Résurgence de la maladie de konzo dans la région sanitaire n° 2 en République centrafricaine

Outbreak of konzo disease in health region No. 2 of the Central African Republic

P. Mbelesso^a, M.-L. Yogo^b, E. Yangatimbi^a, V. de Paul-Sénékian^a,
N.M. Nali^b, P.-M. Preux^{c,*}

^a Service de neurologie, hôpital de l'Amitié, Bangui, République centrafricaine

^b Faculté des sciences de la santé, Bangui, République centrafricaine

^c EA3174, faculté de médecine, institut d'épidémiologie neurologique et de neurologie tropicale, 2, rue du Dr-Marcland, 87025 Limoges cedex, France

R É S U M É

Introduction. – Le konzo est une neuromyélopathie caractérisée par une paraparésie spastique permanente, liée à une intoxication subaiguë par le cyanure contenu dans le manioc. Le but de l'étude est de décrire l'aspect épidémiologique du konzo dans la région sanitaire n° 2 de la Centrafrique et de rechercher les mécanismes de survenue.

Méthode. – Une étude transversale descriptive avait été menée chez les patients paralytiques enregistrés dans la base des données de la surveillance active des paralysies flasques aiguës du 16 juillet au 16 août 2007.

Résultats. – Quatre-vingt et un cas de konzo ont été recensés durant la période d'étude, soit une prévalence de dix pour 100 000. L'âge moyen des patients était de $10,7 \pm 7,7$ ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle de cinq à 15 ans. Les enfants (60,5 %) et les femmes (51,9 %) étaient les plus touchés. Les principaux signes précurseurs étaient la fatigabilité (97,6 %), les tremblements (88,9 %), une difficulté à la marche (100,0 %), une dysarthrie (67,9 %) et une baisse de l'acuité visuelle (65,4 %). Les signes neurologiques étaient dominés par un déficit moteur des deux membres inférieurs (90,0 %), une hyperesthésie cutanée (66,7 %), des réflexes ostéotendineux vifs (61,0 %).

Conclusion. – Le konzo est un sérieux problème de santé publique dans cette région de la République centrafricaine et nécessite la mise en place d'une prévention.

A B S T R A C T

Introduction. – Konzo is a neuromyelopathy characterized by permanent spastic paraparesis, linked to a subacute poisoning by cyanide found in cassava. The purpose of the study is

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : preux@unilim.fr (P.-M. Preux).

to describe the epidemiological aspects of konzo in health region No. 2 in the Central African Republic.

Method. – A descriptive cross-sectional study was conducted among patients collected during a one-month period (July 16 to August 16, 2007) of active surveillance for acute flaccid paralysis.

Results. – Eighty-one cases of konzo were identified during the study period, representing a prevalence of 10 per 100,000. Mean age of patients was 10.7 ± 7.7 years. Children and women were most affected. The main warning signs were fatigability (97.6%), tremor (88.9%), walking difficulty (100.0%), dysarthria (67.9%) and a loss of visual acuity (65.4%). The predominant neurological signs were lower limb paresis (90.0%) and hyperesthesia (66.7%).

Conclusion. – Konzo is a serious public health problem in this region of the Central African Republic. A prevention program should be set-up.

1. Introduction

Le concept de neuromyélopathie tropicale est né en 1897, puis a été réactualisé en 1983 et en 1985. Il s'agit de manifestations neurologiques caractérisées par une paraplégie spastique, associée à quelques troubles sensitifs, une polyneuropathie motrice ou sensitivomotrice, une ataxie pure, une sclérose combinée de la moelle à laquelle s'associent des troubles sensoriels (Banea et al., 1992). Ces neuropathies originales de nosologie discutée ont été décrites dans les communautés rurales pauvres de l'Afrique noire, de l'Amérique latine et de l'Inde (Enersto et al., 2002; Padmaja, 1989; Preux et al., 2003; Roman et al., 1988; World Health Organization, 2006). Les malades appartiennent toujours aux milieux sociaux les plus défavorisés. Ces affections dépendent du niveau socioéconomique, mais aussi de la qualité de l'infrastructure sanitaire qui en permet la reconnaissance (Dumas et al., 1990). Elles relèvent de causes multifactorielles, essentiellement nutritionnelles et toxiques où sont impliqués des facteurs culturels et environnementaux (Padmaja, 1989). Le manioc, élément toxique connu à cause de la présence de l'acide cyanhydrique, semble jouer un rôle prépondérant dans la genèse de ces neuropathies en régions tropicales (Roman et al., 1988; Tylleskar et al., 1995). Sa culture aisée et son rendement élevé en ont fait la principale source de calories de 200 à 300 millions de personnes (Fonds des Nations unies pour l'alimentation, 1997). Sa préparation incomplète, notamment le rouissage de courte durée, peut entraîner une toxicité subaiguë à des doses élevées et générer une neuromyélopathie appelée le konzo. C'est une forme de paraparésie spastique symétrique, permanente, à début brutal. Il est attribué à une exposition au cyanure résultant d'une mono-alimentation au manioc amer, non ou mal détoxiqué (Preux et al., 2003; Tylleskar et al., 1994), ainsi qu'à une alimentation pauvre en acides aminés souffrés (Ministry of Health of Mozambique, 1984).

En République centrafricaine (RCA), la maladie a été décrite entre 1984 et 1992 (Tylleskar et al., 1994). Depuis lors, aucun intérêt n'était accordé à cette affection. Dans le cadre de la surveillance épidémiologique active intégrée des paralysies flasques aiguës (PFA), nous avons été frappés par la déclaration de trente et un cas de PFA sur les cinquante enregistrés au niveau national et au premier trimestre de l'année 2007 dans la région sanitaire n° 2 au Sud-Ouest du pays. La principale

activité économique dans cette région est l'exploitation artisanale du diamant et de l'or au détriment des travaux agricoles.

Pour ces cas déclarés, les résultats de laboratoire étaient négatifs pour le poliovirus sauvage. Afin de mieux cerner les réalités de cette situation, nous avons effectué cette étude dans le but de décrire l'épidémiologie de ces paralysies spastiques et de rechercher les mécanismes de survenue de cette pathologie dans la région.

2. Patients et méthode

Nous avons mené une étude transversale descriptive sur une période d'un mois, du 16 juillet au 16 août 2007, en RCA, dans la région sanitaire n° 2 où vivent 786 146 habitants avec une densité de dix habitants au kilomètre carré.

Les patients inclus dans notre étude étaient tous des sujets présentant une paraplégie spastique déclarée et/ou enregistrée dans la base de données de la surveillance des PFA ainsi que ceux enregistrés dans les centres de rééducation fonctionnelle. Ces patients ont été identifiés par les points focaux de la surveillance épidémiologique des PFA et par les services de kinésithérapie. Tous les patients ont été examinés par le même neurologue à domicile. Les critères de diagnostic du konzo étaient la notion de consommation accrue de manioc mal traité, l'apparition brutale de la paralysie chez une personne en bon état de santé apparent, la description par le patient de crampes, les données de l'examen neurologique trouvant un déficit moteur des deux membres inférieurs ou des quatre membres, une instabilité à la station debout, une incoordination motrice, une marche spastique avec ou sans appui, des fasciculations musculaires spontanées ou provoquées, une hyperréflexie ostéotendineuse, la constatation d'un clonus de la rotule ou de trépidations épileptoïdes des pieds, un signe de Babinski bilatéral, l'existence des troubles trophiques sur les membres paralysés. Les signes accompagnateurs comportaient un mauvais état général avec amaigrissement, une hypoacousie, une amblyopie, des paresthésies.

Dans notre contexte, nous nous sommes basés sur la clinique car nous n'avons pas eu accès pour des raisons essentiellement économiques à des réactifs pour le dosage de thiocyanate et pour la réalisation de la sérologie HTLV-1, bien

que des prélèvements sanguins aient été effectués. Tous les patients ont eu le test rapide du VIH qui comprenait le Determine® et l'Uni-Gold®.

Tous les cas de PFA évoquant une poliomyélite antérieure aiguë, les cas de paralysie dus à des injections intramusculaires de quinine ou autres médicaments et les cas de paralysie par malformation congénitale ont été exclus de cette étude.

Les données ont été recueillies sur une fiche d'enquête établie à cet effet. Elles ont été analysées avec le logiciel Epi Info version 6.04 en réalisant des proportions pour les variables qualitatives et le calcul de moyennes et d'écarts-types pour les variables quantitatives.

3. Résultats

Pendant la période de l'étude, 81 cas de konzo ont été recensés. La prévalence a été de dix pour 100 000. Cette affection était survenue avec un maximum de fréquence (70,4 %) en saison sèche entre les mois de février et mars.

L'âge moyen de la population d'étude était de $10,7 \pm 7,7$ ans, avec des extrêmes allant de 1 à 40 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle de cinq à 15 ans (60,5 %). Dans l'ensemble, les femmes étaient aussi atteintes (51,9 %) que les hommes. Néanmoins, il existait une disparité par rapport aux tranches d'âge. Dans la tranche d'âge de 5 à 15 ans, les garçons étaient plus touchés (57,1 %) que les filles, alors qu'au-delà de l'âge de 15 ans, la tendance s'inversait en faveur des femmes (83,3 %).

Les principaux signes cliniques précurseurs de la maladie ont été répertoriés dans le Tableau 1. La station debout, à cause de la spasticité, était impossible chez 21,0 % des patients. Dans 59,3 % des cas, les patients arrivaient à se déplacer sans bâton. La marche spastique avec utilisation d'un bâton était possible chez 7,4 % des patients et, dans 4,9 % des cas, on observait une marche avec l'utilisation de deux bâtons. La distribution des signes neurologiques observés est présentée dans le Tableau 2.

Sur le plan nutritionnel, 64,2 % des patients avaient un état nutritionnel moyen. Les troubles trophiques étaient observés chez 85,7 % des patients ayant un état nutritionnel médiocre. La durée du traitement du manioc, qui est normalement supérieure à six jours, était réduite à trois jours (100,0 %) dans

Tableau 2 – Distribution des signes neurologiques observés chez les sujets enquêtés, région sanitaire no 2, République centrafricaine, 2007.

Distribution of neurological signs in surveyed subjects, Health Region 2, Central African Republic, 2007.

Signes neurologiques	%
Paraparésie	100,0
Marche spastique	100,0
Hyperesthésie	66,6
Vivacité des réflexes ostéotendineux	61,0
Troubles trophiques	55,6
Signe de Babinski	52,0

les familles des sujets enquêtés. La sérologie VIH était négative chez tous les patients.

L'évolution clinique était favorable avec amélioration de la paraparésie dans 61,8 % au bout de sept mois en moyenne. Après neuf mois, la paraparésie était stable dans 32,5 % des cas et 5,7 % des patients avaient une paraparésie sévère.

4. Discussion

Cette étude est en faveur d'une réémergence du konzo dans la région Sud-Ouest de la RCA. L'échantillon n'est représentatif que de la population de la région concernée. Dans le cadre de l'éradication de la poliomyélite antérieure aiguë, un système national de surveillance des PFA a été mis en place au sein du ministère de la Santé publique où siège, tous les trimestres, un comité national des experts en poliomyélite qui évalue tous les cas de PFA dans le pays. C'est un système très performant qui permet de déceler tous les cas de PFA au niveau national.

La région dans laquelle a été menée notre étude est une zone d'extraction du diamant et d'or. Mais les mines d'or ou de diamant se trouvent à plus de 15 km des villages et parfois à plus de 30 km des villes. Les plantations, elles, se trouvent aux abords des villages dans un rayon de 2 à 5 km. De plus, les paysans utilisent l'eau du puits ou du forage et non l'eau des sources, des rivières ou des marigots pour le rouissage du manioc. C'est pourquoi nous pensons qu'une intoxication chronique au mercure est peu probable. De même, nous ne pensons pas que cette série de cas puisse être attribuée à des phénomènes d'hystérie collective comme certains auteurs l'ont évoqué dans des pays proches (Tshala et al., 1999). Dans les formations sanitaires et au sein de la population des régions sillonnées, nous n'avons pas été informés que ce type de phénomène ait été évoqué. La population et le personnel de santé évoquaient plus la survenue de cas de poliomyélite antérieure aiguë.

La prévalence de dix pour 100 000 est peut-être sous-estimée à cause des conditions d'insécurité. Notamment, le phénomène de coupeurs de route par des bandits armés qui a pu entraîner la fuite de certains malades loin des villages et vers les champs malgré les difficultés à la marche. Cette prévalence est inférieure à celle retrouvée dans certaines séries africaines : 30,0 ‰ au Mozambique (Cliff et al., 1997), 14,0 ‰ en Tanzanie (Hovette et al., 1992) et 16,0 ‰ en République Démocratique du Congo (Teles, 2002). Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que ces auteurs

Tableau 1 – Principaux signes cliniques précurseurs observés chez les sujets enquêtés, région sanitaire no 2, République centrafricaine, 2007.

Early signs in surveyed subjects. Health Region 2, Central African Republic, 2007.

Signes précurseurs	Nombre	Fréquence
Troubles de la marche	81	100,0
Fatigabilité	79	97,5
Tremblements des extrémités	72	88,9
Dysarthrie	55	67,9
Baisse de l'acuité visuelle	53	65,4
Vomissements	40	49,4
Crampes	20	24,7
Fourmillements	18	22,2
Brûlures	14	17,3

ont travaillé dans des villages facilement accessibles avec une population très dense.

Au cours de notre étude, la tranche d'âge la plus touchée était celle de 5 à 15 ans. Ce résultat corrobore celui d'autres études africaines (Cliff et al., 1997; Lucasse, 1952). La survenue fréquente de cette pathologie chez les enfants et aussi chez les femmes (ce qui n'est pas retrouvé dans notre étude) a été rapportée par d'autres auteurs (Banea et al., 1992; Cliff et al., 1997). Cela pourrait s'expliquer par un état de vulnérabilité de ce groupe de sujets mal nourris et/ou mangeant beaucoup plus de manioc insuffisamment traité. De plus, en milieu rural, les femmes sont pour les travaux champêtres le plus souvent accompagnées de leurs enfants et sont le plus souvent obligées de s'alimenter avec des tubercules de manioc crus directement déracinés. Un cas de konzo chez un enfant d'un an nourri au sein a été retrouvé. Notre constatation corrobore ce que Howlett et al. (1992) avaient noté, à la différence que, dans notre série, cet enfant a commencé à être alimenté avec la bouillie de manioc frais dès l'âge de six mois.

Cette série de nombreux cas de konzo touchant toutes les tranches d'âge est apparue en 2007 sans être précédée de cas sporadiques. Ce phénomène est contraire à celui observé en 1992 (Tylleskar et al., 1994) et à ce qui a été décrit en République Démocratique du Congo (RDC) (Banea et al., 1992; Tylleskar et al., 1995). Cela pourrait être attribué aux difficultés socioéconomiques croissantes que connaît le pays depuis plusieurs années, en particulier la dégradation des infrastructures routières, les conflits armés et le phénomène des coupeurs de route.

Dans notre étude, nous avons noté une fréquence élevée des cas dans les mois de février et mars qui correspondent à la saison sèche. Ce constat corrobore les données rapportées au Mozambique (Fonds des Nations unies pour l'alimentation, 1997), en Tanzanie (Hovette et al., 1992; Lucasse, 1952) et en RDC (Banea et al., 1992) sur l'influence climatique dans la survenue de cette affection. La saison sèche dans notre pays est la période où les activités de récolte et de commerce des produits agricoles sont intensives. La demande dépassant l'offre, les paysans ne respectent plus le temps de traitement traditionnel du manioc, pressés d'écouler leurs produits. Ils réduisent le temps de rouissage du manioc, qui est normalement de six jours, à deux ou trois jours, exposant ainsi la population et leurs propres familles aux effets néfastes de l'acide cyanhydrique. L'accès difficile à l'eau pendant la saison sèche contribue également à ce raccourcissement du traitement du manioc.

Des entretiens avec nos malades, il ressort que le konzo est encore une maladie mal connue de la population de toute la région enquêtée. Elle est attribuée à l'effet maléfique des sorciers ou mauvais esprits qui hanteraient les sujets. Par ailleurs, certains personnels de santé découvrent cette maladie comme une nouvelle pathologie et ne maîtrisent pas ses manifestations cliniques. Notre constatation est contraire à celle de l'étude effectuée en RDC (Banea-Mayambu et al., 1997) où la population de tous les villages étudiés et les différents comités de santé savaient distinguer le konzo de tous les autres types de paralysies. Dans un village peuhl en RCA, le terme « *garsa* » qui signifie paralysie a été utilisé pour dénommer cette affection.

La présentation clinique du konzo, au cours de notre travail, était similaire à celles signalées dans les autres régions affectées (Cliff et al., 1997; Hovette et al., 1992; Lucasse, 1952; Tylleskar et al., 1993). L'atteinte des membres inférieurs est constante et corrobore les données de la littérature (Bonmarin et al., 2002; Enersto et al., 2002; Ministry of Health of Mozambique, 1984; Tylleskar et al., 1992). Contrairement aux études antérieures (Howlett et al., 1992; Lucasse, 1952; Tylleskar et al., 1994), les troubles sensitifs dans notre travail étaient dominés par une hyperesthésie cutanée. Nous avons retrouvé une spasticité à la marche qui caractérise la maladie (Hovette et al., 1992), mais celle-ci était plus prononcée dans notre série. La dysarthrie et la baisse de l'acuité visuelle retrouvées ici ont été fréquemment décrites (Tylleskar et al., 1993). Nous avons retrouvé des troubles trophiques chez nos malades, particulièrement une peau sèche qui desquamait par endroits, les cheveux et ongles étaient cassants. Ces troubles n'ont pas été décrits dans les études précédentes. Ces manifestations trophiques s'expliqueraient par l'état de malnutrition qui prévalait dans certains foyers.

Lors des entretiens, tous les patients ont déclaré consommer du manioc, soit en farine, soit des tubercules crus. La technique de traitement du manioc dans la région était inférieure ou égale à trois jours. Or, avec cette méthode, le manioc contient toujours des concentrations élevées d'acide cyanhydrique toxique pour l'organisme. De plus, les variétés amères du manioc étaient préférées du fait de leur bon rendement. Cette variété sert également de pesticide naturel. Cet état de fait renforce la proposition de cause toxiconutritionnelle, liée à l'exposition du cyanure dans le manioc (Hovette et al., 1992; Howlett et al., 1992). La haute exposition au cyanure a été vérifiée comme cause dans toutes les aires où le konzo a été signalé (Padmaja, 1989; Diasolua-Ngudi et al., 2002). Une étiologie rétrovirale du konzo fut suspectée dans certaines études (Banea et al., 1992; Tylleskar et al., 1993), mais les patients enquêtés étaient tous séronégatifs (Tylleskar et al., 1995). Par ailleurs, aucune étude épidémiologique ou clinique n'a affirmé l'implication d'un agent infectieux dans le konzo.

L'évaluation de l'état nutritionnel des sujets était basée uniquement sur leur apparence physique, car des critères d'évaluation anthropométriques précis n'ont pas été appliqués. Nous avons noté, dans 21 % des cas, un état nutritionnel médiocre, confortant le fait que les malades atteints du konzo vivent dans un état de malnutrition avec une alimentation pauvre en protéines (Banea-Mayambu et al., 1997; Enersto et al., 2002; Tylleskar et al., 1994). La toxicité du manioc semble le facteur prédominant dans notre étude. Il a été démontré que le cyanate est le facteur étiologique probable, car sa transformation en cyanure sous l'action de la linamarine entraîne une attaque aiguë de paraparésie spastique et une évolution lente de myéloneuropathie (Sreeja et al., 2003).

5. Conclusion

Cette étude nous a permis de souligner la probable réémergence du konzo dans la région Sud-Ouest de la RCA. La saison sèche est la période propice à la maladie. L'exposition au cyanure alimentaire nous paraît être le facteur étiologique probable. Un accent particulier doit être mis sur la prévention

au sein de toutes les populations à risque. Elle devra être basée sur la valorisation des techniques traditionnelles de rouissage du manioc qui ont fait leur preuve. La vulgarisation des variétés de manioc moins toxiques pourrait également participer à enrayer cette maladie.

R É F É R E N C E S

- Banea B, Bikangi N, Nahimana G, et al. Haute prévalence de konzo associée à une crise agroalimentaire dans la région de Bandundu au Zaïre. *Ann Soc Belg Med Trop* 1992;72:295–309.
- Banea-Mayambu JP, Tylleskar T, Gitebo N, Matadi N, Grebe M, Rosling H. Geographical and seasonal association between linamarin and cyanide exposure from cassava and the upper motor neurone disease konzo in former Zaïre. *Trop Med Int Health* 1997;2:1143–51.
- Bonmarin I, Nunga M, Perea WA. Konzo outbreak in the south-west of the Democratic Republic of Congo, 1996. *J Trop Pediatr* 2002;48:234–8.
- Cliff J, Nicala D, Sante F, et al. Konzo associated with war in Mozambique. *Trop Med Int Health* 1997;2:1068–74.
- Diasolua-Ngudi D, Kuo YH, Lambien F. Food safety and amino acid balance in processed cassava “Cossettes”. *J Agric Food Chem* 2002;50:3042–9.
- Dumas M, Giordano C, Ndiaye IP. African tropical myeloneuropathies. In: Chopra JS, et al., editors. *Advances in neurology*. New York: Elsevier science publishers; 1990 p. 343–52.
- Enersto M, Cardoso AP, Nicala D, et al. Persistent konzo and cyanogen toxicity from cassava in northern Mozambique. *Acta Trop* 2002;82:357–62.
- Fonds des Nations unies pour l'alimentation. *Racines, tubercules plantains et bananes dans la nutrition humaine*. Série FAO: Alimentation et nutrition, 1997, p. 248.
- Hovette P, Molinier S, Debonne JM, Delmarre B, Touze JE, Laroche R. Le manioc et sa pathologie. *Med Afr Noire* 1992;39:204–6.
- Howlett WP, Brubaker G, Mlingi N, Rosling H. A geographical cluster of konzo in Tanzania. *J Trop Geogr Neurol* 1992;2:102–8.
- Lucasse C. La « Kitondji », synonyme de « konzo », une paralysie spastique. *Ann Soc Belg Med Trop* 1952;33:393–401.
- Ministry of Health of Mozambique. Mantakassa: an epidemic of spastic paraparesis associated with chronic cyanic cyanide intoxication in cassava staple area of Mozambique 2. Nutritional factors and hydrocyanic acid content of cassava products. *Bull World Health Organ* 1984;62:485–92.
- Padmaja G. Evaluation of techniques to reduce assayable tannin and cyanide in cassava leaves. *J Agric Food Chem* 1989;37:712–6.
- Preux PM, Dumas M, Vallat JM. Neuropathies sous les tropiques. In: *Neuropathies périphériques, polyneuropathies et mononeuropathies multiples*. Éd. Doins,. *Traité de neurologie*. Paris. 2003; p. 402.
- Roman GC, Dumas M, Hugon J. Neuromyélopathies tropicales africaines : 61 cas étudiés en Côte d'Ivoire. *Rev Neurol (Paris)* 1988;144:578–85.
- Sreeja VG, Nagahara N, Li Q, Minami M. New aspects in pathogenesis of konzo: neural cell damage directly caused by linamarin contained in cassava (*Manihot esculenta* Crantz). *Br J Nutr* 2003;90:467–72.
- Teles FF. Chronic poisoning by hydrogen cyanide in cassava and its prevention in Africa and Latin America. *Food Nutr Bull* 2002;23:407–12.
- Tshala K, Nunga M, Pukuta S, et al. Coexistence hystérie collective, konzo et HTLV-I en République Démocratique du Congo. *Med Trop (Mars)* 1999;59:378–82.
- Tylleskar T, Banea M, Bikangi N, Cooke RD, Poulter NH, Rosling H. Cassava cyanogens and konzo, an upper motoneuron disease found in Africa. *Lancet* 1992;339:208–11.
- Tylleskar T, Banea M, Bikangai N, Nahimana G, Persson LA, Rosling H. Dietary determinants of a non-progressive spastic paraparesis (konzo): a case-referent study in a high incidence area of Zaire. *Int J Epidemiol* 1995;24:949–56.
- Tylleskar T, Howlett WP, Rwiza HT, et al. Konzo: a distinct disease entity selective upper motor neuron damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:638–43.
- Tylleskar T, Legue FD, Peterson S, Kpizingui E, Stecker P. Konzo in the Central African Republic. *Neurology* 1994;44:959–61.
- World Health Organization. *Neurological disorders public health challenges*. WHO library cataloguing-in publication data, 2006;118–120.