

Konzo : Perception communautaire, Handicaps et Hypothèses étiopathogéniques

Bumoko G.M.^{1*}; Okitundu L. D.¹; Sombo M.T.¹; Mumba D.^{1,2}, Boivin M.J.³; Banea J.P.⁴; Tshala-Katumbay D.D.^{1,5}

Specially dedicated to Professor Muyembe Tamfum on the occasion of his 75th birthday / Dédié spécialement au 75ème anniversaire du Professeur Muyembe Tamfum

Paper History

Received:
May 24, 2017
Revised:
May 31, 2017
Accepted:
June 13, 2017
Published:
December 23, 2017

Keywords:

Konzo, cyanide intoxication, micronutrient deficiencies, oxidative stress

ABSTRACT

Konzo: community perception, handicap and putative etiologic hypothesis

Konzo is an upper neuron disease reported in rural African populations exposed to cyanide from eating poorly detoxified bitter cassava. The average prevalence of this disease is around 1% of the exposed population, but it can reach 4 to 7% in certain countries, particularly in the Democratic Republic of Congo (DRC). The disease is attributed to food cyanide intoxication but not recognized as such by affected populations, particularly those in the DRC. The motor and cognitive disabilities due to this pathology, which affects children and women, especially women after childbirth, have a very high social cost. Treatment and prevention of this disease still require knowledge of its pathogenesis. Several studies did not fully explain the pathogenic of konzo, but suggested that complementary investigation regarding cyanide neurotoxicity, micronutrient deficiencies and oxidative stress could provide innovative perspectives of understanding the physiopathology and clinical features of chronic cyanide intoxication and konzo. The translation of current knowledge on neurotoxicity and nutritional origin of konzo in health policy remains a challenge for the DRC.

¹Département de Neurologie, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, B.P. 834 Kinshasa XI, R.D. Congo

²Département de Microbiologie, Faculté de Médecine, Université de Kinshasa, B.P. 834 Kinshasa XI, R.D. Congo

³Department of Psychiatry and Neurology & Ophthalmology, Michigan State University, East Lansing, MI 48824, Michigan State University, USA

⁴Ecole de Santé Publique, Université de Kinshasa, B.P. 11850 Kinshasa XI, R.D. Congo

⁵Oregon Health & Science University, Department of Neurology, 3181 SW Sam Jackson Park Road, L226, Portland, Oregon 97239-3098, USA

* To whom correspondence should be addressed: Bumoko M.G., gbumoko@gmail.com

INTRODUCTION

Le konzo est une paralysie spastique des membres inférieurs et / ou des membres supérieurs d'origine toxico-nutritionnelle associée à un régime alimentaire monotone à base des produits du manioc cyanogène mal détoxifié qui affecte les populations pauvres d'Afrique subsaharienne vivant en milieu rural [NZWALO and CLIFF, 2011]. Il a été scientifiquement décrit par Trolli [1938] pour la première fois à partir de l'épidémie qui avait sévi dans le District de Kwango de l'ancienne Province de Bandundu, situé au sud-ouest de la République Démocratique du Congo (RDC). Cependant les épidémies les plus anciennes rapportées remontaient aux années 1928-29 à Feshi sous le nom de konzo et à Kahemba sous le nom de kitondji [LUCASSE, 1952]. Plusieurs foyers de konzo ont été déclarés dans d'autres provinces de la RDC dès les années 1990, notamment dans les deux Kasai [MISHIKA, 2015] et le Sud Kivu [CHABWINE et al., 2011]. Des cas de konzo ont été également rapportés chez des populations d'autres pays subsahariens dépendant du régime alimentaire à base des produits du manioc cyanogène et carencé en protéines. Il s'agit notamment de la Tanzanie [HOWLETT et al., 1990], du Mozambique [MANTAKASSA, 1984], de la République Centre Africaine [MBELESSO et al., 2009], du Cameroun [CIGLENEKI et al., 2011], de la République d'Angola, de l'Ouganda, et récemment de la Zambie [BRICE, 2016] (Figure 1).

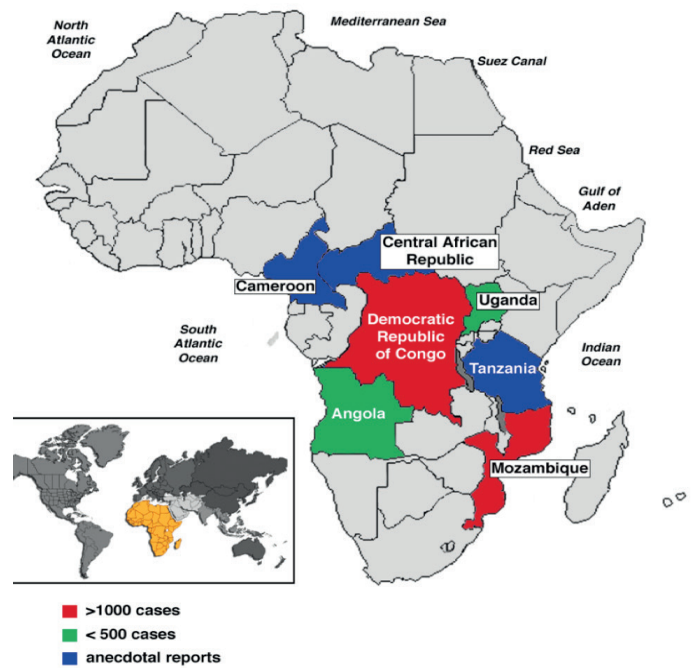


Figure 1 | Pays d'Afrique Subsaharienne affectés par le konzo

La prévalence moyenne du konzo selon l'OMS [2015] est de 1% et

correspond à celle observée en République Démocratique du Congo (RDC) dans l'actuelle Province de Kwango [OMS, 2015; ACF, 2015]. Il est à noter que cette prévalence est variable selon les régions, elle atteint même 7% dans les villages les plus affectés [ACF, 2015]. La fréquence des atteintes sub-cliniques en zone endémique ou en période post-épidémique chez les enfants en âge scolaire dépasse 10% [ACF, 2015].

En 1996 l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) décrivait le konzo en consacrant l'absence des troubles cognitifs et le considérait comme un syndrome moteur pur caractérisé par :

- une paraparésie d'emblée symétrique, d'installation brutale, irréversible et non progressive ;
- une exagération des reflexes ostéotendineux rotuliens et achilléens et une absence des signes d'une autre affection de la moelle.

Trois degrés de sévérité de la maladie sont décrites :

- Stade I ou konzo léger, dans lequel le sujet est capable de marcher sans support ;
- Stade II ou konzo modéré, dans lequel le sujet se sert d'un ou deux bâtons pour marcher ;
- Stade III ou konzo sévère dans lequel le malade est incapable de marcher [OMS, 2015].

Cependant d'autres signes ont été observés notamment, les troubles de la locution et les troubles visuels [MWANZA et al. 2003] et récemment les troubles affectivo-comportementaux et cognitifs ont été identifiés chez les enfants affectés par le konzo sans que leur pathogénie ne soit élucidée [BOIVIN et al. 2013].

L'ampleur et la gravité de ce problème de santé et de développement associé à la consommation d'un aliment qui répond aux besoins de près d'un milliard de la population du monde contraste avec l'absence d'une stratégie fiable pouvant permettre le contrôle et la prévention de la maladie. L'absence de moyens de contrôle du konzo est entre autres liée au manque de connaissance suffisante des mécanismes pathogéniques le sous-tendant et qui est à l'origine de sa persistance. La problématique de la récurrence des épidémies de konzo ainsi que de la pérennisation du konzo en RDC, particulièrement à Kahemba, une des contrées la plus affectée, reste d'actualité et mérite d'être étudiée.

Des avancées significatives dans la recherche des marqueurs biologiques et des mécanismes étiopathogéniques sous-tendant le konzo ainsi que les troubles qui lui sont associés méritent d'être reconnues [KASSA et al. 2011 ; ADAMOLEKUN, 2011]. Les études antérieures ont en effet eu le mérite d'associer la survenue du konzo à l'intoxication cyanhydrique et d'émettre et de tester de nombreuses hypothèses étiopathogéniques en lien avec cette intoxication cependant sans conclusion satisfaisante [KASSA et al. 2011]. Ainsi le traitement et la prévention de cette maladie nécessitent encore des connaissances sur sa pathogénie.

Néanmoins les recherches actuelles relatives à la neurotoxicité du cyanate, aux déficiences en oligo-éléments et au stress oxydatif ouvrent des perspectives innovatrices pour comprendre la physiopathologie et la clinique de l'intoxication cyanhydrique chronique d'origine diététique non létale et du konzo.

Dans les lignes qui suivent nous discutons les représentations sociales de cette maladie, les différentes hypothèses pathogéniques avancées en lien avec le métabolisme du cyanure et de ses dérivés ainsi que les hypothèses qui ont sous-tendu les récentes études dans la perspective de la recherche des données pour le diagnostic précoce, la prévention voire le traitement de la maladie.

PERCEPTION COMMUNAUTAIRE

Bien qu'épidémiologiquement le konzo soit attribué à l'origine toxico-nutritionnelle, les populations qui en sont victimes notamment celles de Kahemba l'associent à la sorcellerie [ACF,

2015]. La dénomination de la maladie en termes de konzo dérive de ces croyances superstitieuses, le mot konzo signifiant en yaka, une langue locale, un fétiche utilisé pour paralyser les pattes postérieures d'un animal tombé dans un trou piège et qui l'empêche de sauter hors du trou. La personne qui volait cet animal courait le risque d'attraper lui aussi une paralysie des membres inférieurs. Ainsi traditionnellement la personne atteinte de konzo était considérée comme expiant les conséquences d'un vol commis par elle-même ou par un proche parent [ACF, 2015]. Cette causalité socioculturelle locale du konzo expliquerait entre autres la résistance des populations autochtones de Kahemba à l'action de la sensibilisation sur l'origine toxico-nutritionnelle de la maladie [ACF, 2015]. L'inexistence de protocole de prise en charge du konzo dans le système de santé primaire conduit ces populations, notamment celles de Kahemba à recourir à toutes sortes de plantes ainsi qu'à des mesures diététiques pour prendre en charge les patients [ANDJAFONO et al. 2014]. Elles croient en effet à la réversibilité de déficiences dues au konzo, considérant les résultats obtenus en utilisant ces plantes pour la réduction des déficits physiques et pour la préparation des potions buvables. Paradoxalement à cette pratique, certains praticiens traditionnels imposent des interdits concernant des aliments tels les œufs, les sauterelles et les champignons pourtant riches en protéines et/ou dotés de pouvoir antioxydant [ANDJAFONO et al. 2014 ; KAPEPULA et al. 2017], dont ils ont besoin pour faire face aux effets de l'intoxication cyanhydrique. Ces croyances mises ensemble avec les pratiques traditionnelles aberrantes des soins participent à l'aggravation de l'impact social de cette maladie sur la population en termes de handicaps physiques et cognitifs et de pauvreté.

Etant une forme sociale des troubles cognitifs, ces croyances superstitieuses empêchent les populations de Kahemba d'opérer des changements dans ses modes de vie concernant la détoxification du manioc amer et constitue un facteur biopsychosocial et culturel de risque de la pérennisation du konzo dans cette région au travers des générations [ANDJAFONO et al. 2014 ; BUMOKO, 2016].

HANDICAPS

Le konzo en tant que maladie neuro-toxico-nutritionnelle associée à la pauvreté et se manifestant par les troubles moteurs, cognitifs et comportementaux constitue un problème de santé publique aux multiples handicaps limitant les possibilités d'épanouissement des personnes affectées. En effet en plus des troubles moteurs bien connus et entrant dans la définition du konzo actuellement admis par l'OMS [ACF, 2015], les études récentes ont démontré l'existence et l'ampleur des troubles cognitifs chez les enfants en âge scolaire [BOIVIN et al. 2013]. Ces troubles ont été observés dans notre récente étude avec des différences significatives entre les enfants konzo et non konzo en défaveur des premiers notamment, dans les domaines de capacités d'analyse visuo-spatiale, de la planification et du fonctionnement cognitif global, rendant compte des effets neuro-développementaux négatifs de l'intoxication cyanhydrique chronique sur la cognition [BOIVIN et al. 2013]. Cela est d'autant vrai que tant pour les enfants konzo que les enfants non-konzo, les performances cognitives étaient inférieures à celles des enfants de la même province non exposés à l'intoxication cyanhydrique [BOIVIN et al. 2013].

En plus cette dernière détermine même chez les sujets asymptomatiques des déficits cognitifs qui s'aggravent avec le temps et cela de façon plus marquée chez le garçon [BUMOKO et al. 2016]. Le konzo en privant des communautés affectées des actrices de développement mieux de survie que constituent les jeunes femmes touchées et de sa relève à travers les enfants affectés, constitue un véritable handicap au développement.

HYPOTHÈSES ÉTIOPATHOGÉNIQUES

Le rôle du cyanure et de ses dérivés métaboliques dans la pathogénie du konzo est illustré dans la **Figure 2**.

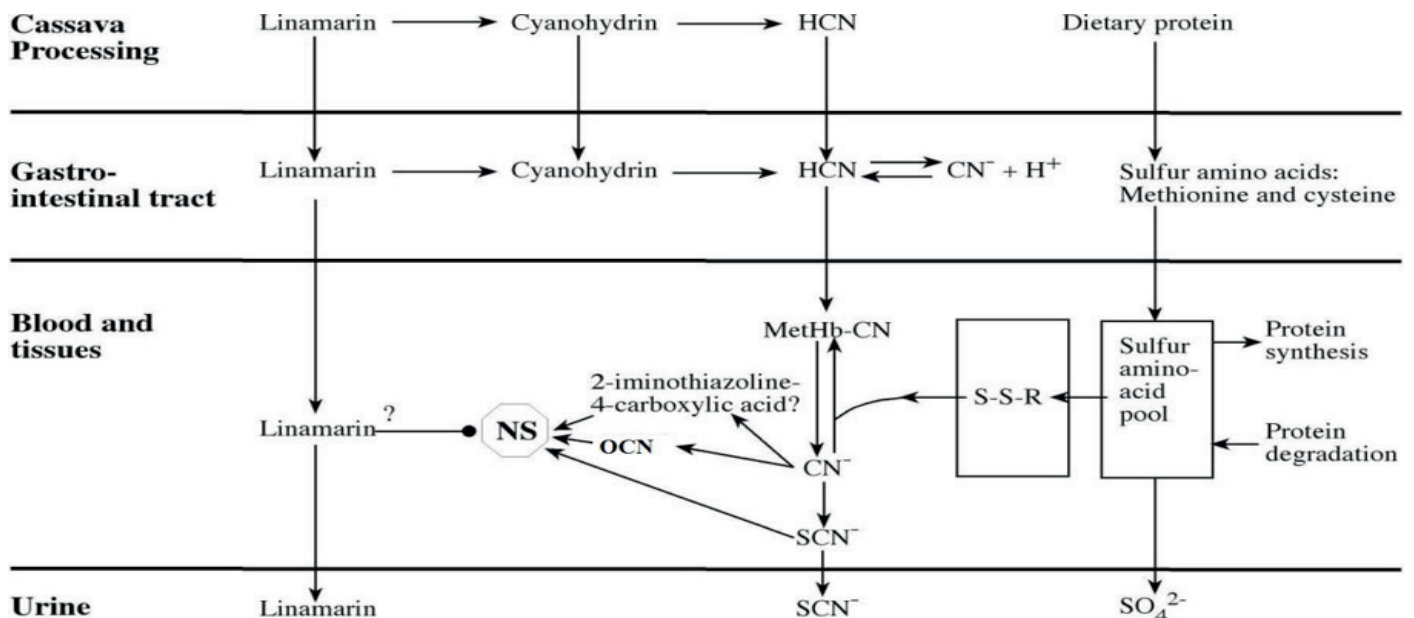


Figure 2 | La transformation des substances cyanogéniques [TSHALA, 2011]

Rôle du cyanure dans le Konzo

Le rôle du cyanure dans la survenue du konzo a déjà été établi dans les études antérieures [ADAMOLEKUN, 2011 ; DIASOLUA et al. 2011] qui ont en effet mis en évidence une élévation des taux urinaires et sériques de thiocyanate (SCN), un dérivé de la dégradation du cyanure, chez les sujets affectés par le konzo, signant une intoxication cyanhydrique d'origine diététique. Cependant le SCN urinaire n'est pas un marqueur spécifique de la maladie konzo [ADAMOLEKUN, 2011]. En effet, des taux urinaires élevés en SCN ont été observés aussi bien chez les malades que chez les personnes non atteintes, cela suggérant l'existence d'une vulnérabilité individuelle à la maladie [ADAMOLEKUN, 2011]. En outre la paraparésie spastique, signe clinique de base du konzo n'est pas reconnue l'expression immédiate de la toxicité cyanhydrique. Les signes mineurs de l'intoxication aiguë sont faits des céphalées, confusion mentale et faiblesse musculaire et les signes majeurs consistent en des troubles de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma. En cas de survie, les victimes peuvent présenter les troubles de type parkinsonien et cérébelleux [ACF, 2015]. Quant à l'intoxication cyanhydrique chronique les manifestations neurologiques sont variables comprenant la neuropathie ataxique tropicale (TAN) et la paraparésie spastique dénommée konzo, auxquelles sont associés les troubles sensoriels. Et actuellement les troubles cognitifs associés au konzo sont décrits [BOIVIN et al. 2013]. Mais la question de la vulnérabilité des personnes atteintes par l'intoxication cyanhydrique reste encore non élucidée.

Rôle du cyanate

Le cyanate est produit en excès dans les conditions d'apport insuffisant en acides aminés soufrés (AAS) secondaire à la malnutrition qui caractérise le konzo [CLIFF et al. 1985]. Cependant dans un modèle animal où les rats déficients en AAS ont été exposés au cyanure de potassium, aucune anomalie neuropathologique propre au konzo n'a été observée contrairement à ce qui est connu [ANDJAFONO et al. 2014], Kimani et al. [2013] a noté une dégénérescence centrale et périphérique chez les souris exposées au cyanate mais cela doit être démontré dans le konzo.

Rôle de la linamarine

La linamarine a été longtemps incriminée dans la survenue du konzo de par ses propriétés neurotoxiques [MWANZA et al. 2003]. En effet, en raison de sa structure proche du glucose, la linamarine peut être transférée dans le compartiment cérébral

par des transporteurs de glucose et être à l'origine de dommages neuronaux [MWANZA et al. 2003]. Malheureusement, il n'existe aucune évidence que la neurodégénérescence occasionnée par la linamarine soit à l'origine des déficits moteurs ou cognitifs du konzo.

Hypothèse d'Acétone cyanhydrique

Le rôle de l'acétone cyanhydrique a été récemment évoqué comme hypothèse étiologique dans la survenue du konzo [MWANZA et al. 2003]. L'acétone cyanhydrique est un nitrile dérivé de la linamarine qui est rapidement dégradé en cyanure et en acétone dans les conditions normales. En condition d'intoxication cyanhydrique et de malnutrition chronique qui prévalent dans le konzo, son élimination peut être retardée et il pourrait ainsi induire des effets neurotoxiques. Cependant dans un modèle animal, des rats expressément intoxiqués à l'acétone cyanhydrique et nourris au manioc cyanogène ont présenté des signes d'intoxication aiguë sans déficits moteurs permanents caractéristiques du konzo [SOLER-MARTIN et al. 2010].

Rôle des nitriles

L'effet neurotoxique des nitriles présents dans les racines et les feuilles de manioc ou générés par la cuisson de ces derniers ou au sein de l'organisme humain ont été retenus comme possibles candidats étiologiques du konzo [MWANZA et al., 2003]. Cependant aucune preuve n'a été apportée quant à la responsabilité de ces effets vis-à-vis des troubles observés dans le konzo.

Rôle de déficiences en acides aminés soufrés (AAS)

Les AAS sont en effet des cofacteurs requis dans la réaction de dégradation enzymatique de l'acide cyanhydrique conduisant à la formation du thiocyanate, un dérivé moins toxique et la principale forme d'élimination de ce premier par la voie urinaire dans le konzo [TOR-AGBIDYE et al., 2015].

La malnutrition qui caractérise le konzo affecterait probablement l'apport en acides aminés essentiels notamment, la méthionine et la cystéine, donneurs des radicaux soufrés nécessaires à la dégradation enzymatique du cyanure [TOR-AGBIDYE et al., 2015]. Ces deux molécules apparaissent comme des facteurs limitant de cette réaction et leur déficience conduit à la production du cyanate, un dérivé plus toxique et très délétère pour les cellules neuronales [TOR-AGBIDYE et al., 2015]. Cependant aucun effet bénéfique n'a été apporté par la supplémentation en AAS chez les souris déficientes en AAS et exposées à une intoxication au cyanate [MPEMPE et al. 1998].

Autres hypothèses

Plusieurs autres candidats étiologiques ont été présentés comme responsables des troubles observés dans le konzo notamment, les déficiences en vitamines B12, B6 et B1. Mais les lésions occasionnées par leur carence tels les troubles cutané-muqueux ne sont pas retrouvées chez les sujets atteints de konzo [ADAMOLEKUN et al., 2011].

Toutes ces hypothèses sont non contributives et les toxiques candidats étiologiques notamment le SCN, OCN sont des marqueurs d'exposition à l'intoxication cyanhydrique chronique non létale. Ils permettent de mettre en évidence l'exposition de l'organisme à l'intoxication cyanhydrique sans toute fois informer de la réponse de celui-ci à leur action. De cette interaction toxique-cellule neuronale résulterait un changement biologique et/ou biochimique, qui constitue une étape dans le processus pathologique menant à la maladie.

Les conditions de survenue de konzo à savoir la pauvreté associée à la malnutrition chronique en condition d'insécurité alimentaire exposent les ménages de Kahemba à l'intoxication cyanhydrique [NZWALO and CLIFF, 2011]. Toutes ces conditions conduisent à l'état de stress chronique cumulatif et multifactoriel pouvant se traduire au plan biomoléculaire par un stress oxydatif. En condition d'intoxication cyanhydrique prévalant dans le konzo, le stress oxydatif résulterait principalement de la toxicité mitochondriale directe du cyanure et de la toxicité des produits de sa toxodynamie au niveau de la cellule neuronale ainsi que des déficiences en oligo-éléments à l'origine probablement des troubles neurocognitifs.

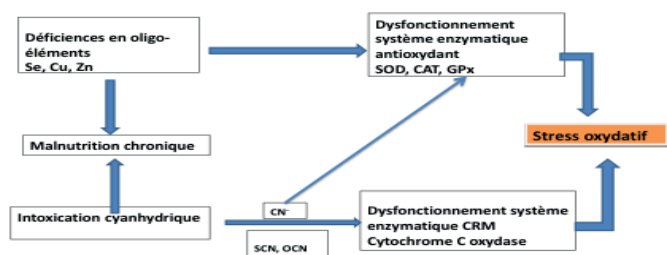


Figure 3 | Intoxication cyanhydrique d'origine diététique, pathogénie du konzo impliquant la déficience en oligo-éléments et le stress oxydatif [BUMOKO et al., 2015]

HYPOTHÈSES ACTUELLES

La **Figure 3** résume les hypothèses étiopathogéniques ayant sous-tendu nos travaux en lien avec l'intoxication cyanhydrique, les déficiences en oligo-éléments et stress oxydatif (**Figure 3**):

Rôle de la dysfonction thyroïdienne

L'origine des troubles cognitifs dans le konzo est multifactorielle, en effet, en dehors des conséquences cognitives bien connues de la malnutrition [GEORGIEFF and RAO, 2001], une des hypothèses pathogéniques de ces troubles implique le thiocyanate, produit de détoxification enzymatique du cyanure, qui peut interférer négativement avec la capture de l'iode par la glande thyroïde [ERDOGAN, 2003].

De cette interférence peut découler une perturbation du métabolisme thyroïdien pouvant conduire à une hypothyroïdie, condition pathologique reconnue génératrice des troubles cognitifs [HOGERVORST et al. 2008]. Ainsi les troubles cognitifs du konzo seraient entre autres liés à l'hypothyroïdie cyano-induite. Cependant la responsabilité du dysfonctionnement thyroïdien en termes d'hypothyroïdie dans la genèse des troubles cognitifs observés dans le konzo n'a pas été établie dans une étude récente

[BUMOKO et al.].

Les troubles moteurs et cognitifs du konzo paraissent en effet résulter de l'interaction entre les dérivés toxiques du manioc et les cellules neuronales du système nerveux central, probablement par la voie des réactions biochimiques relatives au stress oxydatif, phénomène récemment mis en évidence dans le konzo [BUMOKO et al. 2014] et en cours d'investigation. Les troubles neuropsychologiques associés au konzo, à l'instar d'autres maladies neurodégénératives seraient sous-tendus par le stress oxydatif [BARHAM et al. 2004]. L'hypothèse toxic-nutritionnelle actuelle est basée sur les propriétés neurotoxiques et pro-oxydantes du cyanate et/ou du thiocyanate, principaux produits de la dégradation du cyanure in vitro en condition de déficiences en oligo-éléments. Ces dérivés ont en effet une affinité vis-à-vis des métaux de transition, cofacteurs de nombreuses enzymes, notamment celles impliquées dans la chaîne respiratoire mitochondriale [COOPER et al. 2008]. Ces toxiques peuvent interférer avec le métabolisme énergétique en complexant la cytochrome-c oxydase entraînant ainsi son dysfonctionnement à l'origine d'un stress oxydatif par la voie de production des radicaux libres et/ou d'espèces réactives de l'oxygène en excès [COOPER et al. 2008], en conditions d'intoxication cyanhydrique telle observée dans le Konzo. En outre ces toxiques peuvent inhiber l'action des enzymes du système antioxydant, notamment la dismutase peroxyde [OPSANUS TAU MORRIS and ALBRIGHT, 1981].

Les déficiences d'oligo-éléments liées à la malnutrition chronique caractérisant le konzo, quant à elles peuvent déterminer un dysfonctionnement du système enzymatique antioxydant majorant ainsi le stress oxydatif. Le stress oxydatif, pourtant mécanisme biochimique sous-tendant de multiples pathologies neurodégénératives qui associent à la fois les troubles moteurs et cognitifs à l'instar du konzo [BARHAM et al., 2004] n'a fait l'objet d'investigation dans cette maladie que dans les récentes études [BUMOKO et al., 2014] et est loin de tout expliquer de la pathogénie du konzo. Nous discutons dans les lignes suivantes le rôle du stress oxydatif et des déficiences en oligo-éléments essentiels.

Rôle du stress oxydatif

La toxicité du manioc tient en effet à sa forte teneur en linamanine, principal glucoside cyanogénique dont la dégradation dans les racines du manioc et dans le tractus digestif conduit à la formation du cyanure [BANEY-MAYAMBU et al., 1997]. Ce dernier est très toxique et doté d'une certaine liposolubilité favorable au franchissement des barrières de l'organisme et d'une forte affinité aux métalloprotéines [CHENG-MEI et al., 1974]. Son affinité pour ces dernières lui permet de se fixer entre autres au cytochrome C oxydase, métallo-enzyme à fer et cuivre du complexe IV de la chaîne respiratoire mitochondriale (CRM) qu'il inhibe [COOPER and BROWN, 2008]. Cette inhibition s'accompagne d'une baisse de la production d'adénosine triphosphate (ATP) et d'une déviation du métabolisme vers le catabolisme anaérobie avec une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) à l'origine du stress oxydatif [LENAZ, 2001]. En effet le taux sérique moyen d'isoprostanes notamment l'isoprostane-VI F2, marqueur établi du stress oxydatif in vivo et de l'apoptose [BUMOKO et al., 2014] des enfants konzo a été trouvé plus élevé que celui des enfants non atteints dans une récente étude [BUMOKO et al., 2014], signant un certain degré de stress plus important chez les premiers. L'existence du stress oxydatif dans le konzo suggère que la neurodégénérescence dans le konzo serait à l'origine des troubles neuropsychologiques.

Ce taux élevé d'isoprostane-VI F2 était en effet associé aux faibles scores à l'échelle cognitive de Kaufman Assessment Battery for Children (KABC-II) indiquant un lien entre les faibles performances cognitives et le stress oxydatif dans le konzo [BUMOKO et al., 2014]. Cependant il n'a pas été établi un lien entre les taux sériques élevés en isoprostane et les faibles scores au test de la motricité de Bruiniks Osertsky Test of motor

proficiency (BOT-2) ; en effet le stress oxydatif ne sous-tend pas directement les troubles moteurs observés dans le konzo [BUMOKO et al., 2014].

Rôle des oligo-éléments

La malnutrition associée au konzo peut non seulement être à l'origine des déficiences en AAS soufrés mais également des déficiences en micro-éléments essentiels tels le fer, le cuivre, le zinc et le sélénium. Ces éléments aussi appelés métaux de transition constituent le pôle réactionnel de nombreuses métallo-enzymes jouant un rôle essentiel dans le système antioxydant enzymatique (catalase, glutathion et super oxyde dismutase) de même dans le système enzymatique de la chaîne respiratoire mitochondriale. Leur déficience en condition de malnutrition associée au konzo pourrait s'accompagner de dysfonctionnement du système enzymatique antioxydant à l'origine d'un stress oxydatif. En effet le cyanure exerce une action inhibitrice sur la Superoxyde dismutase (SOD, dont la cuivre/zinc-superoxyde dismutase (Cu/ZnSOD), la catalase (CAT), métallo-enzyme à fer et le glutathion peroxydase (GsPx), métallo-enzyme à sélénium [OPSANUS TAU MORRIS and ALBRIGHT, 1981]. La Cu / Zn SOD convertit les anions superoxydes en H₂O₂, qui est alors transformé en eau par la glutathion peroxydase ou la catalase [OPSANUS TAU MORRIS and ALBRIGHT, 1981]. Le cyanure en inhibant la CAT et le GsPx, provoque l'accumulation de peroxyde d'hydrogène relativement stable qui peut, en présence de cations métalliques, via la réaction de Fenton générer le radical hydroxyle (OH) très réactive, à l'origine d'un stress oxydatif [OPSANUS TAU MORRIS and ALBRIGHT, 1981].

Des taux sériques d'oligo-éléments des enfants atteints de konzo ont été trouvés inférieurs à ceux des enfants non atteints dans une récente étude [BUMOKO et al., 2015] et cette déficience concernait principalement le sélénium, cofacteur du glutathion peroxydase, principale enzyme de la première ligne du système antioxydant enzymatique [BUMOKO et al. 2015]. Le sélénium était le seul oligo-élément dont le taux sérique bas était associé à un taux élevé d'isoprostane-VI F₂ [BUMOKO et al., 2015], suggérant le rôle que jouerait cet oligo-élément ainsi que les sélénoprotéines dans la pathogénie du konzo. En outre un lien a été établi entre le taux sérique bas de Se et les faibles performances motrices des enfants konzo, surtout ceux au stade sévère de la maladie [BUMOKO et al., 2015] suggérant le rôle de Se dans la survenue des troubles moteurs du konzo.

Remise en surface de l'hypothèse du cyanate

L'hypothèse actuelle pour élucider les troubles moteurs, sensitifs, affectivo-comportementaux ou cognitifs associés au konzo peut être expliquée par la neurotoxicité du cyanate. Le cyanate a en effet été reconnu depuis longtemps capable de provoquer des lésions neuropathologiques [BANEA-MAYAMBU et al., 1997]. Sa neurotoxicité avait déjà été mise en évidence dans les études expérimentales chez les singes et rats qui ont présenté des troubles moteurs et sensitifs liés à des lésions de démyélinisation du faisceau pyramidal secondaire à la carbamylation des protéines par le cyanate [BUMOKO et al., 2015]. Le SOD, une des principales enzymes du système antioxydant est la cible de cette carbamylation par le cyanate [DINA et al.,].

Le cyanate est également reconnu responsable de la dégénérescence chez l'animal et chez l'homme en condition de déficience en AAS [OHNISHI et al., 1975] telle observée dans le konzo. En outre le cyanate de sodium, jadis utilisé dans le traitement de la drépanocytose a dû provoquer une axonopathie périphérique chez les patients drépanocytaires [OHNISHI et al., 1975]. Les données expérimentales et cliniques sur la toxicité du cyanate nécessitent des recherches approfondies pour tester l'hypothèse de la neurotoxicité de ce dernier dans le konzo et pour expliquer la pathogénie des troubles moteurs, sensitifs et cognitifs chez des sujets exposés à l'intoxication cyanhydrique.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La physiopathogénie du konzo au stade actuel de nos connaissances sur cette pathologie reste encore incomplètement élucidée et nécessite d'études fondamentales approfondies. Néanmoins l'ensemble des résultats de nos travaux sur les déficiences en oligo-éléments, le stress oxydatif et la carbamylation des protéines en lien avec l'intoxication cyanhydrique d'origine diététique conduit à de nombreuses perspectives visant :

- La lutte contre le konzo par l'éducation et la sensibilisation de la population sur la toxicité du manioc et la nécessité de son traitement adéquat avant la consommation et la lutte contre l'intoxication cyanhydrique par des mesures anti-oxydantes (aliments au pouvoir antioxydant et les vitamines) ;
- La recherche sur le rôle du thiocyanate et du cyanate dans la physiopathogénie du konzo avec troubles moteurs et cognitifs ;
- La recherche sur les déterminants biologiques génétiques, épigénétiques et biochimiques du stress oxydatif ainsi que le rôle des sélénoprotéines dans le konzo ;
- La recherche sur la caractérisation clinique et biologique et l'évolution des stades du konzo ;
- le développement des techniques de dosage de différents bio-marqueurs.

RÉSUMÉ

Le konzo est une maladie neurologique toxico-nutritionnelle affectant les populations pauvres d'Afrique Subsaharienne vivant en milieu rural dépendant d'un régime alimentaire monotone à base des produits du manioc amer mal détoxifié. D'après l'OMS la prévalence moyenne de cette maladie est de 1% de la population exposée mais, elle peut atteindre 4 à 7% dans certaines contrées notamment en République Démocratique du Congo (RDC). La maladie est attribuée à l'intoxication cyanhydrique non reconnue en tant que telle par les populations affectées notamment celles de la RDC. Les handicaps moteur et cognitif dus à cette pathologie, qui affecte les femmes en âge de procréer et les enfants comportent un coût social très élevé. Le traitement et la prévention de cette maladie nécessitent encore des connaissances sur sa pathogénie. Plusieurs hypothèses étiopathogéniques ont été déjà testées expérimentalement sans conclusion satisfaisante. Néanmoins les recherches actuelles relatives à la neurotoxicité du cyanate, aux déficiences en oligo-éléments et au stress oxydatif ouvrent des perspectives innovatrices pour comprendre la physiopathologie et la clinique de l'intoxication cyanhydrique chronique d'origine diététique non létale et du konzo. La traduction des connaissances actuelles sur l'origine toxico-nutritionnelle et la pathogénie du konzo en politique sanitaire reste un défi pour la RDC.

Mots-clés : konzo, intoxication cyanhydrique, déficiences en oligo-éléments, stress oxydatif

REFERENCES ET NOTES

- ACF INTERNATIONAL [2015]. Étude préliminaire du projet Amélioration de la diète et éradication de l'intoxication alimentaire appelée Konzo dans le Kwango. |[Http://rdc-humanitaire.net/index.php/documentation](http://rdc-humanitaire.net/index.php/documentation). Ref Type: Internet Communication, Mai 2010. Accéder le 10 Mai 2014)
- ADAMOLEKUN B. [2011] Neurological disorders associated with cassava diet: a review of putative etiological mechanisms. |*Metab Brain Dis.* | 26(1):79-85.
- ANDJAFONO E., OKITUNDU D., BUMOKO M.G., SOMBO M.T., AYANNE S., KAMBALE J.K., MASHUKANO N., KAYEMBE K.T., MUMBA N. D., BOIVIN M.J., MUYEMBE T. J.J., BANEA M.J.P., TSHALA-KATUMBAY D. [2014]. Persistence of konzo epidemics in Kahemba, Democratic Republic of Congo: phenomenological and socio-economic aspects. |*Pan Afr Med J.* | 18:213.

- BANEA M. J.-P., TYLLESKÄR T., NAHIMANA G., NUNGA M., GEBRE-MEDHIN M., ROSLING H.** [1997]. Geographical and seasonal association between linamarin and cyanide exposure from cassava and the upper motor neurone disease konzo in former Zaire. *Tropical. Medicine and International Health.* , 2(12): 1143-1151
- BARNHAM K.J., MASTERS C.L., BUSH A.I.** [2004] Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nat Rev Drug Discov*; 3(3):205-14
- BOIVIN M.J., OKITUNDU D., BUMOKO M.G., SOMBO M.T., MUMBA D., TYLLESKÄR T., PAGE C., MUYEMBE T. J.J., AND TSHALA-KATUMBAY D.** [2013]. Neuropsychological effects of konzo: a neuromotor disease associated with poorly processed cassava. *Pediatrics*; 131(4):e1231-e1239.
- BRICE POREAU** [2016]. Progressive and self-limiting neurodegenerative disorders in Africa: a new prominent field of research led by South Africa but without strong health policy. *Pan Afr Med J.* ;23:220.
- BUMOKO M. G.** [2016]. Stress oxydatif et troubles cognitifs chez l'enfant atteint de konzo. Thèse d'Agrégé de l'Enseignement Supérieur en Médecine, Université de Kinshasa.
- BUMOKO G.M., SADIKI N.H., RWATAMBUGA A., KAYEMBE K.P., OKITUNDU D.L., MUMBA NGOYI D., MUYEMBE J.J., BANEA J.P., BOIVIN M.J., TSHALA-KATUMBAY D.** [2015]. Lower serum levels of selenium, copper, and zinc are related to neuromotor impairments in children with konzo. *J Neurol Sci.* ; 349(1-2):149-53.
- BUMOKO G.M., KIKANDAU K.JJ, SOMBO T.M., OKITUNDU D.L., MWANZA J.C., BOIVIN M.J., MUMBA NGOYI D., MUYEMBE J.J., BANEA J.P., BOSS G.R., TSHALA-KATUMBAY D.** [2014]. Serum 8, 12-iso-iPF2a-VI isoprostane marker of oxidative damage and cognition deficits in children with konzo. *PLoS One.* ; 9(9):e107191.
- BUMOKO G.M., SOMBO M.T., OKITUNDU L.D., MUMBA D.N., KAZADI K.T., MUYEMBE TAMFUM J.J., LASAREV M.R., BOIVIN M.J., BANEA J.P., TSHALA-KATUMBAY D.** [2013] Determinants of cognitive performance in children relying on cyanogenic cassava as staple food cassava as staple food. *Metab Brain Dis* 29: 359–366.
- CIGLENECKI I., EYEMA R., KABANDA C., TAAFO F., MEKAOUI H., URBANIAK V.** [2011]. Konzo outbreak among refugees from Central African Republic in Eastern region, Cameroon . *Food Chem Toxicol* ;49(3):579-82.
- CHABWINE J.N., MASHEKA C., BALOLEBWAMI Z., MAHESHE B., BALEGAMIRE S., RUTEGA B., WA LOLA M. MUTENDELA K, B.ONNET MJ, .S.HANGALUME O, BALEGAMIRE JM, NEMERY B.** [2011]. Appearance of konzo in South-Kivu, a wartorn area in the Democratic Republic of Congo. *Food Chem Toxicol*; 49(3):644-9.
- CHENG-MEI S., PAPAYANNOPOULU, T., STAMATOYANNOPOULUS, G.** [1974].: Neuropathology of cyanate toxicity in rhesus monkeys. Preliminary report. *Pharmacology* 12, 166–176
- CLIFF J., LUNDQVIST P., MARTENSSON J., ROSLING H., SORBO B.** [1985] Association of high cyanide and low sulphur intake in cassava-induced spastic paraparesis . *Lancet* ;2(8466):1211-1985)
- COOPER CE, BROWN GC** [2008]. The inhibition of mitochondrial cytochrome oxidase by the gases carbon monoxide, nitric oxide, hydrogen cyanide and hydrogen sulfide: chemical mechanism and physiological significance. *J Bioenerg Biomembr* 40: 533–539.
- DANIEL OKITUNDU LUWA E-ANDJAFONO, GUY BUMOKO MAKILAMABE, MARIE-THÉRÈSE SOMBO SAFI AYANNE, JACKIN KAMBALE, KIKANDAU, NICOLE MASHUKANO, THÉODORE KAZADI KAYEMBE, DIEUDONNÉ MUMBA NGOYI, MICHAEL JOSEPH BOIVIN, JEAN-JACQUESTAMFUM-MUYEMBE, JEAN-PIERRE BANEA MAYAMBU, DÉsirÉ TSHALA-KATUMBAY** [2014]. Persistence of konzo epidemics in Kahemba, Democratic Republic of Congo: phenomenological and socio-economic aspects . *Pan Afr Med J*; 18:213
- DIASOLUA N.D., BANEA-MAYAMBU J.P., LAMBEIN F., KOLSTEREN P.** [2011]. Konzo and dietary pattern in cassava-consuming populations of Popokabaka, Democratic Republic of Congo. *Food Chem Toxicol* ;49(3):613-9.)
- COCCO, D., ROSSI, L., BARRA, D., BOSSA, F., ROTILIO, G.** [1982]. Carbamylation of Cu, Zn-superoxide dismutase by cyanate-Role of lysines in the enzyme action. *FEBS Letters*, 2(150), 303-306.
- ERDOGAN M.F.** [2003]. Thiocyanate overload and thyroid disease. *Biofactors* ;19(3-4):107-11.
- GEORGIEFF M.K., RAO R.** [2001]. The role of nutrition in cognitive development. In: Nelson CA, Luciana M, eds. *Handbook in developmental cognitive neuroscience*. Cambridge, MA: MIT Press, : 491–504.
- HOGERVORST E., HUPPERT F., MATTHEWS F.E., BRAYNE C.** [2008]. Thyroid function and cognitive decline in the MRC Cognitive Function and Ageing Study. *Psychoneuroendocrinology* ;33(7): 1013-22.
- HOWLETT W.P., BRUBAKER G.R., MLINGI N., ROSLING H.** [1990]. Konzo, an epidemic upper motor neuron disease studied in Tanzania 7. *Brain*; 113 (Pt 1): 223-35.
- KAPEPULA P.M., KABAMBA NGOMBE N., TSHISEKEDI TSHIBANGU P., TSUMBU C., FRANCK T., MOUITHYS-MICKALAD A., MUMBA D., TSHALA-KATUMBAY D., SERTEYN D., TITS M., ANGENOT L., KALENDA P.D., FRÉDÉRICH M.** [2017]. Comparison of metabolic profiles and bioactivities of the leaves of three edible Congolese Hibiscus species. *Nat Prod Res.* 21:1-8.
- KASSA, R. M., KASENSA, N. L., MONTERROSO, V. H., KAYTON, R. J., KLIMEK, J. E., DAVID, L. L., TSHALA-KATUMBAY, D.** [2011]. On the biomarkers and mechanisms of konzo, a distinct upper motor neuron disease associated with food (cassava) cyanogenic exposure. *Food and chemical toxicology*, 49(3), 571-578.
- KIMANI S., MONTERROSO V., LASAREV M., KIPRUTO S., BUKACHI F., MAITAI C. , DAVID L., TSHALA-KATUMBAY D.**[2013]. Carbamylation correlates of cyanate neuropathy and cyanide poisoning: relevance to the biomarkers of cassava cyanogenesis and motor system toxicity 6. *Springerplus* ; 2:647.
- LENAZ, G.**[2001]. The mitochondrial production of reactive oxygen species: Mechanisms and implications in human pathology. *IUBMB Life* 52, 159–164 .
- LUCASSE C. KITONDJI; A SPASTIC PARALYSIS.**[1952] . *Ann Soc Belg Med Trop (1920)* ; 32(4):391-400.
- MANTA KASSA** [1984]. An epidemic of spastic paraparesis associated with chronic cyanide intoxication in a cassava staple area of Mozambique. 1. Epidemiology and clinical and laboratory findings in patients. Ministry of Health, Mozambique . *Bull World Health Organ* ;62(3):477-84.
- MBELESSO P, YOGO M.L., YANGATIMBI E., PAUL-SENEKIAN V., NALI N.M., PREUX P.M.** [2009] Outbreak of konzo disease in health region No. 2 of the Central African Republic]. *Rev Neurol (Paris)* ;165(5):466-70.
- MISHIKA M.** [2003]. Paraparésie spastique tropicale épidémique au Kasaï Occidental. Cas du Territoire de Luiza. Kinshasa, Mémoire de spécialisation en Neuropsychiatrie, Université de Kinshasa, 2003. Non publié.
- MPÉMPÉ et al.** [1998]. Etude de la carence en micronutriments nutritifs chez les enfants d'âge préscolaire. *Public Health*, - ulb.ac.be
- MWANZA J.C., TSHALA-KATUMBAY D., KAYEMBE D.L., EEG-OLOFSSON K.E., TYLLESKÄR T.**[2003]. Neuro-ophthalmologic findings in konzo, an upper motor neuron disorder in Africa. *Eur J Ophthalmol* ;13(4):383-9.
- NZWALO H, CLIFF J.** [2011]. Konzo: from poverty, cassava, and cyanogen intake to toxico-nutritional neurological disease. *PLoS Negl Trop Dis* ;5 (6):e1051.)
- OHNISHI A., PETERSON C.M., DYCK P.J.** [1975]. Axonal degeneration in sodium cyanate-induced neuropathy. *Arch Neurol* ;32(8):530-4.
- OMS** [2015]. Konzo, a distinct type of upper motoneuron disease. *Weekly Epidemiological records* ;30(71):225-32. (7).
- MORRIS, S. M., ALBRIGHT, J. T.** [1981]. Superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in the swim bladder of the physoclistous fish,

Opsanus tau L. Cell and tissue research, 220(4), 739-752.

SOLER-MARTÍN C., RIERA J., SEOANE A., CUTILLAS B., AMBROSIO S., BOADAS-VAELLO P., LLORENS J. [2010]. The targets of acetone cyanohydrin neurotoxicity in the rat are not the ones expected in an animal model of konzo. *Neurotoxicol Teratol.* ;32(2):289-94.

TOR-AGBIDYE J., PALMER V.S., LASAREV M.R., CRAIG A.M., BLYTHE L.L., SABRI M.I., SPENCER P.S. [2015]. Cyanide metabolism in sulfur amino acid deficiency: Relevance to neurological disease in humans subsisting on cassava. *Toxicol Sci.* 33(7):1013-22.

TROLLI C. [1938]. Paraparésie spastique épidémique, "Konzo" des indigènes du Kwango. In: G. T, ed. *Résumé des observations réunies, au Kwango, au sujet de deux affections d'origine indéterminée.* Brussels: Fonds Reine Elisabeth, 1-36.



This work is in open access, licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in the credit line; if the material is not included under the Creative Commons license, users will need to obtain permission from the license holder to reproduce the material. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>