**

Revue de la production et de l'utilisation du manioc

Revue de la consommation et de la production du manioc *Truman P. Phillips* **87**

L'utilisation du manioc dans la Communauté européenne *D. Renshaw* **94**

La recherche agronomique sur le manioc

La recherche pour abolir les obstacles à la production et à l'utilisation du manioc en Afrique *S.K. Hahn* **99**

La recherche agronomique sur le manioc en Asie et en Australie *Gerard H. de Bruijn* **110**

Discussion : revue de la production et de l'utilisation du manioc et de la recherche agronomique sur le manioc **116**

Les tendances de la recherche sur la génétique du manioc et l'alimentation du bétail

Le manioc, le cyanure et la nutrition animale *Guillermo Gomez* **117**

La toxicité thyroïdienne du manioc chez les animaux *Olumide O. Tewe* **123**

Vers un abaissement des niveaux de cyanogénèse dans le manioc *Gerard H. de Bruijn* **128**

Discussion : les tendances de la recherche animale et génétique sur le manioc **133**

Le traitement du manioc et l'éducation en matière de nutrition

Le traitement et la détoxification du manioc *O.L. Oke* **141**

Les processus traditionnels de détoxification du manioc et l'éducation en matière de nutrition au Zaïre *P. Bourdoux, P. Seghers, M. Mafuta, J. Vanderpas, M. Vanderpas-Rivera, F. Delange et A.M. Ermans* **147**

Les incidences du traitement du manioc sur le cyanure résiduel *Rodney D. Cooke* **151**

Discussion : le traitement du manioc et l'éducation en matière de nutrition **156**

Conclusions et recommandations 159

Participants 161

Les facteurs nutritionnels contribuant à l'action goitrigène du manioc¹

F. Delange, P. Bourdoux, E. Colinet, P. Courtois,
P. Hennart, R. Lagasse, M. Mafuta, P. Seghers,
C. Thilly, J. Vanderpas, Y. Yunga et A.M. Ermans²

Des études antérieures effectuées au Zaïre ont montré que le manioc exerce une action antithyroïdienne chez l'homme et chez l'animal et qu'il joue un rôle déterminant dans l'étiologie du goitre et du crétinisme endémiques. Cette action résulte de la libération endogène de thiocyanate (SCN) à partir de la linamarine, glucoside cyanogénétique contenu dans le manioc, en particulier dans les racines. Cependant, bien que le manioc soit consommé sur une grande échelle dans les régions tropicales, le goitre et le crétinisme ne se retrouvent pas nécessairement chez toutes les populations pour lesquelles le manioc constitue la base de l'alimentation.

Une des explications possibles de l'absence d'action goitrigène du manioc dans certaines populations est que ces dernières ont un apport iodé élevé. En effet, dans les régions investiguées au Zaïre (île d'Idjwi, Kivu et région de l'Ubangi, Équateur), l'action antithyroïdienne du manioc a été observée parmi des populations dont la carence iodée est très prononcée. De plus, la correction de cette carence au moyen d'injections d'huile iodée lentement résorbable a entraîné la disparition du goitre et du crétinisme endémiques, ainsi qu'une normalisation de la fonction thyroïdienne.

Des études réalisées en Sicile ont toutefois montré que le SCN peut avoir une action goitrigène même lorsque l'apport iodé n'est pas aussi radi-

calement abaissé qu'au Zaïre. Par conséquent, la question se pose de savoir à partir de quel niveau d'apport en iode l'ingestion de précurseurs de SCN, comme le manioc, perturbe le métabolisme iodé intrathyroïdien et joue un rôle déterminant dans l'étiologie du goitre endémique.

Par ailleurs, comme la conversion endogène de cyanure (HCN) en SCN nécessite la présence d'acides aminés soufrés, l'apport protéo-calorique pourrait bien constituer lui aussi un des facteurs nutritionnels responsables de l'action goitrigène du manioc chez l'homme. Il a, en effet, été démontré expérimentalement chez le porc que la carence protéique protège contre l'action antithyroïdienne du manioc grâce à la diminution de la conversion de HCN en SCN qu'elle entraîne. Il a également été démontré chez l'animal qu'une insuffisance de l'apport protéo-calorique empêche la formation d'un goitre résultant de l'administration de régimes goitrigènes.

Le retard observé dans le développement psychomoteur d'enfants en bas âge de l'endémie goitreuse de l'Ubangi qui ne présentent pas les autres stigmates du crétinisme endémique s'explique probablement par le mécanisme à l'œuvre dans l'étiologie de cette dernière affection, c'est-à-dire une hypothyroïdie survenant au cours de la période critique du développement cérébral, soit pendant la vie foetale et les premières années de la vie. Selon cette hypothèse, la toxicité du manioc pour le cerveau est atténuée par une production élevée de SCN, comme il a été montré pour la pathogénie du goitre. Toutefois, compte tenu de la forte teneur en HCN de certains aliments dérivés du manioc, on est en droit de se demander si l'arriération mentale associée au goitre endémique ne pourrait pas aussi bien résulter d'une action toxique directe du HCN sur le système nerveux central.

En résumé, deux questions principales se

1. La présente communication est un résumé de la monographie intitulée *Nutritional factors involved in the goitrogenic action of cassava* (IDRC-184e), dans laquelle on trouvera une bibliographie détaillée.

2. Centre scientifique et médical de l'Université libre de Bruxelles pour ses activités de coopération (CEMUBAC), Belgique, et Institut de recherche scientifique (IRS), Zaïre, Programme goitre ; Départements des radioisotopes, de pédiatrie et de santé publique de l'Université libre de Bruxelles, Belgique.

posaient à la lumière des observations que nous avions effectuées antérieurement sur le rôle du manioc dans l'étiologie du goitre et du crétinisme endémiques (Ermans et al., 1980) :

1) Quelles sont les conditions nutritionnelles requises chez l'homme pour que la consommation de manioc provoque l'apparition de goitre et de crétinisme endémiques ? Plus précisément, quels sont les rôles respectifs des apports iodé et protéocalorique en présence d'une alimentation à base de manioc ?

2) Quels sont les mécanismes responsables de l'arriération mentale associée au goitre endémique ? Ce retard est-il la conséquence d'une hypothyroïdie congénitale ou d'une action toxique directe du HCN sur le système nerveux central ?

Le premier objectif du présent travail a donc été d'évaluer les conditions nutritionnelles requises chez l'homme pour que le manioc provoque l'apparition de goitre et de crétinisme endémiques. Cet objectif a été atteint grâce à des études réalisées au Zaïre, dans trois régions rurales (Bas-Zaïre, Kivu et Ubangi) où le manioc constituait la base de l'alimentation, et qui étaient caractérisées, d'une part, par la présence ou l'absence de goitre et de malnutrition et, d'autre part, par des niveaux différents d'apport en iode. Kinshasa et Bruxelles ont servi de régions témoins. Dans les trois régions investiguées, on a mené des enquêtes épidémiologiques, cliniques, nutritionnelles et biochimiques dans l'ensemble de la population, chez les adultes, les enfants en bas âge, les femmes en couches et les nouveau-nés. On a aussi fait des analyses biochimiques approfondies de la teneur en HCN de divers produits à base de manioc et évalué l'efficacité des procédés locaux de détoxification du manioc.

Notre deuxième objectif, à savoir l'évaluation des rôles respectifs joués par l'hypothyroïdie et par l'effet toxique direct du HCN sur le système nerveux central, a été atteint grâce à des études expérimentales effectuées chez le rat. Des groupes de rates gravides ont été soumises à différents régimes alimentaires caractérisés par l'absence ou la présence de carence iodée et une surcharge en HCN et en SCN. L'étude a consisté en une estimation de la croissance pondérale des rats, du poids de la thyroïde et du cerveau, des concentrations sériques de thyroxine (T_4) et de SCN et du contenu du cerveau en protéines, DNA, RNA et lipides, dans le but d'apprécier la cellularité et le processus de myélinisation.

Notre travail a comporté les étapes suivantes : 1) études épidémiologiques du goitre et de la malnutrition, enquêtes nutritionnelles et évaluation de l'apport alimentaire en iode, en thiocyanate et en protéines dans le Bas-Zaïre, au Kivu et en Ubangi ;

2) étude de l'influence des goitrogènes alimentaires et des protéines sur la fonction thyroïdienne de l'adulte et de l'enfant en bas âge ; 3) étude de l'influence, au cours de la grossesse, des goitrogènes alimentaires sur la fonction thyroïdienne du nouveau-né ; 4) évaluation de la teneur en HCN des produits à base de manioc, ainsi que de l'efficacité des procédés de détoxification ; 5) appréciation de l'influence, dans les endémies goitreuses sévères, de l'allaitement maternel sur le métabolisme du thiocyanate et la fonction thyroïdienne du nourrisson ; 6) approfondissement de la recherche sur le rôle de l'équilibre entre les apports alimentaires en iode et en thiocyanate dans l'étiologie du goitre endémique en Ubangi ; 7) évaluation des taux sériques d'acides aminés libres chez l'homme, la femme en couches et le nouveau-né ; et enfin 8) étude expérimentale des mécanismes responsables de l'arriération mentale provoquée par la consommation continue de manioc.

Méthodes de travail

Les méthodes utilisées lors de ces études ont été décrites en détail dans Ermans et al. (1980) et Delange et al. (1982).

Résultats

Le tableau 1 donne une vue d'ensemble de l'épidémiologie du goitre et de la malnutrition, des habitudes nutritionnelles, des apports alimentaires en iode et en thiocyanate et des concentrations sériques de TSH observés dans le Bas-Zaïre, au Kivu et en Ubangi. Le rapport urinaire I/SCN et le taux urinaire de TSH ont servi respectivement d'indices de l'exposition aux goitrogènes alimentaires et de l'altération de la fonction thyroïdienne. On a utilisé Bruxelles comme région témoin. Inexistant dans le Bas-Zaïre, le goitre était légèrement endémique au Kivu et hyperendémique en Ubangi, où 51,1 % de la population présentaient un goitre visible et 18,8 % étaient atteints de goitre nodulaire. On n'a, par ailleurs, observé de crétinisme endémique qu'en Ubangi (il s'agissait dans 91 % des cas de crétinisme de type myxoœdémateux). Enfin, on a relevé de très nombreux cas de malnutrition au Kivu, moins dans le Bas-Zaïre et très peu en Ubangi.

Dans les trois régions, un pourcentage élevé comparable de la population étudiée avait consommé du manioc au moins une fois au cours des 24 heures précédant l'entrevue. Le mode de préparation des aliments à base de manioc variait

Tableau 1. Comparaison des données épidémiologiques, nutritionnelles et biochimiques recueillies à Bruxelles, au Bas-Zaïre, au Kivu et en Ubangi. (Moyenne \pm Σ_M^a . Le nombre de sujets examinés est donné entre parenthèses.)

Variables	Bruxelles	Bas-Zaïre	Kivu	Ubangi
<i>Épidémiologie</i>				
Prévalence (%) :				
Goitre endémique	<3	1,5	12,5	76,8
Crétinisme endémique	0	0	0	4,7
Poids/taille				
< 80 % de la médiane de la courbe normale	—	16,0	26,0	8,5
Dépigmentation	—	0,0	7,2	0,7
<i>Nutrition</i>				
Consommation quotidienne de manioc (% des habitants)				
	0	96	93	91
<i>Biochimie</i>				
Excrétion urinaire quotidienne				
I(μ g)	51,2 \pm 5,8 (38)	20,5 \pm 2,9 (22)***	14,7 \pm 1,0 (153)***	15,5 \pm 1,3 (243)***
SCN (mg)	5,37 \pm 1,07 (38)	7,24 \pm 1,09 (24) ^{ns}	5,88 \pm 0,31 (152) ^{ns}	10,75 \pm 0,61 (140)***
Rapport urinaire I/SCN (μ g/mg)				
	8,8 \pm 0,4 (38)	3,8 \pm 0,7 (23)***	2,6 \pm 0,1 (156)***	1,9 \pm 0,2 (121)***
Concentrations sériques				
Adultes :				
SCN (mg/dL)	0,26 \pm 0,01 (113)	0,80 \pm 0,04 (87)***	0,74 \pm 0,05 (118)***	1,05 \pm 0,04 (292)***
TSH (μ U/mL)	1,7 \pm 0,1 (125)	2,7 \pm 0,1 (183)***	1,7 \pm 0,1 (178) ^{ns}	18,6 \pm 2,1 (365)***
Enfants de 1 à 3 ans				
TSH (μ U/mL)	2,2 \pm 0,2 (94)	3,1 \pm 0,3 (41)*	1,1 \pm 0,1 (64)***	40,2 \pm 9,5 (129)***

a) Les seuils de signification s'appliquent à une comparaison basée sur les résultats obtenus à Bruxelles ; ^{ns}, non significatif ; *, $P < 0,05$; ***, $P < 0,001$.

toutefois beaucoup d'une région à l'autre. Ainsi, en Ubangi, c'est une pâte de manioc amer séché au soleil mais non roui (le *fuku*) qui constituait le mets le plus apprécié. Au Kivu, en revanche, le manioc était, en règle générale, non seulement séché au soleil mais aussi laissé à fermenter avant d'être consommé sous forme de pâte. Enfin, dans le Bas-Zaïre, le plat le plus populaire consistait en une pâte de manioc amer roui.

Le niveau très élevé de la prévalence du goitre au Kivu par rapport au Bas-Zaïre, et en Ubangi par rapport au Kivu, n'était pas relié à des différences dans l'apport en iode, celui-ci étant tout aussi bas dans les trois régions, mais plutôt inversement proportionnel à la diminution progressive du rapport urinaire I/SCN.

La consommation constante de manioc dans les trois régions rurales était attestée par de forts taux de SCN sériques, les valeurs les plus élevées étant observées en Ubangi.

Dans le Bas-Zaïre et au Kivu, on a noté chez les adultes euthyroïdiens et les enfants âgés de 1 à 3 ans des concentrations normales de TSH sériques, en dépit du fait que, dans ces régions, le rap-

port I/SCN était inférieur à celui de Bruxelles et que le goitre sévissait au Kivu. À l'opposé, les taux de TSH sériques relevés en Ubangi se sont avérés nettement supérieurs à la normale. Ils étaient en outre beaucoup plus élevés chez les jeunes enfants que chez les adultes, même si les jeunes enfants présentaient par ailleurs des taux de T_4 sériques supérieurs à ceux des adultes.

La gravité de la malnutrition au Kivu était mise en évidence par des concentrations de sérum-albumine nettement inférieures, surtout chez les enfants de 1 à 5 ans, à celles des témoins belges.

Enfin, notre étude a révélé que la prévalence du goitre au Kivu avait septuplé depuis 1972, année où on l'avait établie à 1,8 %, sans qu'aucune aggravation de la carence iodée ne soit intervenue entretemps. Le changement constaté s'explique plutôt par une nette augmentation de la consommation de manioc au Kivu par suite de la disette qui règne dans cette région.

Le tableau 2 présente les concentrations urinaires d'iode et de thiocyanate ainsi que le rapport urinaire I/SCN observés chez des femmes en couches, dans le Bas-Zaïre, au Kivu et en Ubangi.

Tableau 2. Comparaison des concentrations urinaires d'iode et de SCN, ainsi que des rapports urinaires I/SCN relevés chez des femmes en couches à Kinshasa, dans le Bas-Zaïre, au Kivu et en Ubangi. (Moyenne \pm Σ_M^a . Le nombre de sujets examinés est donné entre parenthèses.)

Variables	Kinshasa	Bas-Zaïre	Kivu	Ubangi
Concentrations urinaires				
I ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	6,1 \pm 0,5 (64)	4,6 \pm 0,4 (41)*	3,9 \pm 0,2 (140)***	3,5 \pm 0,2 (181)***
SCN (mg/dL)	0,84 \pm 0,04 (99)	0,89 \pm 0,09 (51) ^{ns}	1,14 \pm 0,05 (146)**	1,52 \pm 0,09 (193)***
Rapport urinaire I/SCN ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	12,1 \pm 2,8 (64)	7,0 \pm 0,5 (41) ^{ns}	3,5 \pm 0,1 (139)***	3,7 \pm 0,5 (176)***

a) Les seuils de signification s'appliquent à une comparaison basée sur les résultats obtenus à Kinshasa ; ^{ns}, non significatif ; *, $P < 0,05$; **, $P < 0,01$; ***, $P < 0,001$.

La situation nutritionnelle de la femme enceinte s'y révélant meilleure qu'à Bruxelles, c'est Kinshasa qui a servi de région témoin pour les fins de cette étude. Bien que le rapport I/SCN ait été plus bas dans les trois régions rurales qu'à Kinshasa, les différences n'étaient significatives qu'au Kivu et en Ubangi. Mais dans les trois régions étudiées, le rapport I/SCN était plus élevé chez les femmes en couches que dans le reste de la population (tableau 1).

On trouvera à la figure 1 une comparaison des concentrations moyennes de T_4 , de T_3 , de TSH et de SCN sériques qu'on a relevées chez des femmes en couches dans les trois régions rurales et à Kinshasa. Par rapport au reste de la popula-

tion adulte, le groupe témoin avait des taux de T_3 et de T_4 élevés, mais un taux de TSH moyen, ce qui est normal durant la grossesse. Par comparaison à la région témoin, les taux de T_4 étaient légèrement plus faibles dans le Bas-Zaïre et au Kivu et nettement inférieurs en Ubangi. D'autre part, c'est seulement en Ubangi, où il était trois fois plus élevé, que le taux de TSH dépassait de manière significative le taux relevé chez le groupe témoin. Enfin, la fréquence de la consommation de manioc dans les régions rurales était attestée par des taux moyens de SCN supérieurs à ceux de Kinshasa, les valeurs les plus élevées étant observées en Ubangi.

La figure 2 présente une comparaison des con-

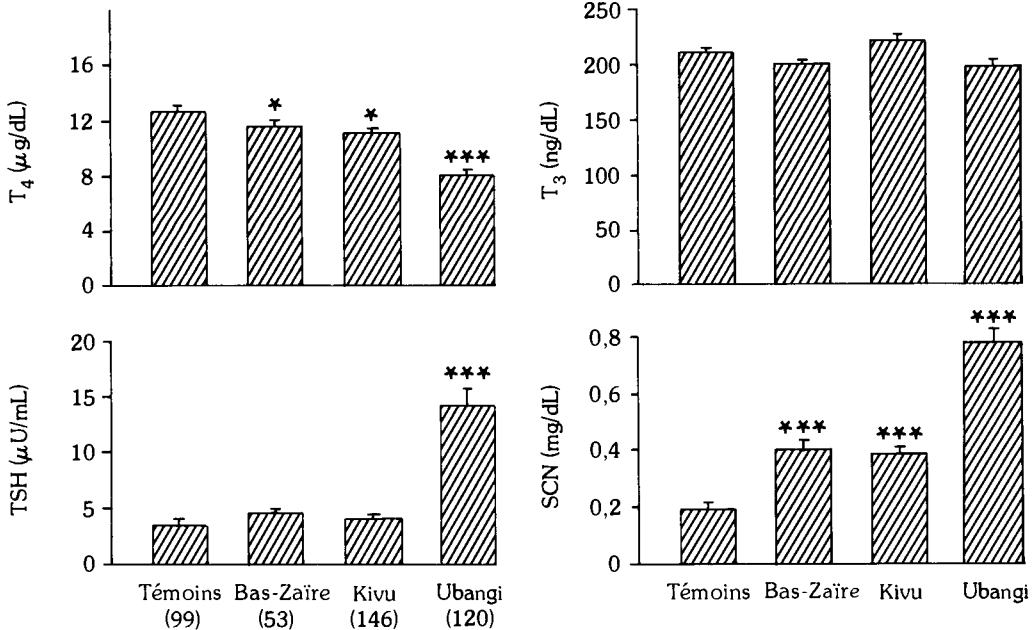


Fig. 1. Comparaison des taux de T_4 , de T_3 , de TSH et de SCN observés chez des femmes en couches à Kinshasa, dans le Bas-Zaïre, au Kivu et en Ubangi. (Moyenne \pm Σ_M . Le nombre de sujets examinés est donné entre parenthèses. Les seuils de signification s'appliquent à une comparaison basée sur les résultats obtenus à Kinshasa, qui a servi de région témoin ; *, $P < 0,05$; ***, $P < 0,001$.)

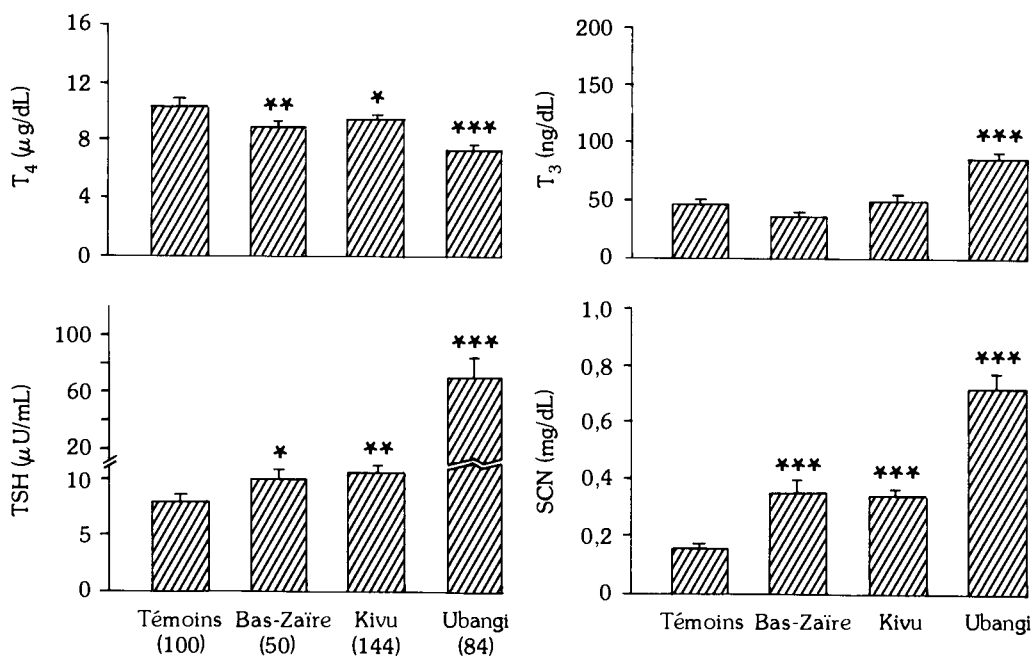


Fig. 2. Comparaison des taux sériques de T_4 , de T_3 , de TSH et de SCN observés chez les nouveau-nés (sang du cordon) à Kinshasa, dans le Bas-Zaïre, au Kivu et en Ubangi. (Moyenne $\pm \Sigma_M$. Le nombre de sujets examinés est donné entre parenthèses. Les seuils de signification s'appliquent à une comparaison basée sur les résultats obtenus à Kinshasa, qui a servi de région témoin ; *, $P < 0,05$; **, $P < 0,01$; ***, $P < 0,001$.)

centrations moyennes de T_4 , de T_3 , de TSH et de SCN sériques trouvées dans le sang du cordon ombilical des nouveau-nés, dans le Bas-Zaïre, au Kivu, en Ubangi et à Kinshasa. Les écarts relevés entre les quatre régions relativement au T_4 et au SCN correspondaient à ceux qu'on a observés chez les mères. Par contre, le taux de TSH était sensiblement plus élevé dans le Bas-Zaïre et au Kivu que dans la région témoin, ce qui n'était pas le cas chez les mères. Qui plus est, le taux moyen de TSH du cordon était, en Ubangi, dix fois supérieur (68 $\mu\text{U/mL}$) à celui des témoins.

La figure 3 donne les taux de TSH et de T_4 trouvés dans le sang du cordon en Ubangi. Les nouveau-nés de cette région ont été divisés en deux groupes en fonction de la concentration urinaire de SCN observée chez leurs mères, le point de partage étant fixé à 1,2 mg/dL, ce qui correspond à la moyenne du groupe témoin plus la valeur de l'écart type. Le groupe A comprenait les enfants nés de mères présentant une faible concentration de SCN ; le groupe B, les enfants des mères accusant un fort taux de SCN. Par ailleurs, toutes les mères souffraient au même degré d'une carence iodée extrêmement grave. Dans les deux groupes, les taux de TSH et de T_4 dans le sang du cordon variaient énormément d'un enfant à l'autre. Toutefois, lorsqu'on utilisait des seuils de

50 $\mu\text{U/mL}$ pour la TSH et de 5 $\mu\text{g/dL}$ pour la T_4 , on constatait, dans le groupe B, une fréquence notablement supérieure de TSH élevée et de faible T_4 , par rapport au groupe A ($P < 0,05$). Enfin, 11,2 % de tous les nouveau-nés de l'Ubangi avaient, dans le sang du cordon, un taux de TSH supérieur à 100 $\mu\text{U/mL}$ et un taux de T_4 inférieur à 3 $\mu\text{g/dL}$. En Occident, de telles valeurs sont tenues pour caractéristiques d'une grave hypothyroïdie congénitale.

On a d'autre part remarqué, chez les 610 femmes en couches et nouveau-nés examinés à Bruxelles et au Zaïre, une corrélation très significative entre les concentrations sériques de SCN trouvées chez les mères et celles qu'on a observées dans le sang du cordon ($r = 0,908$; $P < 0,00001$), ce qui indique que le placenta est tout à fait perméable au SCN.

Les enfants nourris exclusivement au sein avaient, par ailleurs, des taux de SCN sériques plus bas que les enfants sevrés et que ceux qui recevaient en supplément d'autre sorte de nourriture. La prévalence du goitre était aussi moins élevée chez eux, même s'ils souffraient de carence iodée au même degré. En règle générale, on relevait chez les enfants âgés de 0,2 à 83 mois des taux moyens géométriques de TSH systématiquement supérieurs à ceux des témoins belges. Enfin, le sevrage

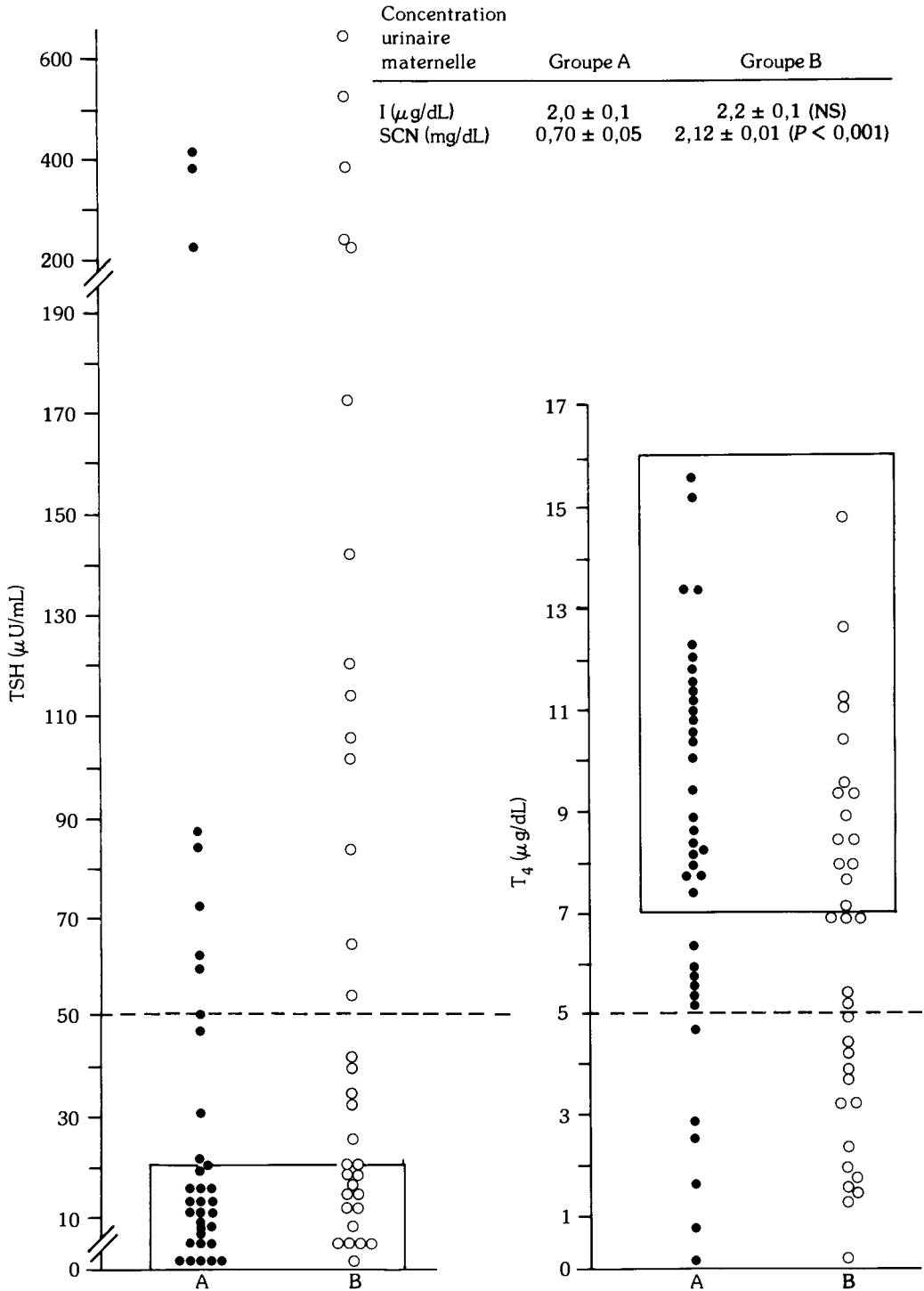


Fig. 3. Comparaison des concentrations sériques de TSH et de T_4 trouvées dans le sang du cordon, en Ubangi, en fonction des taux de SCN urinaires relevés chez des mères à grave carence iodée. Les colonnes indiquent les limites normales de ces variables pour les nouveau-nés belges.

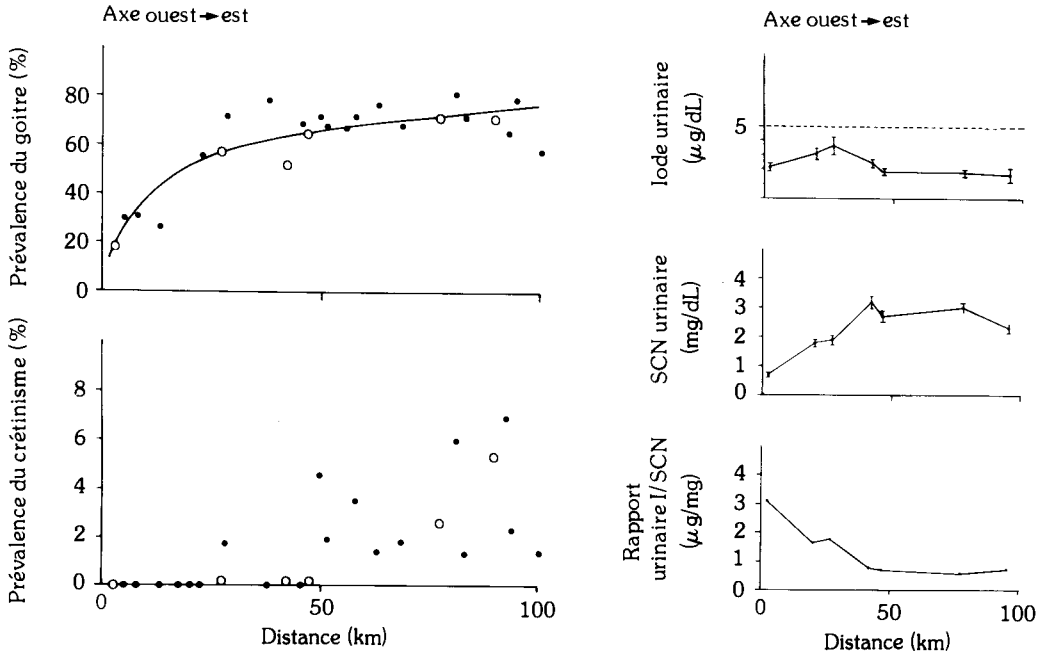


Fig. 4. Changements constatés dans la prévalence du goitre et du crétinisme (les points représentent des villages ; les cercles, les endroits où l'on a procédé à des investigations métaboliques), dans les concentrations urinaires d'iode et de SCN et dans le rapport I/SCN, le long d'un des deux axes routiers. (Moyenne \pm Σ_M . La ligne brisée représente les limites normales pour les adultes belges.)

s'accompagnait d'une augmentation accrue de la TSH sérique et d'une baisse de la T_4 sérique.

Des études épidémiologiques, biochimiques et nutritionnelles entreprises le long de deux axes routiers situés à la limite sud-ouest de l'endémie goitreuse de l'Ubangi ont permis de mieux définir les rôles respectifs de la carence iodée et de la surcharge en SCN dans l'étiologie du goitre endémique. En effet, le long de ces deux axes, qui s'étendaient chacun sur environ 100 km, la prévalence du goitre passait progressivement de 20 à 80 % de la population. De plus, lorsqu'elle franchissait le seuil des 60 %, on notait une augmentation abrupte de la TSH sérique en même temps qu'une baisse de la T_4 . Or, le long d'une des routes (fig. 4), le taux d'iode urinaire, très bas, est demeuré presque constant, alors que le taux de SCN urinaire augmentait en fonction d'une consommation accrue de manioc mal détoxifié et, partant, riche en cyanure. Le long de la seconde route, toutefois, c'est le taux, élevé, de SCN urinaire qui est resté constant, tandis que l'iode urinaire diminuait graduellement, sans doute à cause d'une baisse de la consommation de poisson. Par conséquent, le long des deux axes, le rapport I/SCN est passé de 3,1 dans les villages où la prévalence du goitre était faible à 0,60 et 0,75 dans les villages hyperendémiques.

On a en outre constaté chez les hommes, les femmes en couches et les nouveau-nés du Kivu et du Bas-Zaïre des taux sériques d'acides aminés soufrés, et plus particulièrement de méthionine, qui n'étaient pas inférieurs à ceux des témoins belges. Par contre, les hommes du Kivu présentaient de faibles taux d'acides aminés ramifiés du sérum, ainsi que de valine, de leucine et d'isoleucine. Cette répartition des acides aminés sériques est caractéristique d'une grave malnutrition protéocalorique et concorde avec l'observation, chez ces sujets, de faibles taux sériques d'albumine.

Au cours d'expériences visant à découvrir le mécanisme responsable de l'arriération mentale entraînée par la consommation de manioc, on a remarqué que l'administration, à des rates gravides ou allaitantes, d'un régime carencé en iode, complété ou non par des apports en HCN ou en SCN, provoquait, tant chez les rates que chez les ratons, une hyperplasie thyroïdienne marquée, de même qu'une baisse de la T_4 sérique, lesquelles constituent des symptômes de l'hypothyroïdie.

Les effets conjugués de la carence iodée et du HCN étaient plus importants que ceux de la seule carence iodée. D'autre part, l'hypothyroïdie provoquée par la HCN s'accompagnait, à la fin de la période de lactation, d'une baisse notable du contenu en protéines, en RNA et en cholestérol du

cervelet des rats, ce qui indique un ralentissement de la croissance cellulaire.

La surcharge en HCN n'entraînait aucun changement apparent lorsqu'elle était associée à un apport iodé normal. Toutefois, elle s'accompagnait toujours d'une élévation très significative de la concentration sérique de SCN.

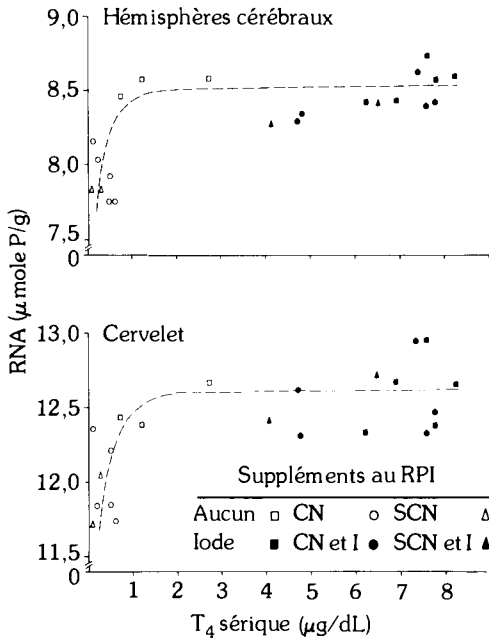


Fig. 5. Rapport observé entre le taux de T_4 sérique et le contenu en RNA des hémisphères cérébraux et du cervelet, chez des rats âgés de 16 jours ainsi que dans des groupes de rates gravides ou allaitantes soumises à un régime pauvre en iode (RPI), avec ou sans suppléments de cyanure (CN), de thiocyanate (SCN) ou d'iode (I). Les points représentent les moyennes établies pour des groupes de 3 à 7 animaux.

La figure 5 montre que, pour tous les groupes expérimentaux étudiés et sans égard au régime alimentaire, la teneur du cerveau en RNA, utilisée comme indice de la croissance cellulaire, s'est révélée remarquablement constante aussi bien dans les hémisphères cérébraux que dans le cervelet, cela en dépit des variations observées dans les concentrations sériques de T_4 qui, d'une valeur normale de 7 $\mu\text{g}/\text{dL}$, pouvaient tomber, chez les rats âgés de 16 jours, au niveau très bas de 1 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Le franchissement de ce seuil critique entraînait toutefois une baisse abrupte de la teneur en RNA.

Discussion, récapitulation et conclusions générales

Les études réalisées au Zaïre ont démontré les points suivants :

1) La consommation constante de fortes quantités de manioc ne provoque pas nécessairement l'apparition du goitre endémique.

2) En présence d'une alimentation à base de manioc, l'apparition du goitre est étroitement liée au rapport entre les apports alimentaires en iode et en SCN.

3) Dans des conditions normales, le rapport I/SCN est supérieur à 7 ; c'est lorsqu'il atteint un seuil critique d'environ 3 que le goitre endémique commence à sévir, et c'est lorsqu'il est inférieur à 2 que le goitre devient hyperendémique et se complique de crétinisme endémique. La validité de ce rapport en tant qu'indice du risque d'apparition de goitre endémique a été démontrée par des études comparatives entreprises dans plusieurs régions du Zaïre (fig. 6), ainsi qu'à la limite de la zone d'hyperendémie goitreuse de l'Ubangi, et par des enquêtes menées antérieurement en Sicile. Les quatre facteurs qui déterminent la valeur du rapport I/SCN sont l'apport alimentaire en iode ; la teneur en HCN des racines et des feuilles de manioc cru ; l'efficacité des procédés de détoxication utilisés dans la préparation d'aliments à base de manioc ; la fréquence de consommation de ces aliments et les quantités ingérées.

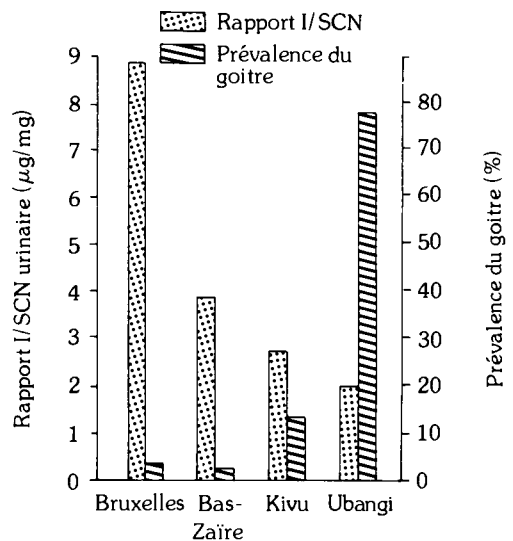


Fig. 6. Relation entre le rapport urinaire I/SCN et la prévalence du goitre à Bruxelles et dans les trois régions rurales étudiées au Zaïre.

Le rapport I/SCN peut atteindre le seuil critique associé à l'apparition du goitre, soit en présence d'un apport iodé inférieur à la normale et d'un apport élevé en SCN, comme on l'a observé en Sicile, soit en présence d'une grave carence iodée et d'une consommation périodique de manioc insuffisamment détoxifié, comme au Kivu. Quand, d'autre part, une grave carence iodée va de pair, comme c'était le cas en Ubangi, avec une consommation aussi fréquente qu'importante de manioc à haute teneur en HCN, avant la détoxification, le rapport I/SCN est réduit à une valeur extrêmement faible, ce qui entraîne l'apparition non seulement du goitre mais aussi du crétinisme endémiques. En revanche, on a déjà pu constater en Sicile que, même en présence d'un apport élevé en SCN, la prévalence du goitre ne prend pas des proportions anormales lorsque l'apport iodé dépasse environ 60 µg/jour. Cela est dû au fait qu'en pareille circonstance, le rapport I/SCN se maintient au-dessus du seuil critique. C'est probablement pour cette raison que le goitre endémique épargne un grand nombre de populations du monde pour lesquelles le manioc constitue la base de l'alimentation. Enfin, l'évolution de la situation épidémiologique, nutritionnelle et biochimique au Kivu, au cours des dix dernières années, indique que l'introduction massive de manioc, en raison d'une disette, dans des populations qui s'étaient jusqu'alors adaptées à une carence iodée sans présenter de prévalence anormale du goitre, provoque chez celles-ci l'apparition du goitre endémique.

4) On a relevé d'importants écarts dans la teneur en HCN des aliments préparés à partir de manioc par les populations zaïroises pour lesquelles cette plante constitue un aliment de base. Si ces écarts peuvent s'expliquer en partie par des variations dans la teneur en HCN du manioc cru, variations dues à des facteurs génétiques ou environnementaux intervenant dans la biosynthèse de la linamarine, c'est d'abord et avant tout à des différences dans les procédés traditionnels de détoxification qu'ils sont imputables. Le rouissage constitue indiscutablement le procédé le plus efficace. Le séchage au soleil, méthode la plus utilisée en Ubangi, entraîne pour sa part une perte en eau des racines mais la libération de HCN obtenue par ce procédé est incomplète.

5) Même aiguë, la malnutrition protéocalorique ne semble pas entraver de façon significative le processus de conversion endogène du HCN en SCN chez l'homme.

6) Un faible rapport urinaire I/SCN s'accompagne chez l'adulte d'une diminution de la concentration sérique des hormones thyroïdiennes. Ce n'est toutefois que lorsque ce rapport tombe sous

un seuil critique d'environ 2 qu'on note une hyper-sécrétion importante de TSH. La fonction thyroïdienne peut par ailleurs s'adapter à un environnement goitrigène moins grave sans que la stimulation par la TSH augmente de façon marquée. Cette observation a été rapportée dans de nombreuses endémies goitreuses où la carence iodée était modérée.

7) Les enfants sont plus vulnérables que les adultes à l'action goitrigène combinée de la carence iodée et de la surcharge en SCN car, bien qu'ils possèdent des taux supérieurs d'hormones thyroïdiennes, et particulièrement de T_4 , leur taux de TSH est beaucoup plus élevé que celui des adultes.

8) Les nouveau-nés et, dans une moindre mesure, les femmes enceintes sont encore plus vulnérables que les enfants à l'action antithyroïdienne des goitrogènes alimentaires. En effet, dans des populations où le rapport I/SCN n'est que légèrement abaissé et où la fonction thyroïdienne de l'adulte n'est pas altérée, on relève un déplacement des courbes de distribution des concentrations de TSH et de T_4 dans le sang du cordon respectivement vers des valeurs élevées et basses. Lorsque le rapport I/SCN est inférieur à 2 dans l'ensemble de la population, les altérations de la fonction thyroïdienne des nouveau-nés sont extrêmes et environ 10 % d'entre eux présentent un tableau biochimique caricatural de grave hypothyroïdie congénitale.

Le placenta humain est perméable au SCN. Le rôle spécifique joué par le SCN durant la vie foetale dans le déclenchement de l'hypothyroïdie congénitale a pu être démontré grâce à une comparaison de la fonction thyroïdienne du nouveau-né au Kivu et en Ubangi. En effet, dans ces deux régions, l'apport iodé de la mère est identique, mais un apport en SCN plus élevé en Ubangi s'accompagne de taux de TSH supérieur et de T_4 plus bas chez le nouveau-né. On a, de plus, observé en Ubangi, dans deux groupes de mères ayant le même degré de carence iodée, qu'un apport en SCN plus fort dans un groupe que dans l'autre allait de pair avec une élévation de la TSH et un abaissement de la T_4 accrus chez le nouveau-né.

Les femmes enceintes et surtout les nouveau-nés constituent donc la fraction de la population la plus vulnérable à l'action toxique du manioc sur la fonction thyroïdienne.

9) Le SCN sérique est notablement plus bas chez le jeune enfant nourri au sein que chez le nouveau-né, l'enfant plus âgé ou l'adulte. Cette situation résulte du fait que, dans l'espèce humaine, le SCN n'est pas concentré par la glande mammaire. L'allaitement maternel joue par conséquent un rôle protecteur vis-à-vis du crétinisme endémique,

essentiellement en retardant l'administration de manioc au jeune enfant.

En plus d'apporter des éclaircissements sur l'action goitrigène du manioc chez l'homme, notre travail a mis en relief deux points importants relatifs au problème du goitre endémique en général :

1) L'appréciation de l'environnement goitrigène dans une population devrait comporter à la fois une estimation de la carence iodée et de la surcharge en SCN.

2) Les femmes enceintes et surtout les nouveau-nés forment la fraction de la population la plus vulnérable à l'action d'un environnement goitrigène. C'est, par conséquent, le dépistage systématique de l'hypothyroïdie chez le nouveau-né qui fournit, dans les zones d'endémie goitreuse, l'indice le plus sensible du risque d'arriération mentale résultant de la présence de facteurs goitrigènes dans l'environnement.

Des études expérimentales ont confirmé que, peu importe sa cause, la grave hypothyroïdie subie en période périnatale entrave, chez le rat, la maturation du système nerveux central. Ces études ont également démontré que si le HCN nuit, chez le raton, au processus de maturation du système nerveux central, ce n'est pas directement mais plutôt en provoquant une hypothyroïdie par suite de sa conversion en SCN.

Ces résultats donnent à penser que les anomalies cérébrales associées à la consommation de manioc mal détoxifié sont la conséquence de l'hypothyroïdie induite par le SCN que dégage cette plante et qu'elles dépendent donc de manière critique de l'apport iodé.

En conclusion, les études rapportées ici ont identifié les conditions de consommation de manioc qui provoquent chez l'homme le goitre et le crétinisme endémiques. Plus précisément, elles ont

permis de déterminer l'importance respective des apports iodé et protéo-calorique dans une alimentation à base de manioc. Enfin, elles ont aussi mis au jour le mécanisme responsable de l'arriération mentale qu'on observe dans le goitre endémique causé par le manioc.

Ces nouvelles données ont des incidences pratiques capitales pour la santé et la croissance des millions d'habitants de pays en développement pour lesquels le manioc constitue un aliment de base. Surtout, elles nous informent sur l'utilisation abusive du manioc à des fins alimentaires et pour des raisons économiques qui pourrait, en créant un déséquilibre entre les différentes composantes de l'alimentation, provoquer l'apparition de nouvelles maladies, dont l'arriération mentale, dans des régions épargnées jusqu'ici.

Le présent travail a été financé, pour l'essentiel, par le Centre de recherches pour le développement international (CRDI), Canada. Il a aussi bénéficié, sur certains points particuliers, du soutien de l'Administration générale de la coopération au développement (AGCD), Belgique et du Fonds de la recherche scientifique médicale (FRSM), Belgique. On trouvera le détail des contributions respectives dans Ermans et al. (1980) et dans Delange et al. (1982).

Ermans, A.M., Mbulamoko, N.M., Delange, F. et Ahluwalia, R., éd. 1980. Role of cassava in the etiology of endemic goitre and cretinism. International Development Research Centre, Ottawa, Canada, IDRC-136e, 182 p.

Delange, F., Iteke, F.B. et Ermans, A.M., éd. 1982. Nutritional factors involved in the goitrogenic action of cassava. International Development Research Centre, Ottawa, Canada, IDRC-184e, 100 p.