

## La maladie de Kashin-Beck et le milieu rural au Tibet : un problème agri-environnemental

Éric Haubruge, Camille Chasseur, Françoise Mathieu, Françoise Begaux, François Malaisse, Nicole Nolard, Dong Zhu, Carl Suetens, Charles Gaspar

La maladie des « Gros Os », également appelée maladie de Kashin-Beck (KBD), touche plus de deux millions d'individus dans une zone géographique allant du sud-est de la Sibérie au Tibet en passant par la Corée du Nord et le centre de la Chine [1, 2]. Dans certaines vallées de la région autonome du Tibet, la prévalence de cette maladie dans la population rurale s'élève à plus de 80 % [3]. Connue chez les Cosaques au XVI<sup>e</sup> siècle et peut-être à l'âge de Bronze, cette affection a été décrite par Kashin en 1861 et par Beck entre 1889 et 1902 [1]. Il s'agit d'une

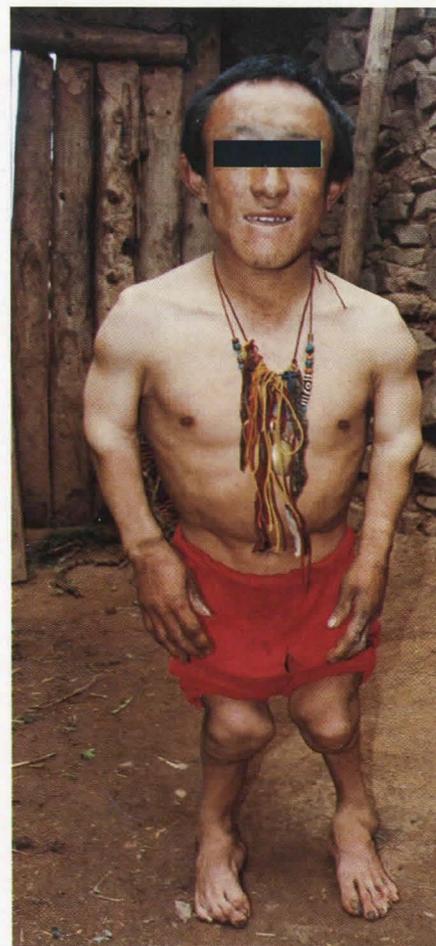
ostéoarthropathie, caractérisée par la destruction des chondrocytes du cartilage qui est très douloureuse au niveau des articulations et qui se manifeste graduellement chez les jeunes enfants, dès l'âge de 2 ou 3 ans. Dans les régions hyperendémiques, elle peut entraîner dans les cas les plus graves un nanisme avec des déformations articulaires importantes à l'état adulte (*figure 1*).

Malgré d'importants travaux réalisés par les scientifiques russes et chinois, l'étiologie de la maladie du KBD reste encore imprécise ; trois facteurs de risque liés à la nutrition ont toutefois été identifiés :

- la déficience en sélénium (Se) dans les sols et les eaux de surface [4] ;
- la présence d'importantes quantités de matière organique dans l'eau de surface [5] ;
- la contamination des grains de céréales par des mycotoxines [6].

Tous ces facteurs environnementaux pourraient agir de façon multifactorielle, les radicaux libres provenant des matières organiques et/ou des mycotoxines présentant un effet de cytotoxicité en l'absence de Se [7]. Le sélénium est avant tout un co-facteur de la glutathion peroxydase. Cette enzyme ainsi que la catalase et la superoxyde dismutase neutralisent le peroxyde d'hydrogène et les radicaux libres. Les groupes fonctionnels oxy- et hydroxy-, en l'absence de Se, perturbent la membrane cellulaire des chondrocytes, provoquant ainsi une peroxydation des lipides jusqu'à la destruction des cellules [8].

Mais, divers facteurs anthropiques pourraient également intervenir dans la causa-



**Figure 1.** Homme tibétain (36 ans, 125 cm) présentant les symptômes de la maladie de Kashin-Beck.

**Figure 1.** Tibetan male (age = 36 years, size = 125 cm) with Kashin-Beck disease.

É. Haubruge, C. Gaspar : Unité de zoologie générale et appliquée, Faculté universitaire des sciences agronomiques de Gembloux, B-5030 Gembloux, Belgique. Tél. : 0032/81/622344, Fax : 0032/81/622312, e-mail : haubruge.e@fsagx.ac.be

C. Chasseur, N. Nolard : Section de mycologie, Institut de la Santé Publique Louis-Pasteur, 15, rue Wuytman, B-1050 Bruxelles, Belgique.

F. Mathieu, F. Begaux : Médecins sans Frontières, 94, rue Dupré, B-1090 Jette, Belgique.

F. Malaisse : Laboratoire d'écologie, Faculté universitaire des sciences agronomiques de Gembloux, B-5030 Gembloux, Belgique.

D. Zhu : Tibetan Public Health Bureau of Tibet Autonomous Region, 850000 Lhasa, République populaire de Chine.

C. Suetens : Section d'épidémiologie, Institut de la Santé Publique Louis-Pasteur, 15, rue Wuytman, B-1050 Bruxelles, Belgique.

Tirés à part : É. Haubruge

lité de cette pathologie : les modes d'agriculture, les traditions nutritionnelles et le manque de diversité alimentaire.

## Agriculture et diversité alimentaire : des facteurs anthropiques importants

Situé aux environs de 4 000 m, le plateau himalayen est le berceau des grands fleuves d'Asie. La saison des pluies est courte, les températures et l'humidité de l'air sont faibles (figure 2). La végétation est de type steppe semi-aride et aride, avec des plantes comme *Hyppophoe* sp., *Sabina* sp. et *Berberis* sp.

Les hautes altitudes, associées aux mauvaises conditions climatiques, sont défavorables à la diversité agricole et alimentaire. Outre la zone urbaine de la ville de Lhassa, les populations se répartissent sur trois zones agro-pastorales :

- la zone périurbaine, mécanisée et dotée de moyens de communication ;
- la zone agricole proprement dite, où les Tibétains font des cultures de subsistance ou pratiquent le troc avec les nomades ;
- la zone pastorale, au-delà de 4 500 m, réservée aux nomades et aux yaks.

Les zones agricole et périurbaine sont les plus touchées par la maladie de KBD, rare en zones pastorale et urbaine. En 1996, nous avons effectué des enquêtes agronomiques et nutritionnelles sous forme de questionnaires adressés respectivement à 225 familles agricoles et à 66 familles périurbaines de la préfecture de Lhassa. La culture du blé et du colza est implantée dans la zone périurbaine tandis que, dans la zone agricole, l'orge est la principale culture. En zone périurbaine, la superficie cultivée est de 8 mu (mu = 1/15 ha) par famille pour le blé et 3,2 mu pour l'orge. La culture d'orge s'élève en moyenne à 9,7 mu par famille pour la zone agricole (figure 3).

L'aliment de base, dans les zones agro-pastorales, est la *tsampa* (farine d'orge grillée mélangée à du thé au beurre de yak). Dans la zone périurbaine, les Tibétains se procurent l'orge grâce au revenu monétaire du blé et du colza ; une famil-

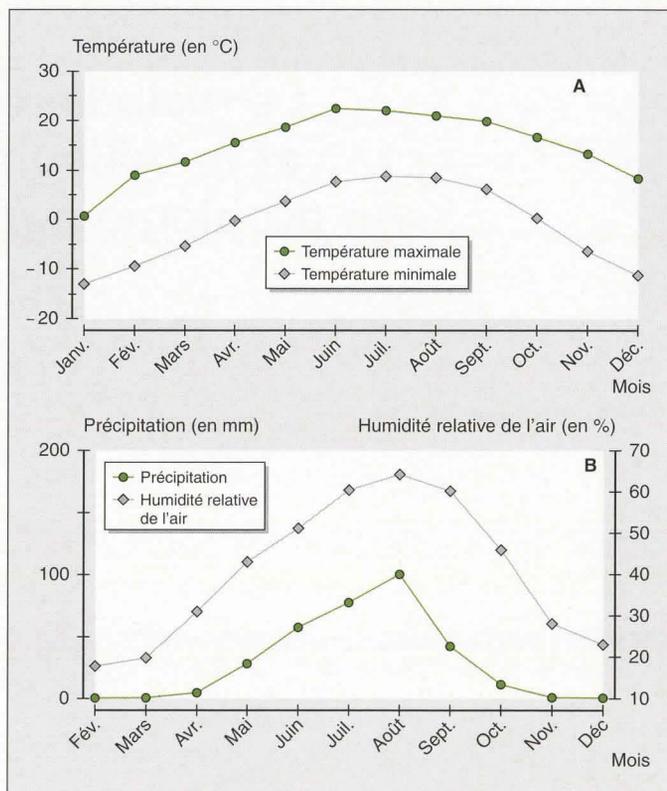


Figure 2. Évolution des températures minimales et maximales (A) ainsi que des précipitations (B) dans la région de Nyemo entre 1973 et 1980 (d'après Rongzu [9]).

Figure 2. Maximum and minimum temperatures (A) and precipitation (B) patterns in Nyemo (autonomous region of Tibet) from 1973 to 1980 [9].

le de huit personnes consomme en moyenne 78 kg de grains d'orge par mois. Dans les zones agro-pastorales, quelques légumes (principalement des choux chinois et des raves) sont consommés à raison de 2,3 et 1,1 kg/mois pour une famille de 8 à 10 personnes. Dans la zone périurbaine, près de 18 kg de pommes de terre et 59 kg de blé sont consommés mensuellement par famille.

L'alcool artisanal est un élément important de l'alimentation ; il s'agit du « *tchang* », spiritueux à base de grains d'orge fermentés, dont les Tibétains peuvent consommer plusieurs tasses par jour dès l'âge de 3 ans. L'altitude et les faibles teneurs en humidité relative de l'air poussent les Tibétains à s'hydrater en buvant, en matinée, du thé au beurre de vache ou de dri tandis que, le reste de la

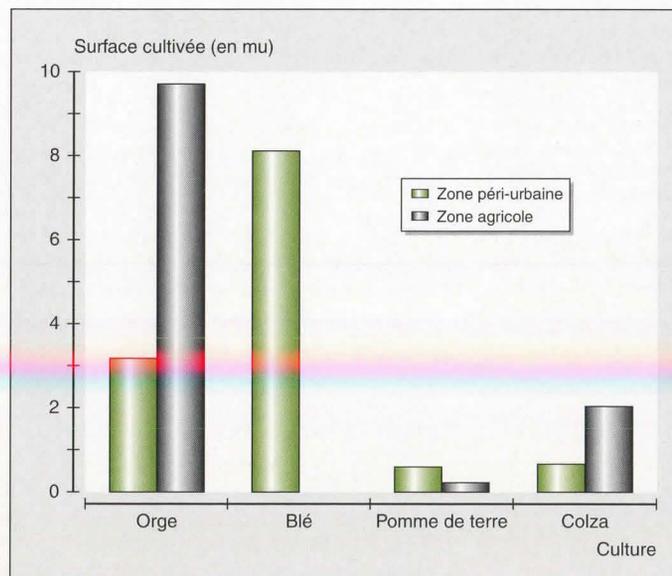


Figure 3. Superficies utilisées par famille pour les différents types de culture dans la préfecture de Lhassa en 1996.

Figure 3. Areas cultivated with different crops per Tibetan family in Lhassa prefecture in 1996.

journée, ils se désaltèrent en buvant du thé noir, à raison de plusieurs litres quotidiennement. Leur alimentation, peu diversifiée, est fondée essentiellement sur l'absorption de protéines végétales ; les résultats de l'enquête nutritionnelle indiquent en effet que 9 kg de viande au maximum (yak, mouton, porc) sont consommés mensuellement par une famille de 8 à 10 personnes. Les études réalisées dans la région autonome du Tibet [10] rapportent des signes de malnutrition dans les populations rurales où environ 60 % des enfants âgés de 0 à 7 ans possèdent un rapport taille/âge « Z score » inférieur à 2. Les données cliniques mettent également en évidence des déficiences en oligo-éléments, provoquant des goitres [11], du crétinisme endémique [11], de l'anémie [10]. Les sujets ayant un faible apport protéique augmentent leur risque de développer la maladie de Kashin-Beck [12]. La consommation régulière de viande et d'œufs aurait un effet protecteur vis-à-vis du développement de cette pathologie osseuse, surtout lorsque le riz est marginal. Les enfants, s'alimentant davantage d'orge et de blé que de riz, ne recevraient pas les quantités d'acides aminés suffisantes, notamment lors de la formation des cartilages et du tissu osseux.

## Sélénium : un facteur protecteur

La distribution du sélénium dans le sol se caractérise soit par une concentration élevée, comme par exemple à l'ouest des États-Unis où des cas de sélénioses chroniques ont été observés chez les chèvres et les moutons qui se nourrissent d'*Astragalus* spp. (« loco weed ») accumulant le sélénium [13], soit par une déficience, notamment en Nouvelle-Zélande, à l'ouest et au sud de l'Australie, en Scandinavie, en Europe du Nord et occidentale, au Japon et en Chine [14]. Des pathologies, comme par exemple la maladie des muscles blancs, liées au manque de Se ont été décrites au niveau du bétail un peu partout dans ces zones déficientes en Se [4], alors que, chez l'homme, les maladies de Keshan (cardio-myopathie) et de Kashin-Beck ont été découvertes uniquement dans le nord-est et le sud-ouest de la Chine [14, 15].

La relation entre la déficience en Se et la maladie de Kashin-Beck a été étudiée de

longue date par des instituts de recherche chinois [1]. En 1977, des prélèvements de sols et de grains sur tout le territoire de la Chine ont permis de dresser une carte de distribution des teneurs en Se (figure 4) ; la zone de déficience en Se (< 0,125 ppm pour le sol et < 0,025 ppm pour les grains) correspond largement à la zone de KBD [4].

Cette déficience s'expliquerait par une adsorption du sélénium au niveau des particules argileuses ou des oxydes métalliques de sols à pH acide ; d'autres phénomènes comme la dégradation des sols ou la transformation biologique par des micro-organismes peuvent également intervenir dans la diminution des teneurs en Se dans le sol [16]. Dans la préfecture de Shaanxi, au nord de la Chine, la supplémentation au moyen d'un engrais à base de sélénites de sodium s'est montrée insuffisante pour augmenter la biodisponibilité en Se [5]. De plus, les analyses effectuées sur des cheveux d'enfants âgés de 3 à 6 ans montrent des teneurs inférieures à 70 ng Se/g dans les régions endémiques de la maladie KBD, contrastant avec des teneurs de l'ordre de

140 ng Se/g dans les autres régions [4]. Dans la région autonome du Tibet, les enfants de la préfecture de Lhasa sont déficients en Se avec des teneurs moyennes dans le sérum sanguin de 9 ng/ml (< 5,0-19,5) alors que, en conditions normales, les teneurs sont supérieures à 53 ng/ml [17]. Dans d'autres régions de Chine, dans les zones de KBD endémiques, on observe des concentrations plus faibles en Se dans les érythrocytes des enfants, qu'ils soient affectés ou non par la maladie de KBD [18].

L'expérimentation animale effectuée en laboratoire indique que des rats nourris avec des grains de céréales déficients en Se, provenant d'une région à KBD, ont présenté une atrophie du plateau épiphysaire, sans nécrose des cartilages, symptôme caractéristique du KBD [19]. Par ailleurs, les chondrocytes humains et de lapins ne présentent pas de besoin spécifique en Se pour leur croissance [20].

D'autres déficiences en oligo-éléments pourraient également jouer un rôle dans la maladie de KBD en association avec la déficience en Se. Ainsi, une étude épidé-

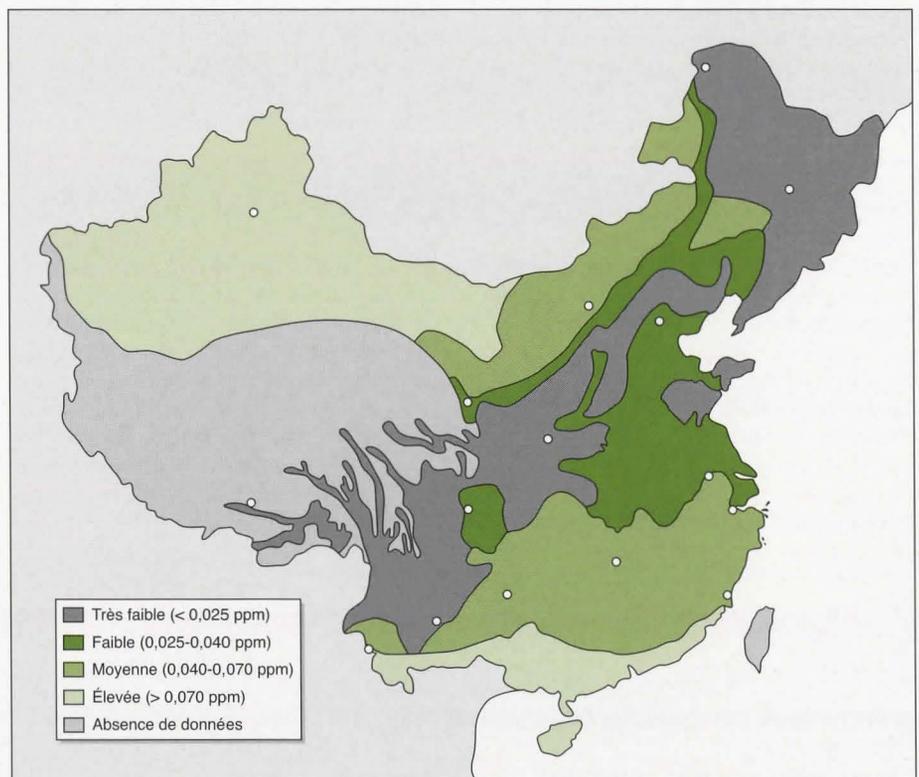


Figure 4. Teneur en sélénium (en ppm) des grains de céréales récoltés en Chine (d'après Tan et al. [4]).

Figure 4. Selenium content (ppm) in cereal grains in China [14].

miologique récente [21] montre que la déficience en iode, en présence d'une déficience sévère en sélénium, est associée à la maladie de Kashin-Beck dans la région autonome du Tibet. Chez les individus présentant à la fois une déficience en iode et en sélénium, une diminution de l'activité de l'iodothyronine déiodinase et de la glutathione peroxydase provoquerait simultanément une hypothyroïdie causant un retard du développement osseux et des lésions cellulaires au niveau des chondrocytes [22].

## Contamination des grains par des champignons : présence de mycotoxines dans l'alimentation

L'orge, élément primordial de l'alimentation des Tibétains, est cultivé depuis des milliers d'années dans cette région et le Tibet est même considéré comme un des centres d'origine de cette céréale [23] : des grains d'orge stockés depuis 4 000 ans ont été retrouvés près du monastère de Sera (préfecture de Lhassa). Les grains d'orge font partie des traditions tibétaines notamment lors de cérémonies monastiques. Du point de vue alimentaire, les grains de couleur foncée (noir, pourpre) sont utilisés préférentiellement pour la préparation du « tchang », alors que les grains de couleur claire (vert, bleu, brun) sont utilisés pour la « tsampa » [24, 25]. L'orge est semé de février à avril et, pendant la période de croissance (juin-août), les pluies sont très fréquentes et les champs sont en plus abondamment irrigués (figure 5A). La récolte des grains se déroule jusqu'en novembre où les différences de températures jour/nuit sont parfois importantes (entre - 8 °C et 22 °C). Ces conditions climatiques et anthropiques sont à la base d'humidités élevées dans les champs d'orge, ce qui favorise le développement de maladies fongiques (figure 5B).

On observe une relation entre les teneurs en humidité des grains prêts à être stockés et les familles présentant des cas de KBD. Dans les familles sans KBD, l'humidité relative des grains s'élève à

15,7 ± 2,1 % ; elle monte à 17,5 ± 3,3 % dans les familles atteintes de KBD [26]. Une humidité élevée favorise le développement de champignons pouvant produire des mycotoxines. Les analyses mycologiques d'échantillons de grains d'orge prélevés dans des familles sans KBD et dans des familles malades montrent que quatre genres sont associés au risque de développer le KBD : *Alternaria* Nees ex Fr., *Cladosporium* Link ex Fr., *Drechslera* Ito et *Trichotecium roseum* (Pers) Link ex Gray (figure 6) [27].

Les analyses mycologiques dans d'autres régions de la Chine rejoignent les observations faites chez les agriculteurs au Tibet : les cultures de blé dans les zones à KBD sont contaminées par *Alternaria* sp. et *Fusarium* sp. [28]. Dans les provinces du Shaanxi et du Shanxi, on a montré la contamination par *Fusarium* sp. et la présence de mycotoxines – déoxynivalénol (DON), 15-acétyl déoxynivalénol (15-ADON), nivalénol (NIV), 3-acétyldéoxynivalénol (3-ADON) – sur les grains de maïs et de blé récoltés dans les zones à KBD [29]. Un autre trichothécène, la toxine T-2, a été détecté dans les farines de blé à des doses de 244 ng/g dans des régions à KBD et de 84,2 ng/g dans des régions sans KBD [30].

En laboratoire, un essai nutritionnel sur des cochons d'Inde a mis en évidence l'effet toxique T-2 sur les tissus cartilagineux. Les résultats des observations pathologiques et des analyses biologiques montrent, d'une part, que le cartilage présente des nécroses et, d'autre part, que la teneur en protéoglycane diminue chez les animaux qui reçoivent une alimentation contaminée par cette toxine [31]. Le déoxynivalénol aurait également des effets cytotoxiques sur les chondrocytes de poule, provoquant notamment des lésions au niveau des membranes cellulaire et nucléaire, une désorganisation du réticulum endoplasmique, la présence de vacuoles dégénératives et de chapelets de myéline dans le cytoplasme [32]. L'apport en Se dans l'alimentation des animaux aurait réduit les lésions occasionnées par les trichothécènes au niveau du tissu cartilagineux et des chondrocytes. Les mycotoxines et le Se joueraient donc un rôle multifactoriel dans l'étiologie de KBD. Les premières pourraient être à la base de la formation de radicaux libres qui, en l'absence de Se, oxydèrent les membranes des chondrocytes, provoquant ainsi des lésions et des nécroses. L'intérêt porté à l'hypothèse

des mycotoxines, comme facteur de risque de la maladie, est d'autant plus pertinent que d'autres maladies ostéo-articulaires sont liées à la présence de *Fusarium* sp. dans l'alimentation, notamment, la maladie articulaire de Mseleni chez l'homme [33] et la dyschondroplasia tibiale chez le poulet [34].

## Matières organiques dans l'eau potable : stress oxydatif

En observant quatorze vallées dans trois préfectures de la région autonome du Tibet (Lhassa, Lhoca et Shigatze), nous avons mis en évidence un indicateur environnemental qui serait lié à la présence d'enfants malades de KBD, à savoir l'existence, à proximité des villages, d'une zone humide de végétation de type pelouse sub-alpine où la terre et l'eau sont brunâtres ou rougeâtres (figure 7). Cette coloration des eaux naturelles témoigne souvent d'une teneur élevée en acides organiques (acides humiques et fulviques qui sont des mélanines contenant des phénols polymérisés provenant de la décomposition de la végétation).

Les eaux consommées pour la boisson présentent des teneurs en acides fulviques plus élevées dans les différentes régions de Chine affectées par le KBD [5], tandis que l'utilisation d'eau collectée au niveau de la nappe phréatique ou d'eau purifiée au charbon actif a un effet protecteur vis-à-vis de cette maladie [35]. Les Tibétains absorberaient régulièrement des acides organiques puisqu'ils utilisent l'eau des rivières et des mares proches de leur habitation pour préparer le thé et pour nettoyer les grains d'orge juste avant la préparation du « tchang » (figure 8).

Les acides organiques ont des effets pathologiques sur les tissus cartilagineux et osseux. La matrice cartilagineuse sécrétée par les chondrocytes peut être endommagée par les radicaux libres provenant de l'acide fulvique [36] ou de l'acide humique [37]. Une déficience en Se et la présence d'acide fulvique pourraient modifier le collagène I dans le tissu osseux et le collagène II dans le tissu cartilagineux, perturbant gravement le phénomène de minéralisation de l'os [38]. Tout comme dans le cas de l'hypothèse des mycotoxines, l'acide fulvique dans les



**Figure 5.** Champ d'orge irrigué (A) et présence de symptômes de maladies fongiques sur les plants d'orge (B) dans la préfecture de Lhasa.

**Figure 5.** Barley crop with irrigation canals (A) and fungal contamination (B) in Lhasa prefecture.

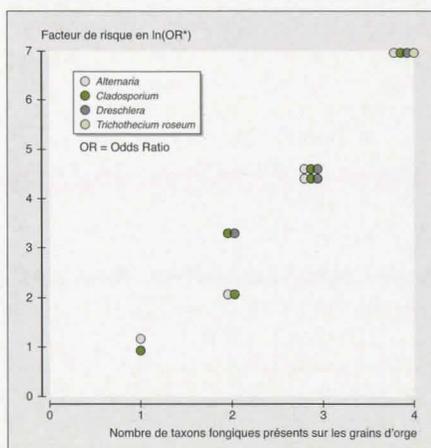
eaux de boisson, ainsi que la déficience en Se seraient impliqués dans l'étiologie du KBD [39]. Des souris, nourries pendant deux générations au moyen d'un substrat déficient en Se (31 ppb) et avec une eau contenant près de 20 ppb d'acide fulvique, présentent un développement de fibrocartilages au niveau des surfaces des plaques articulaires du

genou, associé à une perturbation précoce de la différenciation lors de l'ossification enchondrale. Cette pathologie ressemble à celle des premiers stades de développement d'une arthrose semblable à la maladie de KBD. La déficience en Se pourrait interférer dans le piégeage des substances oxydantes par les glutathion peroxydases, la supplémentation en acide fulvique étant à la base d'une synthèse de substances oxydantes suite à l'accumulation de radicaux libres dans des tissus cartilagineux et osseux. Les quantités élevées de substances oxydantes causeraient de multiples chondronécroses localisées dans les couches profondes de la matrice cartilagineuse, à proximité du tissu osseux,

entraînant une dégénérescence et une atrophie du tissu cartilagineux.

## Remèdes environnementaux pour une maladie d'origine environnementale

Dans la région autonome du Tibet, la déficience en Se, la présence de champignons toxiques sur les grains d'orge, le manque de diversité alimentaire et la proximité de zones humides riches en matière organique près des habitations sont autant de facteurs pouvant être impliqués dans l'étiologie de la maladie de Kashin-Beck. Dès lors, l'élimination des facteurs de risque de cette pathologie doit être fondée avant tout sur des



**Figure 6.** Relation entre les champignons infestant les grains d'orge et les familles atteintes de KBD au Tibet (d'après Chasseur *et al.* [27]).

**Figure 6.** Relation between fungal contamination of barley seeds by fungi and families with Kashin-Beck disease in Tibet (P.R. China).

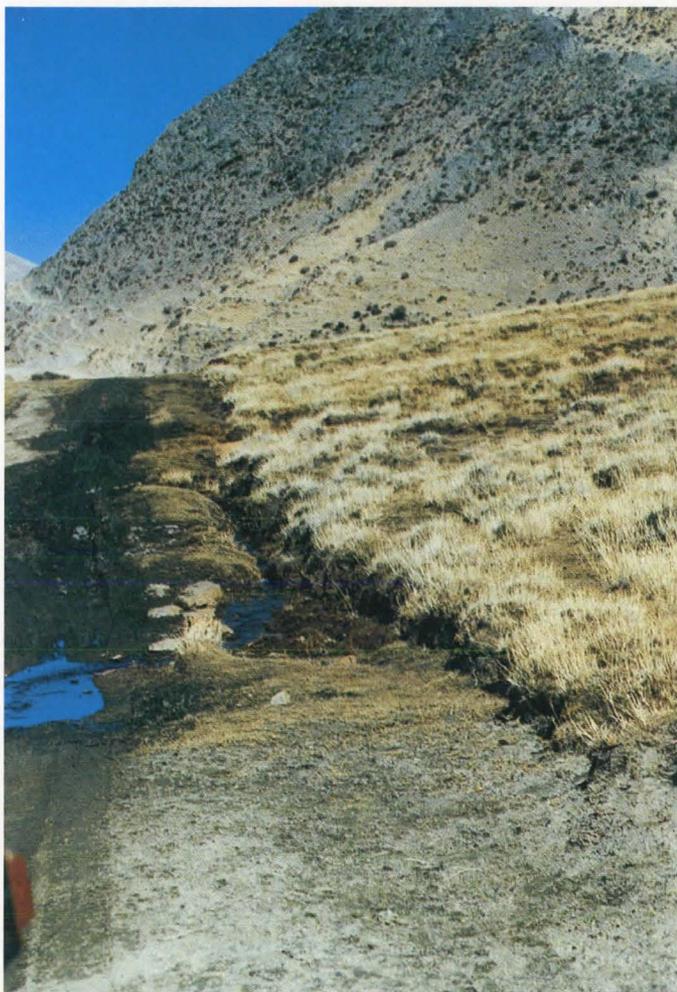


Figure 7. Zone humide de végétation à proximité de villages au Tibet.

Figure 7. Humid vegetation zone close to villages in autonomous region of Tibet (P.R. China).

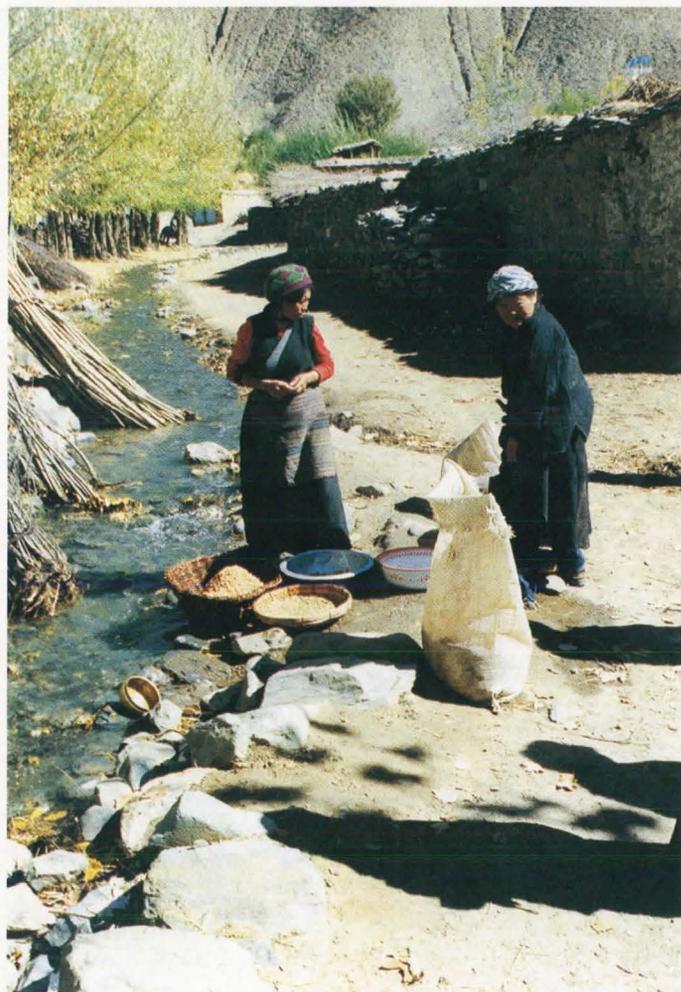


Figure 8. Femmes tibétaines nettoyant les grains d'orge avant la préparation du « tchang ».

Figure 8. Tibetan women washing barley grain before « tchang » preparation.

mesures agri-environnementales. Des programmes de supplémentation en Se sont réalisés dans diverses régions de la Chine où le sélénite de sodium a été administré de manière prophylactique sous formes de tablettes (1 mg/semaine) ou de sels contenant du Se *ad libitum*. Dans la province de Shaanxi, la supplémentation en Se a atténué le KBD chez 82 % des enfants traités [40]. Cet oligo-élément peut être également incorporé au sol sous forme d'engrais ou pulvérisé sur les champs de céréales. D'autres solutions, purement agronomiques, doivent être envisagées par ailleurs. Les mesures préventives concernent le séchage des grains avant l'ensachage, l'humidité relative élevée des grains d'orge pouvant être à la base de l'infestation de champignons

saprophytes comme *Alternaria* sp., *Cladosporium* sp. ou *Trichotecium* sp. Le séchage des grains par solarisation pendant plusieurs jours, déjà effectué par quelques agriculteurs tibétains, devrait être réalisé sur des bâches en tissu suspendues à quelques centimètres du sol, afin d'éviter l'augmentation de l'humidité relative des grains au moment de la rosée et de permettre une meilleure aération de la denrée. La propreté des sacs de stockage est également importante : ces derniers, réutilisés année après année, constituent une source d'infestation des champignons saprophytes sur les grains au début du stockage, de sorte que le renouvellement de ces sacs s'impose. Le lieu de stockage doit être amélioré et bien aéré pour permettre aux aliments

stockés (grains, farine) de séjourner dans des conditions optimales, en évitant de placer les sacs de stockage le long des murs dont l'humidité ascensionnelle risquerait d'accroître l'humidité des grains d'orge.

Concernant les maladies fongiques (fusariose, helminthosporiose, ergot...), les sources d'infestation peuvent se trouver dans les grains d'orge, les résidus de cultures, le sol, la végétation située à proximité, ou dans d'autres cultures d'orge ou de graminées sauvages se trouvant dans la même région. Le traitement des semences au moyen d'un fongicide systémique, comme la carboxine ou le triacétate de guazatine, réduit fortement l'incidence des champignons dans les plantules issues des graines traitées. Les

## Summary

### Kashin-Beck disease in rural Tibet: an agri-environmental disorder

E. Haubruge, *et al.*

*Kashin-Beck disease (KBD) is an endemic osteochondropathy that primarily affects children in Asia. More than 30 million people are living in endemic areas at direct risk of developing KBD, with approximately 2 million people affected in China alone. Its unknown etiology is an ongoing challenge to agro-environmental and medical sciences. Three major environmental causes of this disease have been proposed: (1) severe cereal contamination by mycotoxin-producing fungi; (2) selenium deficiency, and (3) high organic matter concentrations in drinking water. Several agricultural and traditional practices influence KBD development, with selenium deficiency widely considered to be a major factor. In China, analyses of soil and grain samples in the main types of environment have shown that low selenium concentrations coincide with most regions where people are affected by the disease, including the autonomous region of Tibet. KBD villages always seem to be located in semiarid steppe valleys near humid vegetation zones with dark-red earth and water. Organic acids are probably responsible for colouring water used by Tibetan women for drinking and humidifying barley grain before processing into "tchang" (local alcoholic beverage). High elevation and very severe climatic conditions affect land and natural resource use. In urbanized areas, Tibetan farmers rely on a wide variety of foods from different regions. In agricultural areas, people depend heavily on local barley, which is the main staple food in all villages, with grains and "tsampa" (roasted flour) being stored in 97% of the families surveyed. Barley crops are grown during the humid summer season (June-August) and harvested in August, September or October, when there are marked gaps between daily minimum and maximum temperatures. Ears are beaten with flails and the grain is stored in yak-skin and yak-hair bags. Under these climatic conditions, the grain moisture content and contamination by mycotoxin-producing fungi are very high. Fungal plant pathogens affect cereal grain quality and fungus-induced symptoms are often observed in Tibetan grain. Saprophytic (*Alternaria* sp., *Cladosporium* sp.) and pathogenic (*Drechslera* sp.) fungi cause kernel discoloration and black points. To maintain the quality of barley grain, cereal crop management should include seed decontamination, crop-residue destruction, fungicide treatment, and grain drying before storage. The overall environmental conditions in the concerned areas of Tibet are unfavourable for agriculture, thus making it difficult to meet basic food needs.*

Cahiers Agricultures 2000 ; 9 : 117-24.

parties aériennes de l'orge peuvent, quant à elles, être traitées au moment de la montaison ou de l'épiaison au moyen d'une formulation à base d'azoxystrobine. Les débris d'orge et les sols dans lesquels l'orge a été cultivé au cours des années précédentes peuvent donner refuge aux champignons parasites et saprophytes. Il faut donc enfouir profondément et complètement les débris d'orge immédiatement après la récolte tout en pratiquant, le plus souvent possible, la rotation des cultures. Au cours des quinze dernières années, plusieurs expéditions ont été réalisées dans les montagnes du Tibet et de Qinghai avec le concours de l'Académie chinoise des Sciences agronomiques. Elles ont identifié trois sous-espèces d'orge : *Hordeum vulgare* ssp. *vulgare*, *Hordeum vulgare* ssp. *agri-*

*crithion* et *Hordeum vulgare* ssp. *spontanum*, lesquelles sont très répandues au Tibet, des vallées jusqu'aux hauts plateaux (4 750 m) [41]. Une meilleure connaissance des variétés d'orge utilisées et la sélection de celles associant les meilleures qualités nutritionnelles avec une bonne résistance aux maladies fongiques pourraient s'avérer des voies de recherche intéressantes.

D'un point de vue nutritionnel, la diversification de l'alimentation devrait être bénéfique pour les agriculteurs tibétains, notamment la consommation régulière de riz. En effet, les teneurs en acides aminés essentiels sont plus élevées dans le riz que dans les autres céréales, ce qui serait suffisant pour la croissance des enfants [12]. Un apport en protéines animales pourrait jouer un rôle protec-

teur à l'égard du développement du KBD : dans les zones pastorale et urbaine, moins affectées par la maladie, les Tibétains consomment plus de viande (yak, dri...) que dans la région agricole, plus atteinte. Enfin, d'un point de vue sanitaire, une amélioration de la qualité de l'eau serait bénéfique, notamment en creusant des puits profonds pour capter l'eau des nappes phréatiques dans les villages périurbains et agricoles, ou encore en évitant des prélèvements d'eau dans les zones humides riches en matière organique. L'acceptation de toutes ces mesures par les populations n'est pas à négliger. C'est ainsi que le brûlage des terres après la récolte pourrait éliminer les champignons capables de se propager par l'intermédiaire des résidus de cultures ; cette technique permettrait une meilleure incorporation des sels minéraux dans un sol pauvre. Mais les agriculteurs tibétains, de religion bouddhiste, refusent de l'appliquer, justifiant leur choix par la crainte d'un sol « dépourvu de vie ». Si l'on désire une pérennité dans la mise en place de systèmes de prévention contre le KBD, il faut donc y intégrer les aspects humains, sociaux et culturels ■

### Remerciements

Éric Haubruge dédie cette publication à un petit garçon de Lamotse (Tibet). Les auteurs tiennent à remercier Messieurs C. Wonville, J.C. Gilson et B. Staquet pour la lecture et la correction du manuscrit, ainsi que Madame D. Laigret pour l'autorisation de publier l'une de ses illustrations. La recherche a été financée par l'organisation Médecins sans Frontières et par le gouvernement norvégien.

### Références

1. Sokoloff L. The history of Kashin-Beck disease. *N Y State J Med* 1989 ; 89 : 343-51.
2. Jianan T, Wenyu Z, Ribang L, *et al.* Geographic distribution of Kashin-Beck disease in China and the relation of ecological chemico-geography to its occurrence. In: Chinese Academy of Preventive Medicine, ed. *Proceedings of international workshop on Kashin-Beck Disease and non-communicable diseases* Beijing. WHO, 1990 : 12-26.
3. Mathieu F, Begaux F, Yong Lan Z, *et al.* Clinical manifestations of Kashin-Beck disease in Nyemo Valley Tibet. *Int Orthop* 1997 ; 21 : 151-6.

4. Tan JA, Zheng DX, Hou SF, *et al.* Selenium ecological chemicoecography and endemic Keshan disease and Kashin-Beck disease in China. In : Combs GF, Spallholz JE, Levander OA, Oldfield JE, eds. *Selenium in Biology and Medicine*. New York : Van Nostrand Reinhold, 1987 : 859-76.
5. Peng A, Xu LQ. The effects of humic acid on the chemical and biological properties of selenium in the environment *Sci Total Environ* 1987 ; 64 : 89-98.
6. Nesterov AI. The clinical course of Kashin-Beck disease. *Arthr and Rheum* 1964 ; 7 : 29-40.
7. Peng A, Yang C, Rui H, Li H. Study on the pathogenic factors of Kashin-Beck disease. *J Toxicol Environ Health* 1992 ; 35 : 79-90.
8. Peng A, Wang WH, Wang CX, *et al.* The role of humic substance in drinking water in Kashin-Beck disease in China. *Environ Health Perspect* 1999 ; 107 : 293-6.
9. Rongzu Z. Case study on mountain environmental management Nyemo county. *ICIMOD occasional paper n° 13*, Kathmandu, Népal, 1989 ; 69 p.
10. Harris NS, Yangzom Y, Pinzo L, *et al.* Effect of age, community location and illness on nutritional status of high altitude Tibetan children, 0-7 years. *Int Child Health* 1996 ; 7 : 99-114.
11. Kolsteren P, Atkinson S, Maskall ?. Une enquête nutritionnelle au Tibet. *Cahiers Santé* 1995 ; 5 : 247-52.
12. Zhai S, Kimbrough RD, Meng B, *et al.* Kashin-Beck disease : a cross-sectional study in seven villages in the People's Republic of China. *J Toxicol Environ Health* 1990 ; 30 : 239-59.
13. Brooks RR. *Plants that hyperaccumulate heavy metals*. Cambridge : University Press, 1998 ; 315 p.
14. Yun-Yu C. Selenium and Keshan disease in Sichuan Province, China. In : Combs GF, Spallholz JE, Levander OA, Oldfield JE, eds. *Selenium in Biology and Medicine*. New York : Van Nostrand Reinhold, 1987 : 877-91.
15. Ji-Yun L, Shang-Xue R, Dai-Zong C. Distribution of Selenium in the microenvironment related to Kashin-Beck disease. In : Combs GF, Spallholz JE, Levander OA, Oldfield JE, eds. *Selenium in Biology and Medicine*. New York : Van Nostrand Reinhold, 1987 : 911-23.
16. Alloway BJ. *Heavy metals in soils*. New York : Blackie and Wiley & Sons 1990 ; 260 p.
17. Moreno R, Suetens C, Mathieu F, *et al.* Very severe selenium and iodine deficiency in rural Tibet. In : Graz E, ed. *The Proceeding of 6th Thyroid and Trace Elements Symposium*. Austria, 1996 : 81-4.
18. Yang FY, Li SG, Wo WH, *et al.* Abnormalities of erythrocyte membranes from patients with Kashin-Beck disease In : Combs GF, Spallholz JE, Levander OA, Oldfield JE, eds. *Selenium in Biology and Medicine*. New York : Van Nostrand Reinhold, 1987 ; 947 p.
19. Mo DX. Pathology of selenium deficiency in Kashin-Beck disease. In : Combs GF, Spallholz JE, Levander OA, Oldfield JE, eds. *Selenium in Biology and Medicine*. New York : Van Nostrand Reinhold, 1987 : 924-33.
20. Wei X, Wright GC, Sokoloff L. The effect of sodium selenite on chondrocytes in monolayer culture. *Arthr and Rheum* 1986 ; 29 : 660-4.
21. Moreno R, Suetens C, Mathieu *et al.* Kashin-Beck osteoarthropathy in rural Tibet in relation to selenium and iodine status. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1112-20.
22. Utiger RD. Kashin-Beck Disease – Expanding the spectrum of iodine-deficiency disorders. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1156-8.
23. Vavilov NI. Studies on the origin of cultivated plants. *Bull Appl Bot Genet Plant Breed* 1926 ; 16 : 1-248.
24. Daniggelis E. Preliminary anthropological assessment of the determinants of malnutrition among children in Tibet. *Report of Tibet Child Nutrition and Collaborative Health Project, Santa Cruz, États-Unis*, 1995 ; 28 p.
25. Grenard F. *Le Tibet : le pays et les habitants*. Paris : Librairie Armand Colin, 1904 ; 387 p.
26. Chasseur C, Suetens C, Haubruge E, Mathieu F, Begaux F, Tenzin T, Nolard N. Grain and flour storage conditions in rural Tibetan villages affected by Kashin-Beck disease in Lhasa Prefecture, Tibetan Autonomous Region : environmental approach. In : Miller PA, ed. *Proceeding of the 8th International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology*, Jérusalem, 1996 ; 245 p.
27. Chasseur C, Suetens C, Nolard N, Begaux F, Haubruge E. Fungal contamination in barley and Kashin-Beck disease in Tibet. *Lancet* 1997 ; 350 : 1074.
28. Yang J, Lan H, Ahn M, Lu M. Progress in studies on effect of *Fusarium* toxin on Kashin-Beck disease. *Chin J Endemic Dis* 1983 ; 3 : 155-61.
29. Luo Y, Yoshizama T, Yang JS, Zhang SY, Zhang BJ. A survey of the occurrence of *Fusarium* mycotoxins in corn and wheat samples from Shaanxi and Shanxi Provinces, China. *Mycotoxin Research* 1992 ; 8 : 85-91.
30. Jianbo Y, Dianjun S, Zhiwu W. Determination of T-2 toxin in the staple food from the sick families in Kashin-Beck Disease areas. *Chin J Endemiol* 1995 ; 14 : 146-9.
31. Yongmin X. Toxic effect of T-2 toxin on articular cartilage in chinese experimental mini-pig. *Chin J Endemic Dis* 1997 ; 12 : 4-6.
32. Pei-Pu Y. The concept of Kashin-Beck disease. In : Levander OA, ed. *Proceedings of AIN Symposium on Nutrition*, Washington, 1989 : 72-5.
33. Marasas WFO, Van Rensburg SJ. Mycotoxicological investigations on maize and groundnuts from the endemic area of Mseleni joint disease in Kwazulu. *S Afr Med J* 1986 ; 69 : 369-74.
34. Walser MM, Allen NK, Mirocha CJ, Hanlon GF, Newman JA. *Fusarium*-induced osteochondrosis in chickens. *Vet Pathol* 1982 ; 19 : 544-50.
35. Zhai SS. Study on the role of drinking water in Kashin-Beck disease. *Chin J Endemic Dis* 1991 ; 6 : 17-20.
36. Wang K, Xu SJ. Abnormal chondrocyte, matrix and abnormal mineralization induced by free radical. *Chin J Endemic Dis* 1990 ; 5 : 5-8.
37. Liang HJ, Tsai CL, Lu FJ. Oxidative stress induced by humic acid solvent extraction fraction in cultured rabbit articular chondrocytes. *J Toxicol Environ Health* 1998 ; 54 : 477-89.
38. Yang CL, Niu CR, Bodo M, *et al.* Fulvic acid supplementation and selenium deficiency the structural integrity of skeletal system of mice. *Biochem J* 1993 ; 289 : 829-35.
39. Yang CL, Wolf E, Röser K, *et al.* Selenium deficiency and fulvic acid supplementation induces fibrosis of cartilage and disturbs subchondral ossification in knee joints of mice : a animal model study of Kashin-Beck disease. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1993 ; 423 : 83-491.
40. Liang ST, Mu SZ, Zhang JC, Zhang FJ, Shang X. Effects of selenium supplementation in prevention and treatment of Kashin-Beck disease. In : Combs GF, Spallholz JE, Levander OA, Oldfield JE, eds. *Selenium in Biology and Medicine*. New York : Van Nostrand Reinhold, 1987 : 938-43.
41. Zhang Q, Yang GP, Dai X, Sun JZ. A comparative analysis of genetic polymorphism in wild and cultivated barley from Tibet using isozyme and ribosomal DNA markers. *Genome* 1994 ; 37 : 631-8.