



HAL
open science

Evolution et synthèse des connaissances sur une pathologie neurologique énigmatique : le Nodding Syndrome

Salvatore Metanmo Ndziha

► **To cite this version:**

Salvatore Metanmo Ndziha. Evolution et synthèse des connaissances sur une pathologie neurologique énigmatique : le Nodding Syndrome. Médecine humaine et pathologie. Université de Limoges, 2022. Français. NNT : 2022LIMO0086 . tel-04081604

HAL Id: tel-04081604

<https://theses.hal.science/tel-04081604v1>

Submitted on 25 Apr 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Limoges

ED 615 - Sciences Biologiques et Santé (SBS)

U1094 Inserm U270 IRD EpiMaCT Épidémiologie des maladies chroniques en zone tropicale

Thèse pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université de Limoges
Santé publique, épidémiologie, environnement et sociétés

Présentée et soutenue par
Salvatore METANMO NDZIHA

Le 21 novembre 2022

Évolution et synthèse des connaissances sur une pathologie neurologique énigmatique : le Nodding Syndrome

Thèse dirigée par Dr Farid BOUMEDIENE et Pr Pascal MBELESSO

JURY :

Président du jury

Mr. Dismand HOUINATO, PR, Université d'Abomey-Calavi, Bénin

Rapporteurs

Mme. Maylis DOUINE, DR, INSERM U 1424, Université de Guyane

MR. Callixte KUATE, PR, Neurologie, Université de Yaoundé I, Cameroun

Examineurs

MR. Pascal MBELESSO, PR, Neurologie, Université de Bangui, RCA

MR. Farid BOUMEDIENE, DR, INSERM U 1094, Université de Limoges, France



Je dédie ce travail à :

- ❖ Tous les enfants qui souffrent du « Nodding Syndrome ». Qu'ils y trouvent ma ferme volonté de leur venir réellement en aide et l'espoir qu'il aura un impact assez grand pour que les pouvoirs publics et les âmes de bonne volonté mettent tout en œuvre pour les aider à vivre décemment et dignement.

- ❖ Mes enfants. Vous êtes désormais la force et le courage qui m'obligent à avancer et à réussir, le moteur de mon existence, la raison de ma persévérance, de ma ténacité, de ma témérité et la justification de ma foi. Je vous dédie donc ce travail afin de vous renouveler ma promesse de toujours veiller sur vous de tout mon être.

- ❖ À Dieu, le Créateur, alpha et oméga de toutes choses, mon ROCHER, Celui en qui repose toute mon espérance. Merci de m'avoir donné la force et la foi depuis le début.

Le Seigneur répondit : « Si vous aviez de la foi, gros comme une graine de moutarde, vous auriez dit à l'arbre que voici : "Déracine-toi et va te planter dans la mer", et il vous aurait obéi.

Évangile de Luc 17 :6

"Pathemata, mathemata"

(Nos souffrances sont nos leçons).

Dicton grec

« Felix qui potuit rerum cognoscere causas ».

(Heureux celui qui a pu connaître la cause des choses)

Virgile

SERMENT DU DOCTORANT

« En présence de mes pairs. Parvenu à l'issue de mon doctorat en santé publique - option épidémiologie, et ayant ainsi pratiqué, dans ma quête du savoir, l'exercice d'une recherche scientifique exigeante, en cultivant la rigueur intellectuelle, la réflexivité éthique et dans le respect des principes de l'intégrité scientifique, je m'engage, pour ce qui dépendra de moi, dans la suite de ma carrière professionnelle quel qu'en soit le secteur ou le domaine d'activité, à maintenir une conduite intègre dans mon rapport au savoir, mes méthodes et mes résultats. »

Remerciements

À mon directeur de thèse, le **Dr Farid Boumédiene**, qui m'a littéralement « rattrapé en plein vol » Merci de votre disponibilité et la promptitude à venir en aide aux autres. Vous m'avez toujours été d'une précieuse aide depuis le début et ce sur de nombreux plans : académique, technique, logistique ...etc. et tout particulièrement sur la fin de cette thèse. Outre la qualité de votre encadrement, je retiens cette capacité à être multifonction, à être sur plusieurs fronts et surtout à œuvrer pour la cohésion à la fois des membres de l'équipe mais aussi de leurs différents centres d'intérêts. Bref... J'aurai beaucoup appris de vous et vous en remercie. J'espère avoir été à la hauteur.

À mon directeur de thèse, le **Pr Pascal Mbelesso**. Merci d'avoir accepté de codiriger cette thèse. Un MERCI particulier pour m'avoir accueilli en République Centrafricaine comme un enfant du pays et pour toute votre implication dans l'étude.

Au **Pr Daniel Ajzenberg**. J'ai été profondément marqué par votre rigueur scientifique et votre intégrité, votre application à ta tâche de directeur, votre disponibilité sans faille et un humour qui ont donné un cachet exceptionnel à l'encadrement. J'espère que vous serez fier de ce travail dont vous êtes l'un des grands architectes.

Aux **membres du jury**. Conscient du temps, du travail et de la minutie que suppose l'appréciation d'un travail de thèse, nous voulons vous assurer de notre sincère reconnaissance pour l'honneur que vous nous faites. Veuillez accepter, mesdames et messieurs, notre profonde gratitude.

Au directeur de l'unité, le **Pr Pierre-Marie Preux**. Merci de nous avoir accueilli dans cette équipe et de nous avoir initié au travail en équipe. Grâce à vous, nous avons appris à apprécier à sa juste valeur la multidisciplinarité. Trouvez dans ce travail un essai de mise en application de vos nombreux conseils.

À tous les doctorants, en particulier ceux de ma promotion : **Angeladine Kenne, Déo Harimenshi, Thierno Millimono, Clément Polin et Freddy Gngangnon**. Nous avons connu des hauts et des bas et traversé ensemble de nombreuses turbulences dans cette belle aventure.

Aux post-doctorants, en particulier **Lokman Galal et Antoine Gbessemehlan** : en plus d'être des amis, votre aide et votre soutien en tant qu'aînés académiques m'ont été précieux. Merci pour vos conseils, votre disponibilité et surtout vos encouragements.

Aux personnels d'appui à la recherche de l'IENT, en particulier **Djamiou Dossa**. Ton aide dans mes travaux de thèse m'a été très précieuse.

À **tous les autres membres de l'équipe** : je ne m'aventurerai pas à essayer de citer le nom de chaque membre de cette très grande équipe, mais sachez que chacun de vous, de près ou de loin a contribué à la réalisation de ces travaux. Merci pour ces années de partage et de convivialité.

Aux chercheurs **Andrea Winkler** et **Robert Colebunders**, pour leur réactivité et leur expérience, ainsi que leur apport scientifique mis à notre disposition à maintes reprises.

À **Emilie Auditeau**, aux **responsables** de la filière Sage-femme de Limoges et à tous les **étudiants** et **étudiantes** dont j'ai eu la charge. Merci de m'avoir donné l'occasion de mettre mes connaissances à votre disposition tout en m'exerçant à faire ce métier qui me passionne tant : l'enseignement

À mon Père, le **Dr Germain METANMO**. Tu es ma première référence, mon modèle. Ton acharnement au travail m'a toujours émerveillé et inspiré. Cette thèse est le couronnement de ton dur labeur à l'éducation de ton fils. J'espère que tu en seras fier !

À ma Mère, **Jacqueline METANMO**. Quoi de plus cher qu'une mère ! Papa et toi avez littéralement fait « don de vos personnes » pour élever vos enfants. Tes encouragements et tes prières ont toujours été les principales solutions à tous les obstacles que j'ai rencontrés. Ton éducation était à la fois sévère et tendre et tu m'as transmis beaucoup de valeurs que j'espère transmettre à mon tour à mes enfants. Je pense avoir hérité de ton étonnante facilité d'adaptation en toute situation et de ton moral de fer à chaque épreuve. Tu « as » et tu « es » un cœur en or. Merci d'être ma mère. Je vous serai éternellement reconnaissants.

À mes sœurs et frères : **Carole, Michel, Iphigénie, Virgile, Falone** et **Lucien**. Vous êtes pour moi, un pilier indéfectible sur lequel j'ai toujours pu m'accrocher. Votre amour inconditionnel et votre réconfort ont toujours été pour moi des sources de motivation. Vous avez toujours été là dans tous les aspects de ma vie, vous m'avez aidé et voici probablement notre plus bel accomplissement dans le monde académique. Cette thèse est le fruit de nos efforts à tous et le mérite vous revient autant qu'à moi. Merci pour tous vos sacrifices.

A mes frères d'une autre mère : **Coloss, Yannick** et **Boris**. Merci de faire partie de ma famille, de m'avoir accompagné et d'être toujours présents.

À ma bien-aimée, **Fabiola**. Je ne suis pas sûr que j'aurais pu trouver plus proche de moi. Tu es mon épouse, mon amie, ma collègue, ma confidente, celle qui me remonte les bretelles et qui s'assure que je reste toujours sur le droit chemin etc. Tu connais autant que moi tous les

tenants et aboutissants de cette thèse et mesures à sa juste valeur ce qu'elle représente. Merci de me compléter si bien et de m'avoir offert ce qu'il y a de plus précieux aujourd'hui dans notre vie : **Karl et Lyam**.

À « mes femmes » à l'africaine, **Elsona et Sophie**. Merci d'être d'aussi bonnes femmes et mères. Vos oreilles attentives et vos conseils constructeurs m'ont toujours aidé dans les choix que je devais opérer. Vous êtes également de bonnes amies sur qui je sais pouvoir compter à tout moment.

À mes enfants, **Karl et Lyam**. Quelle joie d'être le papa de deux magnifiques anges ! Vous me transmettez bien votre énergie et vos ondes plus que positives. Ce sont d'ailleurs elles qui m'ont accompagné durant toute cette thèse. J'espère tracer par ce travail une belle route pour vous et vos sœurs et frères : **Mariette, Raphaëlle, Karol, Joyce, Lumina, Jahlia, Aurore, Lindsay, Ethan, Prisque, Ayila, Buéni, Zacke et Anne-Solange**. Merci pour tout l'amour et le bonheur que vous apportez dans ma vie.

À **Mathieu Salpetteur**, mon « grand-frère » ; c'est avec toi que toute cette aventure a commencé. Tu as accepté de m'accueillir chez toi sans rechigner malgré tout ce que cela t'imposait comme changements. Merci d'avoir été toujours là quand j'en avais besoin et merci pour tes conseils.

A tous les **membres de ma famille** qui m'ont toujours soutenu de près ou de loin et parfois même par de simples prières. Que ces quelques lignes témoignent de ma gratitude.

À mes amis de toujours : **Auguste et Bobby**, vous êtes mes plus vieux amis et désormais mes frères.

A **Franck Cédric** toi aussi mon ami « d'enfance ». Tu m'as vu traverser bien des épreuves depuis mon arrivée sur ces terres et tu as fait tout ce que tu pouvais pour que je garde le moral. Ta présence aux moments importants de ma vie m'a toujours exceptionnellement marqué et je te dis merci pour ça !

À la « bande », les Dr **Perronne, Linda, Régine, Carole, Patricia, Be Jo, Lise, Sandrine et Boris**. Le nombre de nos spécialités continue de s'agrandir.

Au Dr **Patrick Kajeu** et à tous nos amis camerounais (y compris **Guyro**) de Limoges. Merci de m'avoir accueilli comme on accueille un frère chez nous. Je ne me suis jamais senti seul. Patrick, un merci particulier pour ta promptitude à aider ton prochain.

À **Adeline Medifo, Célia Nunkam, Laetitia Yongoua et Danielle Fotso** merci pour votre soutien malgré la distance.

Aux personnes rencontrées au hasard du chemin **Samantha, Camille, Casimir, Ariane et Wilfrid**, désormais mes amis qui m'ont été d'une aide précieuse parfois par leur simple présence.

À la Chorale « **Magnificat de Limoges** » avec laquelle j'ai partagé des moments inoubliables. Merci d'exister et merci pour tout ce que vous m'apportez.

À tous ceux qui de près ou de loin ont participé à l'élaboration de ce travail et dont les noms ne sont pas mentionnés ici : **MERCI** !

Implication personnelle

J'ai personnellement été impliqué (du début à la fin) dans la réalisation de tous les travaux relatifs à cette thèse. Nous avons rédigé le projet pour l'étude de terrain et j'ai été moi-même sur le terrain pour la récolte des données en République Centrafricaine. Nous avons dans ce cadre participé aux rencontres avec les autorités locales, aux différents achats en lien avec l'enquête, à la formation des enquêteurs, à l'enquête populationnelle et aux différents examens cliniques sur le terrain. Nous avons ensuite produit un rapport d'enquête et procédé à la rédaction d'un article qui a été communiqué à des congrès scientifiques.

Nous avons également initié et rédigé une revue systématique (pas encore publiée). De plus nous avons rédigé un protocole pour lequel des étapes restent à compléter avant de répondre à des appels d'offres pour le financement de cette étude.

Parallèlement aux travaux issus cette thèse et en rapport direct avec cette dernière, j'ai contribué à d'autres travaux dans l'équipe et dans d'autres équipes en rapport (indirect) ou sans rapport avec cette thèse.

Ci-dessous sont présentées les valorisations scientifiques de tous les travaux auxquels j'ai participé durant la période de la thèse.

❖ Productions liées directement à la thèse

Article publié dans une revue à comité de relecture

- 1) **Metanmo S**, Boumédiène F, Preux PM, Colebunders R, Siewe Fodjo JN, de Smet E, Yangatimbi E, Winkler AS, Mbelesso P, Ajzenberg D. First description of Nodding Syndrome in the Central African Republic. PLoS Negl Trop Dis. 2021 Jun 18;15(6):e0009430. doi: 10.1371/journal.pntd.0009430.

Communication orale à un congrès

- 1) **Salvatore Metanmo**, Farid Boumédiène, Pierre-Marie Preux, Pascal Mbelesso, Daniel Ajzenberg. Nodding syndrome en République Centrafricaine. E-JNLF (Journées Neurologique de Langue Française) 2020, Sep 2020, Lyon, France.

❖ Productions liées indirectement à la thèse

Articles publiés dans des revues à comité de relecture

- 1) Luna J, **Metanmo S**, Boumediene F, Mbelesso P, Auditeau E, Ajzenberg D, Preux PM. Onchocerciasis in tropical neurology: A scoping review. J Neurol Sci. 2021 Feb 15;421.

- 2) Smet E, **Metanmo S**, Mbelesso P, Kemata B, Fodjo JNS, Boumédiène F, Ekwoje HT, Yangatimbi E, Ajzenberg D, Badibanga O, Preux PM, Colebunders R. Focus of Ongoing Onchocerciasis Transmission Close to Bangui, Central African Republic. *Pathogens*. 2020 Apr 30;9(5):337.

❖ Productions ancillaires

Communication orale à des congrès

- 1) **Salvatore METANMO**, Antoine Gbessemehlan, Marie-Josiane Ntsama-Ebobe, Laurella Nguegang, Nadine Simo-Tabue, et al. Relation entre la Short Physical Performance Battery (SPPB) et la Study of Osteoporotic Fractures (SOF) dans l'exploration de la fragilité. 10ème Congrès de Fragilité du Sujet Agé, Jun 2022, Toulouse, France. (hal-03705529).

Communication affichée (Poster)

- 1) **Salvatore Metanmo**, Antoine Gbessemehlan, Nadine Simo-Tabue, Laurella Nguegang, Marie-Josiane Ntsama-Ebobe, et al. Déficience visuelle et sarcopénie dans une population d'Afrique Subsaharienne. 10ème Congrès de Fragilité du Sujet Âgé, Jun 2022, Toulouse, France. (hal-03705476).
- 2) Nadine Simo-Tabue, **Salvatore Metanmo**, Laurella Nguegang, Marie-Josiane Ntsama-Ebobe, Callixte Kuate-Tegueu, et al. Visual Impairment and Physical Frailty in Sub-Saharan Africa. 12ème Congrès de "International Conference on Frailty and Sarcopenia Research" (ICFSR 2022), Apr 2022, Boston, United States. (hal-03703745).

En plus de mes activités de recherche dans l'équipe, j'ai participé aux missions d'enseignement et réalisé 44 heures et 64 heures de cours et TD respectivement en deuxième et en troisième années de thèse.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Sommaire

Introduction	19
Partie I. Face aux défis d'une maladie énigmatique : Le Nodding Syndrome.....	21
Chapitre I. Généralités	21
I.1. Historique du NS	21
I.2. Présentation clinique de la maladie	22
I.3. Aspects paracliniques du NS.....	24
I.4. Epidémiologie du NS.....	25
I.5. Classification/définition du NS	28
I.6. Etiologie du NS.....	29
I.7. Pathogenèse hypothétique du NS	31
I.8. Le Fardeau socio-économique du NS	32
I.9. Traitement	33
I.10. Actions au niveau international et au niveau local contre le NS : le cas de l'Ouganda.....	34
Chapitre II. Justification, objectifs et méthodes de la thèse	38
II.1. Justification de la thèse	38
II.2. Objectifs de la thèse	39
II.3. Aspects méthodologiques de la thèse	42
Partie II. Contribution de la thèse à l'actualisation des connaissances sur le NS	50
Chapitre III. L'enquête de terrain en République Centrafricaine	50
III.1. Contexte.....	50
III.2. Publication sur l'enquête originale en RCA.....	50
III.3. Compléments de données sur l'article	65
III.4. Données supplémentaires dans la zone	81
III.5. Présentation combinée des cas des deux enquêtes	89
III.6. Discussion.....	96
Chapitre IV. La revue systématique	104
IV.1. Résultats.....	104
IV.2. Discussion	151
IV.3. Conclusion	171
Partie III. Partie conclusive	174
Chapitre V. Perspectives	174
V.1. Conception d'une étude à visée étiologique	174
V.2. Le protocole de l'étude à visée étiologique.....	174
V.3. La validation du protocole : la méthode « Delphi »	195
V.4. Les Appels à projet (AAP).....	199
V.5. Budget prévisionnel.....	200
Chapitre VI. Discussion générale.....	202
VI.1. Historique et particularités de la thèse.....	202
VI.2. L'épidémiologie et le diagnostic du NS.....	204
VI.3. L'étiologie du NS.....	205
VI.4. Traitement du NS : importance de traiter l'épilepsie	210
VI.5. Limites et forces de la thèse.....	219
Conclusion	221
Références bibliographiques	222

Table des illustrations

Figure 1 : Histoire naturelle du Nodding syndrome	24
Figure 2 : Mécanismes de la réponse immunitaire de l'organisme dans les infections à <i>O. volvulus</i>	33
Figure 3 : Chronogramme des objectifs spécifiques de la thèse	41
Figure 4 : Carte de l'Afrique présentant la RCA et ses pays limitrophes.	66
Figure 5 : Electroencéphalogramme du cas 1.....	68
Figure 6 : Electroencéphalogramme du cas 2.....	70
Figure 7 : Electroencéphalogramme du cas 3.....	72
Figure 8 : Electroencéphalogramme du cas 4.....	74
Figure 9 : Electroencéphalogramme du cas 6.....	78
Figure 10 : Les facteurs déclenchant les HT chez les cas publiés et chez les cas non publiés ; RCA, 2019.....	93
Figure 11 : Evolution de la marche, du langage et de la croissance chez les cas publiés et les cas non publiés avant et après la survenue de NS.....	94
Figure 12 : Diagramme de flux.....	106
Figure 13 : Répartition du nombre d'études par pays	114
Figure 14 : Cinétique de l'évolution des publications originales sur le NS.....	115
Figure 15 : Cinétique de l'évolution de la réalisation des études originales sur le NS.	115
Figure 16 : Carte de l'Afrique présentant les pays touchés par le NS et la localisation des cas.	116
Figure 17 : Présentation des études (proportionnellement au nombre de cas) et de la répartition des eaux dans les pays touchés par le NS.	120
Figure 18 : Evolution temporelle de la répartition des cas de NS	121
Figure 19 : Différents objectifs des études inclus dans la revue systématique.	122
Figure 20 : Classification des articles pour chacune des deux échelles	122
Figure 21 : Qualité des articles selon les deux échelles.....	125
Figure 22 : Forrest Plot de l'association entre l'onchocercose et le NS.....	131
Figure 23 : Odds Ratio et intervalles de confiance des agents infectieux étudiés dans le NS	136
Figure 24 : Odds Ratio et intervalles de confiance des aliments étudiés dans le NS	138
Figure 25 : Odds Ratio et intervalles de confiance des Herbes médicinales étudiées dans le NS.....	139
Figure 26 : Odds Ratio et intervalles de confiance des micronutriments étudiées dans le NS.	140
Figure 27 : Carte de l'Afrique présentant la RCA et ses pays limitrophes.	176

Figure 28 : Pays impliqués dans l'enquête multicentrique.....	179
Figure 29 : Métabolisme énergétique lors du jeûne	217
Figure 30 : Présentation graphique de la composition en glucides, lipides et protides dans un régime normal et dans les régimes cétogènes	217

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification de l'OMS	28
Tableau 2 : Echelle NOS	47
Tableau 3 : Echelle de NOS adaptée.....	47
Tableau 4 : Echelle DCP.....	48
Tableau 5 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des cas et non-cas de l'enquête de Bangui, 2019.....	89
Tableau 6 : Caractéristiques sociodémographiques des cas selon qu'ils soient publiés ou non, RCA 2019.....	91
Tableau 7 : Antécédents personnels des cas selon qu'ils soient publiés ou non, RCA 2019.	92
Tableau 8 : Antécédents personnels médicamenteux des cas selon qu'ils soient publiés ou non, RCA 2019.....	95
Tableau 9 : Caractéristiques cliniques des cas selon qu'ils soient publiés ou non, RCA 2019.	95
Tableau 10 : Description générale des articles inclus dans la revue systématique	107
Tableau 11 : Récapitulatif des scores des deux échelles et qualités des articles	124
Tableau 12 : Nombre de cas en rapport avec la définition et la confirmation de cas utilisée dans chaque étude.....	125
Tableau 13 : Infections associées au NS	134
Tableau 14 : Troubles ou facteurs nutritionnels associés au NS.	141
Tableau 15 : Synthèse des résultats sur les études associées au NS.....	172
Tableau 16 : Chronogramme des activités.....	180
Tableau 17 : Calcul de la taille d'échantillon selon le facteur considéré	182
Tableau 18 : Questionnaire de l'enquête Delphi pour la validation du protocole de l'étude étiologique sur le Nodding syndrome.....	197
Tableau 19 : Comparaison entre la Scoping review et notre revue systématique.....	241

Liste des abréviations

3-HK : 3-hydroxykynurénine

AAP : Appel à projets

ATP : Adénosine triphosphate

ATPE : Aliments thérapeutiques prêts à l'emploi

ASS : Afrique subsaharienne

BCE : Biopsie cutanée exsangue

BHB : β -hydroxybutyrate

CATT : Card agglutination test for Trypanosomiasis

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CMR : Cameroun

CRF : Case report form

DGP : Définition, Clinique et Paraclinique

DONS : Doxycycline for the treatment of nodding syndrome

EEG : Eélectroencéphalogramme

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

EP : Epilepsie

ERC : European Research Council

GABA : Gamma-aminobutyric acid

GPS : Global positioning systems

HfH : Hope for Humans

HPLC : High performance liquid chromatography

HPLC-UV/VIS : HPLC method with ultraviolet-visible spectrophometry detection

HT : Hochements de tête

IC : Intervalle de confiance

IGF-1 : Insulin-like Growth Factor One

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IMC : Indice de masse corporelle

IQ : Intervalle interquartile

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : Liquide céphalo-rachidien

MAS : Malnutrition aiguë sévère

MI : Membre inférieur

MIF : Facteur d'inhibition de la migration des macrophages

MS : Membre supérieur

NOS : Newcastle-Ottawa Scale

NS: Nodding syndrome

NTD : Neglected Tropical Diseases

NU : Northern Uganda

OAE: Onchocerciasis Associated Epilepsy

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONG : Organisation non gouvernementale

OR : Odds ratio

OV : *Onchocerca volvulus*

PCR : Polymerase Chain Reaction

PESS : Panencéphalite sclérosante subaigüe

PVD : Pays en voie de développement

R&D : Recherche et le développement

RCA : République Centrafricaine

RDC : République Démocratique du Congo

SIG : Système d'Information Géographique

SNC : Système nerveux central

SS : South Sudan

TSA : Troubles du spectre de l'autisme

UE : Union européenne

WHO : World health organization

WP : Work package

Introduction

Des cas d'enfants présentant des Hochements de Tête (HT), ou des mouvements rythmiques dorso-ventraux de la tête avaient été décrits dans les années 1960 en Tanzanie [1] sans pour autant être regroupés en une entité à part entière. En effet, ils avaient été décrits comme des traits caractéristiques de syndromes épileptiques [1]. Plus tard, dans les années 90, de nombreux cas similaires de HT avaient également été identifiés dans plusieurs régions d'Afrique sub-saharienne, notamment au Soudan du Sud (aujourd'hui officiellement connu sous le nom de République du Soudan du Sud) [2,3], en Ouganda (dans l'Ouest et le Nord du pays) [4,5] [6,7]. L'apparition des cas était contemporaine de la guerre qui sévissait dans ces deux pays et de nombreuses familles avaient été déplacées vers des camps de réfugiés dans lesquels de nombreux cas de NS y avaient été décrits [8]. La part importante et croissante d'enfants touchés par ce phénomène mystérieux a poussé l'OMS à organiser la première conférence internationale sur le sujet en 2012 à Kampala en Ouganda [9]. C'est de cette rencontre qu'est né le terme « Nodding syndrome » (« syndrome du hochement de la tête » en français) pour caractériser cette forme atypique d'épilepsie chez l'enfant. Il s'agit d'un syndrome se manifestant par des HT apparaissant chez des enfants de 3 à 18 ans lorsqu'ils ont froid ou au cours d'un repas [9].

Si les HT sont quasiment pathognomoniques de ce syndrome, sa présentation clinique et son évolution peuvent être marquées d'une symptomatologie plus large. Plusieurs études décrivent des symptômes et signes d'une épilepsie généralisée [3,6,10,11], des déficiences cognitives [3,6,7,11,12], des symptômes psychiatriques [7,11], des retards de croissance [3,4,7,11,12] y compris de développement sexuel [3,11] et des déformations morphologiques pouvant être sévères [11]. Avec le temps, ces crises s'aggravent et beaucoup d'enfants meurent de malnutrition, d'accidents ou d'infections secondaires [13–15].

Plusieurs décennies plus tard, des cas similaires ont également été décrits en Afrique centrale notamment au Cameroun [16] et en République Démocratique du Congo (RDC) [17]. On estime que des milliers d'enfants auraient été affectés par cette maladie dans les trois pays les plus touchés que sont l'Ouganda, la Tanzanie et le Soudan du Sud [13]. Sa prévalence a été estimée à 6,8 ‰ dans les trois districts (Kitgum, Lamwo et Pader) les plus touchés du nord de l'Ouganda [7].

Il n'existe pas de définition claire du NS à ce jour mais certaines classifications ont été proposées. L'une d'entre elles a été proposée par Winkler *et al.* en 2008 [10]. Elle avait classé les malades en deux groupes : d'un côté ceux qui avaient des hochements sans autre forme d'épilepsie appelés « HT seuls » et de l'autre côté ceux qui avaient des hochements accompagnés d'autres types d'épilepsie appelés « HT plus ». Lors de la première conférence

internationale sur le sujet organisée par l'OMS à Kampala en 2012, une autre classification avait été proposée [9]. Celle-ci était à trois niveaux et classait les sujets en cas suspects, cas probables et cas confirmés.

Plusieurs pistes étiologiques ont été évoquées. L'*Onchocerca volvulus* (OV) en tête de file [3,8], des conflits de guerre [18], une mauvaise nutrition [19] sont là quelques facteurs souvent retrouvés associés au NS. Cependant son étiologie reste totalement inconnue et mystérieuse ; mais nous savons qu'un traitement régulier à base d'antiépileptiques usuels serait efficace pour diminuer la fréquence des crises [20].

Un rapport anecdotique sur l'existence probable de nouveaux cas en RCA a été fait lors d'un congrès scientifique à Anvers en 2017. Etant donné la gravité de la maladie et ses particularités cliniques, la problématique de cette thèse commence sur la confirmation des cas de NS en RCA. En effet, la question est de savoir s'il existe également des cas de NS en RCA et si ces derniers sont comparables à ceux de l'Afrique de l'Est. Ainsi, peut-on vraiment parler d'extension du NS en Afrique Centrale ? Autrement dit, les cas retrouvés dans les autres pays d'Afrique Centrale sont-ils vraiment des cas de NS ? La dernière question soulevée dans cette thèse concerne l'étiologie.

Ainsi donc, l'objectif principal de cette thèse était de confirmer l'extension du NS en Afrique Centrale. Après avoir présenté quelques généralités, ce manuscrit présentera tour à tour la méthode générale utilisée pour mener à bien cette thèse, les résultats des différents travaux réalisés au cours de celle-ci, une discussion générale et une conclusion.

Partie I. Face aux défis d'une maladie énigmatique : Le Nodding Syndrome

Chapitre I. Généralités

I.1. Historique du NS

Dans les années 1960, le Dr Louise Jilek a observé des cas de hochements de tête répétitifs chez plusieurs enfants de la communauté rurale Wapogoro dans la région du Mahenge au Tanganyika (aujourd'hui République-Unie de Tanzanie) [1]. Plusieurs cas similaires ont été observés et décrits plus tard, dans les années 90, dans le Sud du Soudan [2,3,21] et au Nord de l'Ouganda [6,8,11], dans le cadre d'une maladie évolutive caractérisée par un HT répétitif, un retard mental et un retard de croissance chez les enfants. C'est au cours de ces années-là que ce phénomène a été reconnu et étudié comme une entité clinique indépendante [22]. En 2003, le terme « Nodding disease » (pour dire « maladie du signe de la tête ») est utilisé par Lacey lorsqu'il rapporte des cas de cette mystérieuse maladie atteignant les enfants au Soudan du Sud [2]. En 2008, une classification de cette entité considérée comme une nouvelle forme d'épilepsie a été proposée par Winkler *et al.* [10]. Parmi les autres types de crises épileptiques, on peut citer les crises généralisées (tonico-cloniques ou myocloniques), les crises focales avec altération de la vigilance, les pseudo-crisis et même les absences. Winkler *et al.* ont également recherché si ces différents groupes étaient accompagnés ou non de lésions cérébrales [10]. Ce n'est finalement qu'en 2012 que le terme « Nodding Syndrome (NS) » a été proposé par un groupe d'experts lors de la première rencontre internationale sur le sujet [9]. Le terme correspondant en français est « syndrome du hochement de la tête » et désigne l'ensemble des signes et symptômes connus à ce jour.

Lors de cette première rencontre internationale sur le NS, une autre classification du NS a été proposée par les experts. Cette classification cataloguait les cas de NS en trois niveaux dépendant les uns des autres ; il s'agit de cas suspects, de cas probables et de cas confirmés [9]. Après cette conférence, la classification de l'OMS a été utilisée dans de nombreuses études puisqu'il s'agissait d'un consensus d'experts. Cependant, plusieurs limites ont été décelées dans cette classification et un autre groupe d'experts réunis à Gulu (Ouganda) a suggéré une modification de cette dernière sans qu'une proposition concrète n'ait été faite jusqu'à ce jour [23].

Le NS est donc une forme d'épilepsie atypique de l'enfant qui apparaît entre 3 et 18 ans, qui se manifeste par des HT qui peuvent être déclenchés par certains facteurs comme le repas ou le froid. Longtemps restée limitée à l'Afrique de l'Est, elle a la particularité que son étiologie reste mal connue, d'où son caractère « énigmatique » ainsi que sa répartition géographique. En effet, des cas ont été suspectés dans d'autres régions de l'Afrique subsaharienne (ASS) notamment l'Afrique Centrale et l'Afrique de l'Ouest [24].

I.2. Présentation clinique de la maladie

De nombreux signes et symptômes ont été répertoriés chez les enfants souffrant de NS. Le signe le plus important et quasiment « pathognomonique » est le HT puisque c'est lui qui permet d'évoquer le diagnostic du NS chez les malades. Un épisode typique du NS se caractérise donc par un mouvement répétitif et involontaire de la tête sur la poitrine 10 à 20 fois par minute et pouvant durer de 2 à 5 minutes [3]. Ce HT répétitif serait dû à une brève perte du tonus musculaire du cou qui est parfois associée à une brève perte de tonus musculaire des membres supérieurs [10]. La crise est en général déclenchée par le repas ou lorsque l'enfant prend froid [11]. Au cours de son évolution, la maladie peut se compliquer et on peut observer des absences, des crises généralisées tonico-cloniques, myocloniques et atypiques [3,11] ; des signes neurologiques d'atteinte focale [11] ; des troubles du comportement (cris soudains, agitation, somnolence pendant la journée) pouvant être importants et avoir des conséquences sévères telles que des chutes dans le feu et brûlures [3] ; une altération des fonctions cognitives et motrices [3,11] ; des signes physiques tels qu'un retard de croissance, un retard du développement des caractères sexuels [3,11,25] et des difformités physiques[11,13] entraînant un handicap grave et parfois la mort [13]. Des symptômes psychiatriques sont régulièrement rencontrés, notamment la dépression et l'anxiété généralisée, les symptômes émotionnels, l'errance, la désorientation, le comportement agressif et dans certains cas un comportement désorganisé présentant des caractéristiques psychotiques [13,26].

Une équipe de recherche en Ouganda a proposé une histoire naturelle de la maladie en se basant sur l'histoire de 210 patients inclus dans cette étude [27]. Cette histoire propose plusieurs stades de la maladie :

- Le **stade des prodromes ou signes précoces du NS**. À ce stade les symptômes tels que des vertiges, des périodes de fixation ou de regard dans le vide, des périodes d'inattention, de baisse de la compréhension, de léthargie, de somnolence excessive, une faiblesse corporelle générale, ont été observés et décrits. La fréquence de ces symptômes variait entre 25 % (périodes de fixation ou de regard dans le vide) et 36 % (période de somnolence excessive et faiblesse corporelle générale) et les médianes (et leurs intervalles interquartiles (IQ)) d'apparition de ces symptômes étaient situées entre 10 (IQ : 1,0 – 12,0) (léthargie) et 0,96 (IQ : 0,23 – 2,0) (vertiges) mois avant l'apparition des HT.
- Le **stade des hochements de tête**. La description d'une crise typique a été faite plus haut.

- Le **stade de crises convulsives, déclin cognitif et psychose**. C'est à ce stade qu'apparaissent les symptômes tels que : le déclin perçu de la compréhension des instructions (86,8 %), l'apparition récente de difficultés d'apprentissage (73,8 %), un manque d'attention (69,1 %) et des troubles de la mémoire (64,8 %). Les crises convulsives (secousses focales, tonico-cloniques généralisées et myocloniques) et non convulsives (absences) concernaient 62,4 % des enfants souffrant de NS. Les troubles psychiatriques concernaient l'agressivité, l'hyperactivité, les hallucinations auditives et visuelles et la dépression clinique. Cette phase apparaissait en moyenne 0,3 à 6 ans après le début des HT.
- Le **stade des troubles fonctionnels**. Ce stade qui apparait beaucoup plus tard (2 à 5 ans après le début des HT) dans l'histoire de la maladie concerne essentiellement le handicap physique qui est d'installation progressive. C'est ainsi que des déformations des membres et de la colonne vertébrale ont été notés.
- Le **stade du handicap grave**. Il est plus rare mais pas impossible que la maladie évolue vers un handicap grave pouvant aliter le patient. Ce stade peut être atteint en 3 à 6 ans après l'installation des HT.

La **Figure 1** issue de l'article d'Idro *et al.* résume ces différentes étapes. L'histoire de la maladie ainsi proposée provient de la synthèse d'informations individuelles issues d'un échantillon important de patients en Ouganda. Cependant, la chronologie d'apparition des symptômes ne représente pas l'unique chronologie possible dans l'histoire du NS. En effet, les symptômes de la maladie n'apparaissent pas toujours dans un ordre aussi bien défini ; certains symptômes tardifs pouvant également apparaître avant ou pendant les HT. C'est le cas notamment des crises épileptiques usuelles (qu'elles soient convulsives ou non). A titre d'exemple, dans un autre échantillon ougandais de 15 patients, quatre patients avaient déclaré que les autres types de crises épileptiques et les HT étaient apparues concomitamment. Pour les 11 autres patients, le HT était le seul signe au début de la maladie et plus tard 8 d'entre eux ont développé d'autres types de crises d'épilepsie [4]. En Tanzanie, les HT apparaissaient $2,5 \pm 4,1$ ans avant l'apparition des autres types de crises chez 92,9 % des « HT plus » et pour les 7,1 % restants, l'histoire de la maladie avait commencé par des crises généralisées. Chez 25 % des patients de ce groupe, les crises de HT avaient cessé quelques mois à quelques jours avant l'apparition de la première crise généralisée. Quelques patients (10,7 %) avaient signalé une diminution de la fréquence des crises de HT après le début des crises généralisées [10].

L'âge d'apparition de la maladie est variable d'une étude à l'autre. Certaines études ont rapporté des cas entre 3 à 14 ans [4], entre 5 et 15 ans [8,28], d'autres entre 5 et 20 ans avec

un pic entre 10 et 15 ans [21] et un âge médian du début des symptômes pouvant aller de 6 à 8 ans [4,11]. De même la durée médiane de la maladie est également variable, pouvant aller de 5 ans [20] à 8,5 ans [11] selon les études et selon le lieu.

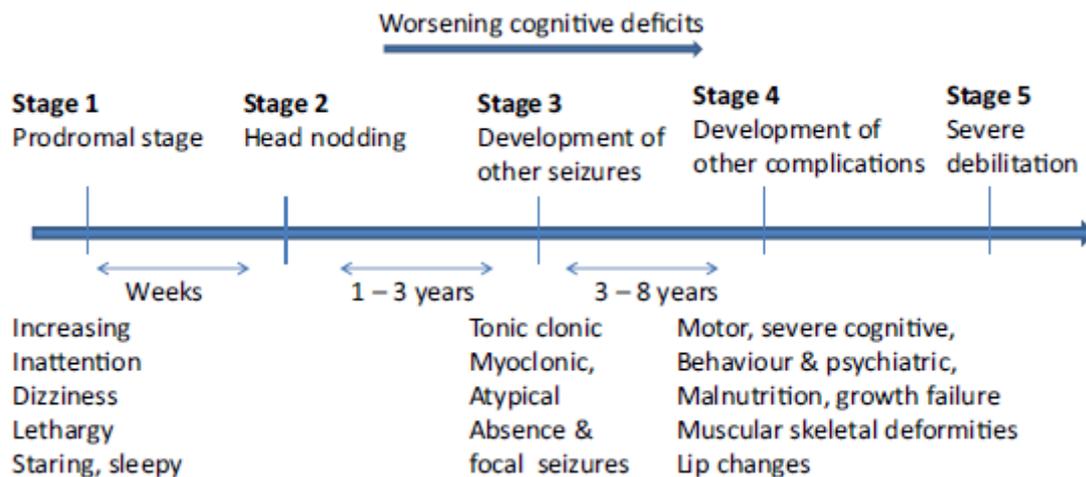


Figure 1 : Histoire naturelle du Nodding syndrome
Source : Idro *et al.* 2016 [13]

I.3. Aspects paracliniques du NS

En dehors de la clinique, certains examens complémentaires montrent des anomalies chez certains patients atteints de NS. Il s'agit notamment d'anomalies électrophysiologiques perçues à l'électro-encéphalogramme (EEG) et des anomalies morphologiques observées à l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

I.3.1. Caractéristiques électrophysiologiques

Plusieurs séries de cas ont rapporté des résultats d'EEG d'enfants souffrant de NS. De façon générale, ces EEG ont démontré une activité de fond gravement anormale avec un ralentissement diffus, ainsi que des décharges épileptiformes interictales généralisées à pointes et ondes lentes, à pointes et ondes multiples et à pointes et ondes multifocales [29].

Les anomalies interictales surviennent pendant l'hyperventilation ; de même, les HT lors de la phase ictale de l'EEG apparaissent au moment de l'hyperventilation [30] ce qui fait penser que l'hyperventilation puisse aussi être à l'origine des crises. Le fait que des stimuli tels que le froid ou l'acte de manger soient à l'origine des crises a laissé suggérer l'hypothèse que le cerveau d'une personne souffrant de NS est maintenu dans un état pro convulsif [29]. Ailleurs, l'EEG a montré des pointes d'amplitudes élevées ou des ondes pointues, certaines associées à une activité d'onde lente et se produisant souvent en rafales irrégulières plutôt qu'en séries [11].

En Tanzanie, l'EEG était anormal chez 6 cas sur 10 de NS. Chez deux de ces 6 patients, l'EEG montrait un ralentissement généralisé intermittent et une activité à ondes vives [10]. En Ouganda, l'EEG de 10 cas de NS sur 12 était anormal. Les dix avaient un fond désorganisé

et un ralentissement généralisé (thêta/delta) de l'activité de fond pour l'âge. Deux de ces enfants ont eu une crise de HT durant l'EEG et ces HT étaient associés à un décrétement électrique généralisé ainsi qu'à un abandon de l'électromyographie paraspinale cervicale, suivi d'une activité thêta rythmique généralisée à contours nets [6]. Les EEG de 32 enfants sud-soudanais ont montré des décharges récurrentes généralisées [3]. Un fait intéressant est que même si d'autres types de crises d'épilepsie ont été décrits en clinique chez les enfants souffrant de NS, ces crises n'ont pas encore été caractérisées électrographiquement [29].

Les EEG réalisées dans d'autres études chez les enfants atteints de NS ont rapporté approximativement les mêmes résultats et toutes concourent donc à soutenir que le NS est une forme d'épilepsie généralisée épidémique associée à une encéphalopathie [6,11,30] et que les HT sont causés par des crises atoniques [6].

I.3.2. Les caractéristiques morphologiques

Des anomalies ont également été retrouvées aux résultats d'IRM des enfants atteints de NS. Si l'IRM cérébrale d'un enfant atteint de NS peut être sans particularité au départ, celle-ci peut néanmoins évoluer vers une atrophie sévère, y compris une atrophie cérébrale (notamment frontale) et cérébelleuse [29]. En effet, le signe le plus visible était une atrophie cérébrale [6,11,31] suivie des pathologies intra-parenchymateuses telles que les modifications de l'hippocampe, les lésions gliotiques et des anomalies sous-corticales [31]. Ces dernières anomalies seraient présentes dans certaines études et pas dans d'autres. En Tanzanie, l'IRM avait révélé des lésions gliotiques et des pathologies de l'hippocampe [10]. En Ouganda, chez quatre des cinq enfants qui ont eu une imagerie par résonance magnétique (IRM), des degrés variables d'atrophie corticale et cérébelleuse généralisée disproportionnée par rapport à l'âge ont été retrouvés [6].

I.4. Epidémiologie du NS

I.4.1. Répartition des cas

Comme mentionné plus haut, les pays historiquement touchés par le NS sont les trois pays d'ASS : Tanzanie, Soudan du Sud et Ouganda. Certaines zones dans ces pays sont spécifiquement touchées, notamment les districts de Kitgum, Pader et Lamwo au Nord de l'Ouganda, l'Ouest et le Centre de l'Etat Equatoria au Sud Soudan et le District d'Ulanga en Tanzanie [22]. Les cas les plus anciens seraient apparus en Tanzanie dans les années 1930 mais ont été décrits rétrospectivement [32]. C'est essentiellement l'augmentation significative des cas en Ouganda et au Soudan du Sud qui a motivé la communauté scientifique à s'intéresser réellement à la question et à définir ce phénomène comme entité à part entière dans les années 90.

Après avoir été circonscrit environ 60 ans en Afrique de l'Est, la maladie semble se déplacer vers l'Afrique Centrale. En effet, des cas similaires d'enfants malades présentant des HT ont récemment été signalés au Cameroun [33] et en République démocratique du Congo (RDC) [34] tous deux situés en Afrique Centrale. Au Libéria, une étude décrit 77 patients souffrant de "crises partielles complexes survenant dans l'enfance principalement caractérisées par des mouvements dorso-ventraux de la tête", souvent accompagnées d'une "généralisation secondaire ultérieure" [35]. Les auteurs ont souligné les similitudes du trouble appelé "see-ee" à Bassa - à la fois en ce qui concerne la classification clinique et l'épidémiologie des crises décrites par Jilek-Aall, et (sans succès durable) ont nommé le trouble "epilepsia nutans" (épilepsie du signe de tête) [36].

Le fait que des cas soient apparus progressivement en ASS a conduit certains auteurs à dire que le « NS du moins dans les régions d'Afrique, n'est probablement pas une nouvelle maladie, mais plutôt la réémergence d'un phénotype non observé, ou non reconnu, depuis un certain temps » [22].

I.4.2. Prévalence

Il est difficile d'établir une prévalence globale de la maladie en Afrique subsaharienne mais certaines études ont établi des prévalences dans les zones les plus touchées. Au Soudan, elle était de 2,3% à Lui et de 6,7% à Amadi [3]. En Ouganda, une étude menée conjointement entre la « United States Centers for Disease Control and Prevention (US CDC) » et le ministère de la santé en Ouganda rapportait que sa prévalence était estimée à 6,8 cas pour 1000 enfants âgés de 5 à 18 ans, ce qui correspondait à 1687 cas dans les 3 districts les plus touchés du pays (Kitgum, Pader et Lamwo) en 2013 [7]. On estime qu'au total, 10000 enfants environ ont été atteints dans ces trois pays [13]. Ce nombre et les différentes prévalences citées sont à prendre avec beaucoup de précautions. Lors des investigations du ministère ougandais par exemple, la définition de cas utilisée n'était pas standardisée et appliquée de manière cohérente. La preuve étant que des enquêtes détaillées qui ont utilisé des définitions de cas appliquées de manière cohérente et une sensibilisation active de la communauté ont permis d'identifier ≥ 224 cas dans le district de Kitgum en Ouganda et 260 cas dans l'État d'Équatoria occidental au Sud-Soudan [22].

Dans de nombreuses études menées en Afrique de l'Est, il a été rapporté que plusieurs familles avaient plus d'un enfant atteint de NS [3,11] et/ou d'autres membres atteints d'une autre forme d'épilepsie [10].

En Afrique Centrale aucune donnée sur la prévalence de la maladie n'est disponible probablement parce qu'elle est relativement récente dans cette zone de l'ASS.

I.4.3. Pauvreté des données sur l'incidence du NS

L'incidence du NS est mal connue et une étude d'incidence type cohorte par exemple n'a jamais été faite sur le sujet. Ce qui a été noté dans ce contexte est plutôt l'augmentation du nombre de cas à partir des années 2000. En effet, un signalement du Bureau de Santé du district de Kitgum au Ministère ougandais de la Santé évoquait 2000 cas de NS parmi les personnes qui avaient été déplacées par la guerre. Compte tenu de la nature complexe de la maladie et de l'éventail des étiologies possibles, le ministère ougandais a demandé à la CDC de les aider à enquêter et à répondre à l'épidémie [8]. Lors de cette enquête qui a eu lieu en 2011, une courbe épidémiologique avait été établie et cette dernière rapportait que le premier cas de NS à Kitgum serait apparu en 1997 et à partir de 2000, le nombre de cas a rapidement augmenté jusqu'à atteindre son pic en 2006 [8]. Une autre étude toujours menée en Ouganda dont le but était de montrer une possible relation entre l'incidence annuelle du NS et les conflits nous montre une augmentation importante du nombre de cas de 1997 à 2011 avec un pic entre 2003 et 2005 et un autre en 2008 [18].

Plus tôt, en 2001, c'est le gouvernement du Soudan du Sud qui avait invité l'OMS à investiguer sur le NS dans leur pays. Cette étude rapportait que le premier cas de NS serait apparu dans le comté de Mundri en 1991. Les autres cas seraient apparus progressivement juste après le début du dernier déplacement (1994-1997) lié à la guerre.

En Tanzanie, les données sont moins précises mais une étude menée sur des cas historiques de NS rapporte que le premier cas serait apparu en 1934, le deuxième et le troisième en 1942 et 1943 respectivement et la grande majorité dans les années 1950 à 1960. L'une des rares « cohortes » de patients atteints de NS présente dans la littérature a été constituée en Tanzanie en 2005. Il s'agissait d'une cohorte de 62 enfants avec un ratio fille – garçon de 3 : 2 âgée en moyenne de 14,9 ans, preuve que le nombre de cas a continué d'augmenter en Tanzanie depuis les années 1960 [10].

Depuis 2013, le Ministère de la Santé en Ouganda a rapporté qu'il n'y aurait plus d'apparition de nouveaux cas de NS [37,38]. Ce constat a également été fait lors des enquêtes de terrain plus récentes effectuées dans ce pays [39–41]. Moins de données sont disponibles sur les autres pays d'Afrique de l'Est, mais il n'existe actuellement plus de publications sur de nouveaux cas apparus en Tanzanie ou au Soudan du Sud.

Comme pour la prévalence, les données sur l'incidence sont encore plus floues en Afrique Centrale qu'en Afrique de l'Est. Toutefois, les quelques publications [33,34] faites dans cette partie de l'Afrique semblent récentes et par conséquent la maladie semble incidente dans cette zone. Il semble donc y avoir eu un phénomène d'extinction en Afrique de l'Est et d'apparition de cas en Afrique Centrale la précédente décennie.

I.4.4. Mortalité

Il existe peu de données fiables sur la mortalité due au NS. Une étude menée dans la tribu Wapogoro où les premiers cas tanzaniens avaient été décrits révélait que les patients atteints de NS mouraient à un âge compris entre 13 et 39 ans avec une moyenne à 20 ans [32]. Lors des visites de suivi des patients de la cohorte présentée plus haut portant sur 62 enfants tanzaniens, deux décès avaient été enregistrés [10,12]. En 2012, un journal ougandais rapportait que le nombre de décès dus à la maladie en Ouganda était de 205 [42], mais le Ministère de la Santé n'a pas pu confirmer que ces décès étaient liés au NS [22]. Dans les autres pays d'ASS touchés par le NS, il n'existe à notre connaissance aucune donnée exploitable sur la mortalité.

I.5. Classification/définition du NS

Aucune définition en tant que telle n'existe sur le NS. Cependant, des classifications ont été proposées à certains moments de l'histoire de la maladie. Il s'agit notamment de la classification proposée par Winkler *et al.* en 2008 (déjà présentée précédemment) [10] et de la classification proposée par le groupe d'experts réuni à Kampala en 2012 à l'occasion de la première conférence internationale sur le sujet organisée par l'OMS [9].

La classification des cas de NS proposée par l'OMS est présentée dans le **Tableau 1**.

Tableau 1: Classification de l'OMS

Type de cas	Définition
Cas suspect	Personne précédemment normale chez qui il a été rapporté un hochement de la tête. Le hochement de la tête est défini comme des mouvements dorso-ventraux de la tête (à type d'acquiescement), répétitifs et involontaires à deux reprises ou plus. Cette définition de cas est utilisée au niveau de la communauté.
Cas probable	C'est un cas suspect avec → Le critère majeur suivant : Âge du début du hochement de la tête entre 3 et 18 ans → Plus au moins un des critères mineurs suivants : <ul style="list-style-type: none">➤ Autres anomalies neurologiques (déclin cognitif, décrochage scolaire dû à des problèmes cognitifs / comportementaux, autres convulsions ou anomalies neurologiques)➤ Regroupement dans l'espace ou dans le temps de cas similaires➤ Déclenché par la nourriture et / ou le froid➤ Retard ou arrêt de croissance

Type de cas	Définition
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Retard de développement sexuel ou physique ➤ Symptômes psychiatriques.
	<p>Il s'agit d'un cas probable auquel s'ajoute un épisode de hochement de tête documenté qui est :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Observé par un agent de santé qualifié, ou
Cas confirmé	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Enregistrée sur bande vidéo ou ➤ Sur EEG / EMG.

OMS : Organisation mondiale de la santé ; EEG : Electroencéphalogramme ; EMG : Electromyogramme.

En dehors de ces classifications qui ont contribué à l'amélioration du diagnostic de la maladie, le NS a été identifié par un groupe de chercheurs comme appartenant à un sous-groupe d'épilepsies : les épilepsies associées à l'onchocercose (OAE). La notion d'OAE a récemment été créée par ce même groupe et regroupe les épilepsies caractérisées par un début de crises entre 3 et 18 ans chez une personne précédemment en bonne santé et survenant en zone d'hyperendémicité à l'onchocercose [43]. Etant donné la classification du NS proposée par l'OMS et son association épidémiologique avec l'onchocercose, ce groupe a considéré le NS comme une OAE.

I.6. Etiologie du NS

L'étiologie du NS est mal connue à ce jour. Les premières hypothèses ont été proposées en fonction du contexte épidémiologique de son apparition. Les pics épidémiques les plus importants du NS se sont produits en Ouganda et au Soudan du Sud pendant les périodes de conflits. L'hypothèse que la guerre soit à l'origine du NS a donc été évoquée. Une étude avait retrouvé que les pics de NS survenus dans le district de Kitgum de 2003 à 2005 puis en 2008 étaient apparus 5 à 6 ans après les pics de conflits et de morts liés à ces conflits [18]. Une autre étude avait retrouvé une association positive entre le NS et une auto déclaration d'exposition aux munitions [8]. Les guerres ont également entraîné des déplacements fréquents des ménages et une insécurité alimentaire subsidiaire ce qui a également orienté la communauté scientifique vers une éventuelle étiologie alimentaire [18]. Les symptômes psychiatriques tels que la dépression régulièrement retrouvés chez les enfants atteints de NS ont aussi été attribués à la guerre dans le cadre du syndrome post-traumatique [26].

Outre le contexte géopolitique dans lequel se sont produits les pics épidémiques de NS dans le nord de l'Ouganda et au Soudan du Sud, il se trouve que ces mêmes zones étaient endémiques à un parasite : l'*Onchocerca volvulus* (OV) responsable de l'onchocercose aussi

connue sous le nom de « cécité des rivières ». En effet, un enregistrement des différentes positions GPS (Global positioning systems) des patients atteints de NS apparus dans les trois districts les plus touchés : Pader, Kitgum et Lamwo montre un regroupement dense des cas de NS le long des rivières Aswa et Pader qui sont hyperendémiques à l'OV [13]. La guerre aurait empêché ou retardé les programmes d'élimination de l'OV et ainsi entraîné une augmentation de la prévalence du NS [44]. Des études ont également été menées au niveau individuel pour rechercher un lien entre l'OV et le NS et ces études rapportent pour la plupart, une association positive entre les deux. [3,8,45]. De même, il existe des preuves limitées, mais contradictoires, de l'association entre le traitement à l'ivermectine et la prévalence du NS [46]. La plupart de ces études individuelles ayant eu lieu sur de petits échantillons, une revue systématique s'est proposée d'effectuer des méta-analyses à effets aléatoires afin d'examiner la prévalence de l'OV parmi les cas de NS et les témoins pour pallier ce problème de taille d'échantillons [46]. Leurs résultats rapportaient que 68,0 % (IC 95 % ; 45,2-87,0) des cas de NS étaient OV+ contre 46,6 % (IC 95 % ; 16,4-78,1) des témoins et que cette différence de 21,4 % entre les populations regroupées était significative ($P < 0,0001$) même si les niveaux d'hétérogénéité étaient importants.

Cependant, la manière dont l'OV peut provoquer le NS n'est pas élucidée et plusieurs questions ont été soulevées. Tout d'abord, ce parasite est endémique dans de nombreuses régions d'Afrique, d'Amérique latine et d'Asie où il provoque la cécité des rivières, alors que le NS n'a été signalé que dans quelques régions d'Afrique. Deuxièmement, pourquoi seulement les enfants sont touchés ? Troisièmement, on ne sait pas comment les parasites peuvent provoquer des lésions cérébrales [13]. En effet, malgré la forte association avec la présence de microfilaries dans la peau, et la mise en évidence par l'IRM de lésions neurologiques macroscopiques chez certains patients atteints de NS, la mise en évidence de microfilaries dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients atteints de NS n'a pas été faite à ce jour [36,46].

En dehors de l'onchocercose, d'autres facteurs infectieux ont été évoqués. Un antécédent d'infection au virus de la rougeole a tantôt été retrouvé comme facteur associé positivement au NS [8] tantôt comme facteur associé négativement au NS [3,45]. Une autre filaire nématode humaine *Mansonella perstans* a également été retrouvée comme facteur associé positivement au NS [45]. D'autres pathogènes infectieux ont été étudiés sans qu'aucune association avec le NS n'ait été retrouvée [3,8].

L'onchocercose reste donc à ce jour la principale piste étiologique (ou en tout cas la plus étudiée) pour le NS. D'autres pistes ont cependant été explorées.

Les guerres dans le Nord de l'Ouganda et au Soudan ont entraîné des déplacements massifs des populations qui fuyaient les zones de guerre et allaient se réfugier dans des camps construits à cet effet. Il a même été signalé qu'il n'y avait pas de cas de NS dans les zones de conflit ougandaises où les personnes n'avaient pas été déplacées dans des camps de réfugiés, mais que les cas étaient apparus après la création de ces camps, approvisionnés par des aliments de secours [46]. Il a ainsi été évoqué que le NS pourrait être causé par des **neurotoxines en rapport avec ces guerres** et les déplacements dans les camps de réfugiés (consommation de certains aliments). Cependant aucune étude n'a permis d'identifier une toxine en cause [13,36]. Il est important de noter que la zone touchée en Tanzanie n'a pas connu de guerre ou de déplacement de populations de ce type, ce qui fait douter de l'association avec la guerre ou l'aide alimentaire [13].

La **génétique** a également été mise en cause du fait du regroupement géographique des cas de NS. Le fait que dans plus de 60 % des foyers présentant des cas, plus d'un enfant était affecté, a renforcé les arguments en faveur d'une cause génétique [13]. Il est important de préciser que les communautés touchées par le NS ne pratiquent pas les mariages consanguins, et à ce titre, les chercheurs de la CDC ont effectué le séquençage de l'exome de deux enfants, un ougandais et un sud-soudanais, et n'ont trouvé aucune association avec des gènes connus de l'épilepsie [13]. En somme, il n'y a aucune preuve biologique qui soutienne que le NS puisse être d'origine génétique.

I.7. Pathogenèse hypothétique du NS

La plupart des mécanismes pathogéniques du NS ont été constitués autour du principal facteur de risque étudié à savoir l'*O. volvulus*. En supposant que ce parasite soit à l'origine du NS, les différentes hypothèses ci-dessous présentées par une revue parue en 2020 [37] essayent de proposer les principaux mécanismes pathogéniques du parasite.

Invasion directe du cerveau par l'*O. volvulus*.

Des études post-mortem ont été réalisées sur des cerveaux d'enfants atteints de NS, à la recherche du parasite. Aucune d'elle n'a pas pu démontrer la présence du parasite dans le cerveau [15,47]. Il n'y a donc pas d'invasion directe du cerveau par l'*O. volvulus*.

Effet direct de l'*O. volvulus* sur le système nerveux central (SNC)

Même si le parasite n'envahit pas directement le cerveau, si *O. volvulus* est capable de pénétrer dans le SNC, le développement de crises épileptiques pourrait être possible, bien que peu probable [37]. Cette hypothèse naît du fait que de nombreuses recherches ont été entreprises pour comprendre la pathogenèse moléculaire des changements provoqués par les parasites dans le SNC pouvant entraîner une épileptogénèse. Si *O. volvulus* est capable

d'infecter le SNC, alors les résultats d'autres recherches peuvent avoir des corrélations directes avec le développement du NS en réponse à l'infection parasitaire [37].

Le NS serait une complication neurologique de l'infection à l'*O. volvulus*

On pense que les réponses immunitaires et inflammatoires de l'hôte contribuent de manière importante au développement des pathologies associées à l'infection par OV, bien qu'il existe toute une gamme de réponses immunitaires humaines à l'infection. Sur le plan inflammatoire, l'OV pourrait donc être en cause dans le NS via un mécanisme de neuro-inflammation à l'instar des formes cécitantes de l'onchocercose [37]. Une étude post-mortem a permis de relever des éléments d'une neuro-inflammation chez les enfants atteints de NS sans que celle-ci ait été attribuée à l'OV [47]. Sur le plan immunitaire, les réponses immunitaires fortes qui éliminent le parasite donnent lieu à ce que l'on a appelé un état immunitaire putatif, tandis que les réponses immunitaires inappropriées ou trop zélées (hyper réactives) donnent lieu à des pathologies à médiation immunitaire [48]. Une figure issue de l'article de Johnson *et al.* [37] résume les différents mécanismes par lesquels le système immunitaire peut être mis en cause dans les infections à l'OV (**Figure 2**). La preuve que le NS soit une maladie auto-immunitaire induite par l'onchocercose n'a pas été démontrée [49,50].

En dehors des mécanismes liés à l'onchocercose, d'autres pistes de la pathogenèse du NS ont été évoquées :

Le NS serait une maladie dégénérative : L'examen neuropathologique effectué lors de la première étude post-mortem sur des cerveaux d'enfants atteints de NS a trouvé des anomalies telles que des enchevêtrements neurofibrillaires neuronaux immunoréactifs à la protéine tau, ce qui leur a fait émettre l'hypothèse que le NS serait une maladie dégénérative [15]. Une autre étude post-mortem menée plus tard n'a pas confirmé cette hypothèse [47].

Le NS aurait une origine génétique : Comme dit plus haut, ce mécanisme est soutenu par l'épidémiologie du NS mais aucune preuve biologique n'a encore été mise en évidence.

I.8. Le Fardeau socio-économique du NS

Le NS a également un impact socio-économique en ce sens que les activités économiques des personnes en charge des enfants atteints de NS sont très réduites du fait de leur confinement à la maison, ce qui finalement affecte la famille entière, en particulier l'éducation des enfants en bonne santé [51]. Les enfants atteints de NS eux-mêmes sont un manque à gagner pour les familles car ils devaient contribuer aux tâches ménagères et plus tard à l'épanouissement de la famille par leurs activités économiques [21]. Sur le plan social, les crises quotidiennes et caractéristiques physiques telles que la salivation ou encore les changements d'humeurs rendent l'interaction difficile avec les enfants atteints de NS. De plus,

les enfants malades sont souvent séparés de leurs frères et sœurs par peur d'une transmission de la maladie par la salive [51].

I.9. Traitement

Le NS est considéré comme une forme d'épilepsie, et l'hypothèse que les antiépileptiques aideraient dans la prise en charge a été évoquée. Il a été démontré par la suite qu'un traitement régulier à base d'antiépileptiques, notamment le Valproate de Sodium pris de façon régulière était efficace pour diminuer la fréquence des crises [20] et que la maladie pourrait évoluer vers des formes d'épilepsie généralisée plus communes et mieux prises en charge. Par ailleurs, certains auteurs ont également rapporté qu'en plus des anticonvulsivants, une bonne qualité de la nutrition locale, une supplémentation en multivitamines et un suivi régulier pourraient réduire le nombre de crises voire même les stopper complètement [20,52]. Toutefois, il est important de noter qu'à certains endroits comme au Soudan du Sud, le contrôle total des crises n'a été observé chez aucun patient, que ce soit avec un traitement à base de carbamazépine seule ou en association avec le phénobarbital ou la phénytoïne [30].

Dans tous les cas, il s'agit d'un traitement symptomatique puisque l'étiologie de la maladie reste inconnue et que chez aucun patient on n'a observé un retour à l'état normal (état d'avant le début de la maladie).

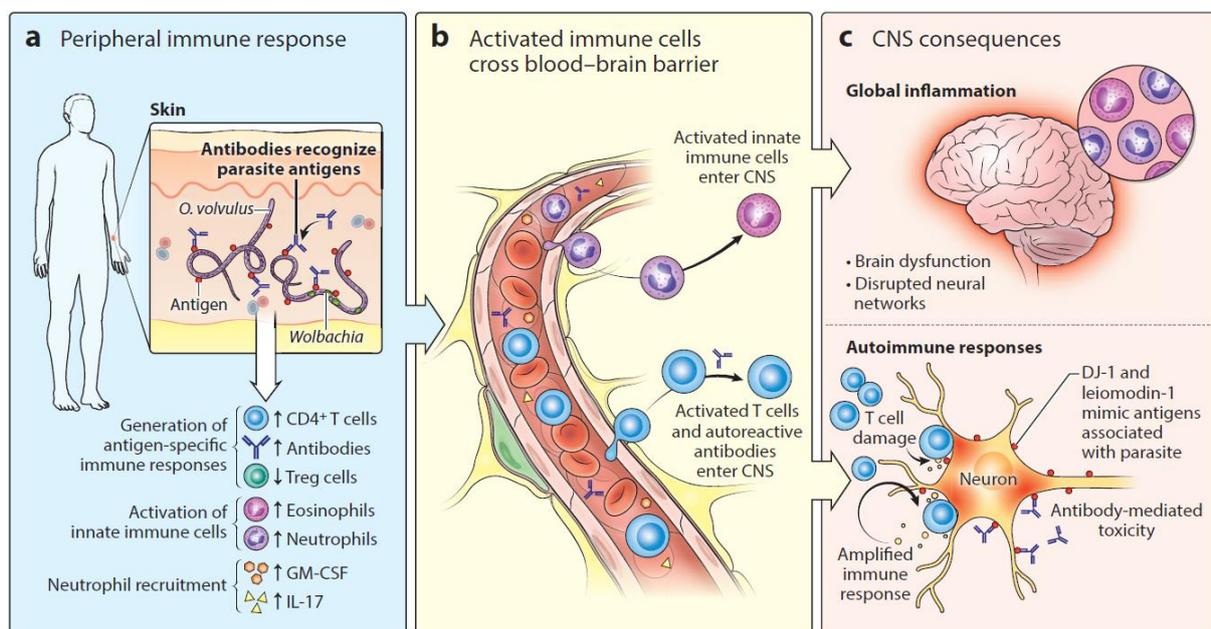


Figure 2 : Mécanismes de la réponse immunitaire de l'organisme dans les infections à *O. volvulus*.

Source : Johnson *et al.* 2020 [37]

I.10. Actions au niveau international et au niveau local contre le NS : le cas de l'Ouganda.

I.10.1. En Ouganda

Les actions au niveau international sont étroitement liées à la situation de l'épidémie en Ouganda. En effet, ce pays ayant été sévèrement touché par cette maladie, il s'est rapidement organisé et a mis en place des actions pour lutter contre l'épidémie. Le Ministère de la Santé publique en Ouganda a publié en 2018 un rapport de la lutte contre le NS [53] dont nous citerons les principaux éléments ci-après.

L'intervention du gouvernement ougandais vis-à-vis du NS débute en 2012 avec la mise en place d'un comité interministériel coordonné par le Bureau du Premier Ministre sous le Département des secours, de la préparation aux catastrophes et des réfugiés. Divers ministères, départements et agences se sont vu attribuer des rôles en fonction de leurs mandats, des stratégies ont été élaborées et des interventions ont commencé dans les districts touchés [53]. Le comité a assigné au Ministère de la Santé les rôles suivants : gestion clinique des cas, fourniture d'une alimentation thérapeutique aux personnes gravement malades et mal nourries dans un établissement de santé, renforcement de la surveillance au niveau des communautés et des établissements de santé. Les tâches du Ministère de la Santé Publique consistaient aussi à la conduite de recherches pour mieux caractériser la maladie, développer des interventions, déterminer le mode de transmission, la cause, le traitement et mener la lutte antivectorielle [13,53]. C'est pour ces dernières tâches que le gouvernement a également fait appel à l'OMS, à la CDC aux États-Unis et au Department for International Development du Royaume-Uni qui ont mené plusieurs études au Soudan du Sud et au Nord de l'Ouganda [3,7,8,28]. Le gouvernement ougandais aidé de ces différents organismes, avec des représentants d'universités locales et étrangères, a organisé une conférence scientifique en 2012 [13]. Comme mentionné précédemment, il s'agissait de la première conférence internationale sur le sujet [9]. Lors de cette conférence, les plans des enquêtes ont été améliorés et les ressources partagées, et ces collaborations ont permis de contribuer à l'amélioration des connaissances sur le sujet.

Le rapport du Ministère fait part du décompte exact du nombre de cas dans les districts touchés dans le Nord de l'Ouganda : 806 à Pader, 544 à Kitgum, 339 à Lamwo, 60 à Gulu, 323 à Omoro, 58 à Amuru et 13 à Lira, soit un total de 2 143 cas au 18 mars 2018 [53]. Ceci est la preuve qu'il existe bien un système de surveillance et détection des cas. Cette surveillance passe aussi par les structures sanitaires spécialisées dans la prise en charge du NS qui ont été créées.

En ce qui concerne les fonds investis dans cette lutte, le ministère rapportait qu'en 2018 un total de 1.851.891.500 Shilling ougandais (soit 472540 euros environ) avait été transféré aux

6 districts de Kitgum, Lamwo, Gulu, Pader, Amuru et Oyam et aux 2 hôpitaux de référence régionaux de Gulu et Lira pour la gestion du NS [53].

Le NS est donc un réel problème de santé publique en Ouganda et les actions mises en place relativement tôt (y compris les collaborations internationales) face à cette pandémie ont permis l'évolution des connaissances et une meilleure prise en charge des malades. Cette expérience ougandaise pourra très probablement être bénéfique pour les pays nouvellement touchés. Il va sans dire que l'ampleur de la riposte à l'échelle d'un pays est fonction de l'ampleur de l'épidémie dans ce pays.

I.10.2. Au niveau international

L'action au niveau international repose surtout sur les fonds que peuvent lever les différentes équipes de chercheurs qui travaillent sur le sujet et des collaborations que peuvent avoir ces équipes entre elles.

En effet, un article qui s'est intéressé au financement et à la collaboration dans la recherche et le développement pour le NS [54] a bien synthétisé les actions majeures de l'OMS vis-à-vis du NS entre 2012 et 2013 :

- **Premièrement**, l'OMS (en collaboration avec le gouvernement ougandais et la CDC) a organisé la première conférence internationale sur NS en 2012 au cours de laquelle une définition officielle de la maladie a été élaborée et un cadre de recherche collaborative a été convenu.
- **Deuxièmement**, en 2013, le NS n'a certes pas été classé dans la liste des 17 maladies tropicales négligées prioritaires mais apparaissait sur le site web de l'OMS comme l'une des sept " autres affections négligées ".
- **Enfin**, le rapport de 2012 du groupe de travail consultatif d'experts de l'OMS sur la recherche et le développement « Financement et coordination » faisait des recommandations sur la manière d'accroître la recherche et le développement (R&D) des maladies qui ont un impact important sur les pays en développement, c'est-à-dire des maladies comme le NS. L'une de ces recommandations était d'encourager le partage libre des résultats de recherche et des innovations, sans restrictions légales ou contractuelles ni paiement, dans un environnement collaboratif, généralement virtuel. En effet, une plus grande collaboration permettrait de rendre la recherche plus efficiente (sur le plan administratif et économique par exemple) et plus dynamique.

En 2015 une éditoriale a été publiée pour lancer un appel à l'union des forces dans la lutte contre le NS. Cette note concluait en disant que les chercheurs devraient unir leurs fonds, leur énergie et leurs efforts scientifiques pour surmonter les incertitudes, les spéculations et les

craintes liées au NS - non seulement en médecine mais, plus important encore, dans les populations touchées d'Afrique subsaharienne [55].

L'article cité plus haut et portant sur le financement et la collaboration dans la recherche sur le NS a été publié en 2016 [54]. Ses données provenaient d'une recherche de la littérature et des réponses de 20 auteurs ayant publié sur le sujet. Ses principaux résultats étaient :

- **Recherche ouverte** : Seulement 50 articles (dont un seul essai clinique) avaient été retrouvés sur le NS le plus ancien datant de 2008. Toutefois, 86% de ces articles étaient en libre accès. Aucun brevet lié au NS n'avait été identifié.
- **Collaboration** : Le nombre d'auteurs impliqués dans la recherche n'était pas très varié. Cinq auteurs avaient écrit 23 des 50 articles et 3 d'entre eux avaient une affiliation ougandaise. Les articles mettaient en valeur une collaboration importante puisque 31 (62%) articles incluaient les auteurs de plus d'un continent et 38 (75%) articles incluaient au moins un auteur du Soudan du Sud, de l'Ouganda et de la Tanzanie. Au total, 75% des auteurs ayant participé à l'enquête étaient pour l'utilisation d'une plateforme en ligne de partage de la recherche du fait des avantages y afférent (accès aux premiers résultats de recherche, identification des lacunes de la recherche et réduction de toute duplication potentielle des efforts).
- **Financement** : Partis de moins de 100 000 € avant 2014, le financement sur le NS a atteint 1,3 millions d'euros en 2015 et depuis cette année-là ce financement annuel est relativement stable (un million en 2017). Au total, environ 5 millions d'euros ont été investis sur le NS entre 2013 et 2019. Ces financements sont issus du secteur public, en particulier l'Union Européenne, le gouvernement néerlandais et la National Institutes of Health aux Etats-Unis.
- **Barrières** : La principale barrière évoquée par les auteurs était l'obtention des financements. Cette barrière serait essentiellement due au fait que le NS n'est pas considéré comme une priorité de financement ou un problème de santé publique, et que la maladie est tout simplement inconnue. De plus, l'OMS faciliterait cette méconnaissance en ne l'incluant pas dans son programme officiel de lutte contre les maladies tropicales négligées. Selon les auteurs de cette étude, le fait qu'une proportion non négligeable des principaux auteurs (10/26) appartienne à des institutions situées en ASS pourrait expliquer pourquoi l'obtention de financements pour la R&D sur le NS est si difficile. En effet, 81 % des bénéficiaires de subventions axées sur la recherche fondamentale sur les maladies négligées (n = 1 049) sont situés dans des pays à revenu élevé, contre 2 % (n = 29) dans des pays à faible revenu (selon la classification des revenus de la Banque mondiale).

Le bilan actuel sur la R&D sur le NS n'est pas très différent de ce qui a été présenté dans l'article précédent. La différence réside surtout sur l'augmentation importante du nombre d'articles publiés sur le sujet mais la disponibilité de ces articles reste bonne. Les articles témoignent toujours d'une bonne collaboration entre les chercheurs et donc d'un partage de résultats même si le nombre d'équipes impliquées dans la recherche sur le NS reste restreint. Cependant, il n'existe toujours pas de consortium formé autour du NS ou de groupe d'experts pour la coordination de la recherche sur le NS. Pourtant une telle initiative pourrait être la concrétisation d'une réelle collaboration internationale témoin d'une mutualisation d'efforts. C'est ce groupe qui pourrait également mettre en place la plate-forme de partage de données en ligne. Le financement demeure un véritable problème pour le NS, ce qui explique que certaines thématiques ne soient étudiées que dans quelques études, voire même une seule. D'autres thématiques comme l'onchocercose ont bénéficié d'un financement important (Projet de recherche de cinq pays sur l'épilepsie, le syndrome de hochement de tête et l'onchocercose intitulé " NSETHIO " : financement du Conseil européen de la recherche, Advanced Grant (ERC-2014-ADG), subvention n° 671055) ce qui explique que plusieurs études soient faites sur le sujet. Comme il a été relevé par les auteurs inclus dans l'article précédent, l'OMS joue un rôle important dans la levée de fonds pour le NS et ce rôle passe par la place qu'elle accorde au NS parmi les affections tropicales négligées. En attendant, les pays dans lesquels le NS sera considéré comme problème de santé publique peuvent s'inspirer de l'Ouganda pour organiser la lutte contre ce fléau.

Chapitre II. Justification, objectifs et méthodes de la thèse

II.1. Justification de la thèse

Le NS est un problème de santé publique à l'échelle des pays où il a été décrit en Afrique de l'Est. Ceci non seulement à cause de sa prévalence non négligeable [3,7], de ses manifestations cliniques et des séquelles y afférentes [6,11,12], mais aussi et surtout à cause du fardeau socio-économique que représente cette maladie tel qu'il a été présenté précédemment [21,51].

Un autre aspect à la fois important et intrigant de cette maladie est son étiologie, qui à ce jour reste toujours inconnue. De nombreuses études ont été menées pour rechercher les facteurs de risque et plusieurs pistes ont été évoquées. Parmi elles on peut citer les pistes : infectieuses (qui reviennent souvent au premier plan), toxico-environnementales, nutritionnelles, psycho-sociologiques (désordre post-traumatique induit par la guerre) dégénératives et même génétiques [46]. Aucune d'elle ne fait l'objet de certitude quant à être la « cause » du NS, d'autant plus que les résultats sont souvent contraires d'une zone à l'autre d'un même pays ou d'un pays à l'autre. Une explication de ces différences pourrait être la différence dans les méthodes utilisées dans les différentes études ou simplement la différence de population et d'environnement.

Comme constaté plus haut, les antiépileptiques usuels (notamment le Valproate de Sodium) pris de façon régulière semblent avoir des effets bénéfiques chez les enfants souffrant de NS [20]. Une amélioration de la qualité de vie, notamment sur le plan nutritionnel, semble également importante, et par conséquent à prendre en considération dans la prise en charge du NS [20,52]. Toutefois, le NS survient essentiellement dans des zones précaires et pauvres dans lesquelles l'accès aux traitements antiépileptiques est souvent compromis comme c'est le cas de nombreux autres médicaments et l'alimentation souvent restreinte.

Cette maladie requiert donc une attention particulière. Elle devrait pouvoir être rapidement diagnostiquée et une prise en charge multifactorielle devrait être mise sur pied dans les plus brefs délais afin de ralentir la progression de la maladie et ainsi limiter les séquelles à long terme. Cette attention est davantage nécessaire et urgente dans les zones où sont déclarés les nouveaux cas de NS à l'instar des pays de l'Afrique Centrale.

Une fréquence élevée de l'épilepsie a été signalée dans le village de Landja-Mboko (village situé à quelques kilomètres de Bangui la capitale) en République Centrafricaine (RCA), mais la prévalence et la cause de cette épilepsie ne sont pas connues. L'équipe U 1094 a été alertée en octobre 2017 lors d'un congrès à Anvers de la possible existence de cas de NS en RCA dans la zone de Landja-Mboko au nord-est de Bangui. En novembre 2017, le Pr Pascal Mbelesso, neurologue à l'hôpital de l'Amitié de Bangui et chercheur associé de l'U 1094 s'est

rendu dans ce village pour diagnostiquer des cas d'épilepsie et parmi eux des cas de NS. Quelques cas suspects de NS auraient été identifiés ; et d'après le point focal il en existerait d'autres. Il semble tout d'abord important de confirmer l'existence de ces cas en RCA, et de rechercher dans la littérature si d'autres cas auraient été décrits en Afrique Centrale.

Ensuite, il faudrait prendre en charge ces cas ou tout au moins proposer des programmes nationaux ou locaux organisés et coordonnés pour leur suivi en s'inspirant de ce qui a déjà été fait dans les pays d'Afrique de l'Est permettant d'acquérir une certaine expertise au fil du temps.

La cause de la maladie demeurant toujours « énigmatique » et surtout controversée sur certains facteurs, il serait intéressant de mener une étude de grande envergure et multicentrique (pour gommer l'effet des méthodes différentes) réunissant divers experts dans le domaine, et dont le but serait d'investiguer sur l'étiologie du NS. Cette thèse nait donc de la volonté d'apporter des réponses à ces questions ou du moins un début de réponse et ses objectifs sont exposés dans le présent chapitre.

II.2. Objectifs de la thèse

II.2.1. Objectif général de la thèse

L'objectif général de cette thèse était d'apporter une confirmation que le NS est présent en RCA et après avoir synthétisé les connaissances actuelles sur le sujet, proposer une étude rigoureuse et reproductible sur l'étiologie de cette maladie.

Les objectifs spécifiques (ainsi que leur chronologie) qui découlent de cet objectif général sont présentés dans la **Figure 3**.

II.2.2. Objectifs spécifiques de la thèse

II.2.2.1. Premier objectif spécifique

Le premier objectif spécifique de cette thèse était de confirmer l'existence de cas de NS en RCA puis en faire une description clinique et paraclinique détaillée. D'autre part, l'épidémiologie de l'épilepsie dans la zone de la RCA était mal connue. Il était important de pouvoir l'étudier et en particulier la situation épidémiologique du NS. Ce premier objectif spécifique a donné lieu à une enquête de terrain qui, elle, a permis de confirmer l'existence du NS en RCA, de le décrire sur un plan clinique et épidémiologique, puis de décrire l'histoire de la maladie encore mal connue.

II.2.2.2. Deuxième objectif spécifique

Le second objectif spécifique de cette thèse était de faire un état des lieux des connaissances sur le NS, notamment sur la répartition géographique des cas, sur la définition de la maladie

et sur les facteurs de risque. Pour mener à bien ce second objectif, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature. Cette revue nous a permis de décrire les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des cas de NS dans toutes les zones où ils sont apparus, de réaliser une cartographie de l'apparition de ces cas puis d'analyser l'évolution spatio-temporelle du NS. Cette revue systématique nous a également permis de faire un point sur les différentes étiologies ou pistes étiologiques déjà étudiées sur le NS.

II.2.2.3. Troisième objectif spécifique

Le troisième objectif de cette thèse était de proposer une étude étiologique et multicentrique sur le NS. En effet, la revue systématique ayant permis d'examiner la plupart des méthodes utilisées dans l'investigation de l'étiologie du NS, leurs forces et leurs limites, nous avons essayé de proposer un schéma d'étude optimal pour l'étude des facteurs associés et de la physiopathologie du NS ; schéma réalisé avec la collaboration d'un groupe d'experts dans le domaine.

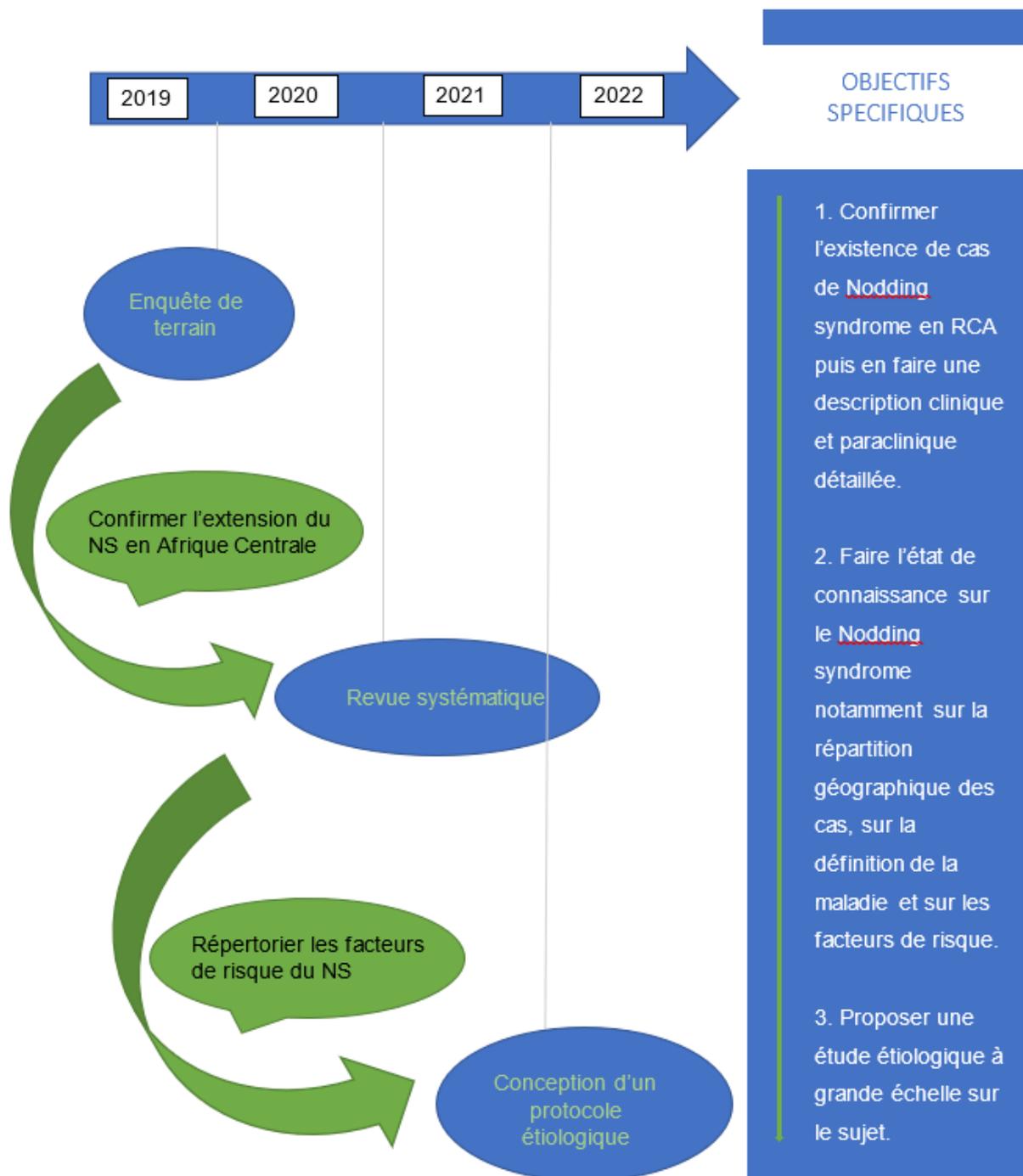


Figure 3 : Chronogramme des objectifs spécifiques de la thèse

Légende : La couleur bleue représente les différentes parties/études de la thèse et la verte représente le lien entre ces parties.

II.3. Aspects méthodologiques de la thèse

Pour atteindre les objectifs spécifiques de la thèse, celle-ci a été structurée en trois grandes parties (correspondant chacune à une étude). Ces différentes parties étaient :

- i. Une enquête de terrain en RCA,
- ii. Une revue systématique de la littérature
- iii. La réalisation d'un protocole de recherche permettant l'étude des facteurs de risque du NS.

II.3.1. L'enquête de terrain en République Centrafricaine

Afin de confirmer l'existence de cas de NS en RCA, une étude originale avec enquête de terrain a été menée dans la zone qui avait été identifiée par le point focal. Il s'agissait d'une enquête populationnelle, transversale, de type porte-à-porte.

L'objectif principal de cette étude étant de confirmer et décrire la clinique et l'histoire du NS en RCA, le type d'enquête épidémiologique le plus adapté est l'enquête transversale. Cependant, nous aurions pu imaginer faire une recherche de cas hospitaliers à travers les registres d'hôpitaux mais cette option était peu envisageable. En effet, si des cas anecdotiques ont été observés par les habitants du village en particulier par les relais de santé communautaires et ensuite rapportés aux agents de santé ou médecins de périphérie, la maladie n'était pas vraiment connue du personnel médical et donc ne pouvait pas être répertoriée en tant que telle dans les registres médicaux. Autrement dit, la pathologie n'était presque pas connue des soignants et donc même s'ils avaient reçu un cas, ils n'auraient pas pu poser le diagnostic ni le répertorier. Une deuxième raison est que la RCA est un pays qui connaît des conflits civils depuis un certain nombre d'années. Ces conflits ont entraîné la destruction de plusieurs structures mais aussi et surtout une désorganisation de plusieurs systèmes administratifs y compris les systèmes de santé. Raison pour laquelle nos collègues associés sur place nous avaient prévenu qu'il serait compliqué de mener une étude en se basant sur les dossiers médicaux des patients.

D'autres facteurs justifient le choix d'une enquête populationnelle. Notre enquête était limitée à une petite partie de toute la zone suspectée de contenir des cas de NS en RCA. Les résultats attendus étant difficiles à définir à priori (la situation du NS était totalement inconnue en RCA), cette enquête s'inscrivait dans le cadre d'une étude pilote et se voulait exploratoire. Elle avait pour but d'identifier quelques cas de NS en population avec une méthode rigoureuse qui aiderait ensuite à la conception du protocole étiologique. De plus, ce design d'enquête nous permettait également d'avoir un regard sur l'épilepsie de façon générale (c'est-à-dire les

formes les plus communes) et de fournir des données inexistantes qui pourraient aider à la prise de décisions dans les administrations sanitaires.

Une zone avait été évoquée par ceux qui ont soulevé le problème. Sur une carte de la RCA, cette zone correspondait grossièrement à un triangle défini par le fleuve Oubangui – Bangui - Damara. Avec notre collègue sur le terrain (le Professeur Pascal Mbelesso), les agents de santé communautaire et les chefs traditionnels, nous avons fait le choix d'une petite zone à investiguer dans ce triangle – il s'agissait d'une enquête pilote. Ce choix a été guidé par sa proximité avec Bangui (une dizaine de kms au Nord-Est de Bangui) et donc sa facilité d'accès.

Cette enquête nous permettait également de confirmer que les données cliniques théoriques sur le NS étaient applicables à la RCA. En effet, après avoir synthétisé les données théoriques sur la présentation clinique du NS qui était faite dans la littérature, cette étude nous permettrait de vérifier que cette présentation s'applique aussi aux potentiels cas de la RCA.

II.3.2. La revue systématique sur le Nodding Syndrome

II.3.2.1. Contexte et objectifs

Comme nous l'avons rappelé, de nombreuses études ont été publiées sur de nombreux cas de NS en Afrique de l'Est, principalement en Tanzanie, en Ouganda et au Soudan du Sud. La maladie y est restée longtemps circonscrite, à telle enseigne que la communauté scientifique s'est attelée à comprendre pourquoi cette spécificité géographique. Après la suspicion de nouveaux cas en RCA, la première réelle question était donc : Le NS est-il vraiment limité à l'Afrique de l'Est. En effet, si au cours de cette thèse nous réussissions à démontrer de façon certaine et rigoureuse l'existence du NS en RCA, alors nous serions en droit de nous demander s'il n'y a pas une progression de la maladie vers l'Ouest de l'ASS. De nombreuses questions découlent de cette réflexion : quel est le poids réel de ce fardeau en Afrique de l'Est ? Quelles sont exactement les zones qui ont été touchées ? Quelle était la prévalence du NS dans ces zones ? Y-a-t-il encore de nouveaux cas qui apparaissent ou bien la maladie a-t-elle complètement disparu ? Quels étaient les phénotypes de ces cas ? En plus des mêmes questions en Afrique Centrale, pouvons-nous nous interroger sur la récurrence de ces cas ainsi que sur leurs phénotypes et caractéristiques socio-démographiques ? Pour répondre à ces questions, il fallait mener une recherche exhaustive de la littérature. Le design qui s'y prêtait le mieux était la revue systématique.

L'**objectif principal** de cette revue systématique était de faire une mise à jour sur la situation épidémiologique du NS en Afrique subsaharienne. Cet objectif principal a été décliné en 5 questions spécifiques, lesquelles sont présentées ci-dessous.

- Outre la cartographie et représentation des différents lieux d'apparition de NS (qui constituait la **première question**), cette revue systématique nous permettrait également de recueillir plusieurs autres informations nécessaires pour pouvoir faire un point global sur la situation épidémiologique de la maladie.
- La **deuxième question** était donc celle de la définition de la maladie. En effet, étant mal connue, il est difficile de lui attribuer une définition unique et consensuelle. Celle-ci a évolué au fur et à mesure que les recherches sur le NS avançaient et aujourd'hui, celle qui peut être considérée comme officielle est la classification proposée par l'OMS en 2012. Il s'avérait donc également important de pouvoir ressortir les différentes définitions utilisées au fil du temps ainsi que leur évolution qui a certainement impacté le nombre de cas diagnostiqués.
- La **troisième question** portait sur l'étiologie de la maladie. Cette étiologie est encore considérée comme « énigmatique ». Plusieurs hypothèses sont évoquées mais aucune d'elles ne s'est révélée jusqu'ici être l'étiologie de la maladie. Les publications originales actuelles sur le NS portent en grande majorité sur la recherche des facteurs de risque ; il nous semblait donc important de faire une mise à jour et de lister tous les facteurs étudiés jusqu'alors.
- Si l'étiologie du NS était connue, son diagnostic et donc sa prise en charge ne pourraient que s'en améliorer d'une part, et d'autre part la prévention de la maladie serait mieux abordée et des stratégies seraient développées. Quelques traitements ont fait leurs preuves et certains protocoles ont même été proposés [56]. La **quatrième question** de la revue systématique portait sur la prise en charge de cette maladie. Il s'agissait là aussi de fournir une synthèse aux praticiens pour les guider dans l'identification et la prise en charge des cas, notamment dans les zones nouvellement touchées.
- Une **cinquième question** qui pouvait être évoquée est celle des présentations cliniques particulières du NS. Ayant confirmé à travers l'enquête de terrain que la présentation clinique standard du NS en RCA était comparable à celle décrite en Afrique de l'Est, notre revue systématique devait venir compléter nos connaissances en relevant les présentations atypiques (à l'instar de la catatonie) qui peuvent être décrites chez certains cas. Elle permettrait ainsi de répertorier et documenter ces signes et symptômes.

Une revue sur le NS a récemment été publiée : « Nodding Syndrome : A Scoping Review » [57]. L'objectif de cette étude était d'identifier, de classer et de résumer de manière exhaustive les données les plus récentes et les lacunes en matière de connaissances sur le NS. Cet objectif étant assez proche du nôtre, nous nous sommes proposé de mener une

lecture critique de cette scoping review et de discuter les différences entre nos travaux. Cette partie du travail est présentée en Annexe 1.

II.3.2.2. Méthode de la revue systématique

II.3.2.2.1. Types d'étude et participants

Notre revue systématique a porté sur toutes les études originales disponibles jusqu'en Novembre 2021 publiées en anglais, français ou espagnol. Nous avons inclus d'une part toutes les études portant sur la description des cas comme les articles séries de cas, les études de cas, les études transversales et d'autre part toutes celles ayant étudié une association entre le NS et un potentiel facteur associé, qu'elles soient des études transversales, de cohortes ou des études cas-témoins. Les commentaires, éditoriaux, chapitres de livres, livres, les revues de la littérature, les études qualitatives ne faisant pas mention de cas de NS ont été exclus.

Nous avons inclus les études réalisées en population générale ou sur les patients sélectionnés qui présentaient des signes spécifiques de la maladie. Ces études avaient été réalisées sur des participants chez qui des HT avaient été clairement décrits ou le diagnostic de NS posé.

II.3.2.2.2. Sources d'informations et conception de la stratégie de recherche

Les recherches se sont principalement faites dans les bases de données médicales suivantes : PubMed, Scopus, Science Direct et Web of science, en raison de leur pertinence par rapport à notre question de recherche. Le moteur de recherche « Google Scholar » a aussi été utilisé. Nous avons également exploré les données de la littérature grise en effectuant des recherches dans les bases OpenGrey, The Grey literature report et la littérature grise - Bibliothèques - Université de Montréal. Une base de données en ligne de la littérature africaine African Journals Online (AJOL) a également été utilisée. Enfin, des rapports de rencontres scientifiques internationales dans le domaine ont également été utilisés à la recherche de documents pouvant améliorer l'exhaustivité de la revue. Les références pertinentes citées dans les articles que nous avons inclus dans la revue ont également été utilisées.

Pour mener à bien cette revue systématique, nous avons dans un premier temps vérifié que les expressions « nodding syndrome » et « epilepsy » font bien partie du MeSH (Medical Subject Headings), thésaurus médical de termes reconnus par les moteurs de recherche médicaux. Certains synonymes du NS ont été inspirés d'une petite recherche bibliographique menée en amont afin d'identifier les mots-clés couramment utilisés dans la littérature par des chercheurs expérimentés dans le domaine. Sur la base de ces recherches, des discussions avec experts et connaissances, l'équation de recherche suivante a été utilisée dans les

différentes bases de données : "nodding syndrome" OR "nodding disease" OR ("head nodding disease" AND epilepsy) OR ("nodding seizure" AND epilepsy).

II.3.2.2.3. Processus de sélection

Nous avons utilisé le logiciel de traitement de données Rayyan (Qatar Computing Research Institute, Data Analytics Medical) [58] conçu spécialement pour aider les auteurs de revues à effectuer leur travail de manière rapide et organisée. Ce logiciel nous a permis de :

- Recueillir/enregistrer les notices bibliographiques des articles des différentes bases de données ;
- Éliminer les doublons ;
- Évaluer et sélectionner les études à inclure dans notre revue : les études ont été évaluées et sélectionnées par deux examinateurs indépendants. L'évaluation portait sur tous les titres et résumés des études. Enfin la sélection des études éligibles s'est faite après la lecture complète de leurs textes intégraux. Tous les désaccords dans la sélection des études entre les deux examinateurs étaient résolus par consensus après discussion et/ou en faisant appel à un troisième auteur indépendant.

Le protocole a été publié dans PROSPERO international prospective register of systematic reviews (CRD42020184438).

II.3.2.2.4. Extraction de données

Nous avons utilisé un formulaire de collecte de données pour recueillir l'ensemble des données nécessaires à l'analyse des études.

Les données extraites incluaient entre autres le 1^{er} auteur de l'étude, l'objectif, le type d'étude, la période de réalisation de l'étude, l'année de publication, la description de la population (pays d'étude, âge des participants, sexe), les critères d'inclusion et les critères d'exclusion utilisés dans chaque étude, la définition du diagnostic des cas de NS, le nombre de participants avec et sans la maladie (dans le cas des études d'association), les résultats principaux, la prévalence (si elle a été calculée), les facteurs associés et éventuellement des traitements et les outils utilisés dans chaque étude.

II.3.2.2.5. Évaluation de la qualité des études incluses

L'évaluation de la qualité méthodologique des études incluses dans notre revue s'est faite en utilisant les éléments décrits dans l'outil NOS (The Newcastle-Ottawa Scale) [59]. La qualité des études incluses était évaluée par un examinateur et contrôlée par un deuxième examinateur. L'échelle NOS pour un design donné n'était pas entièrement applicable à tous les articles issus d'études dans ce design. De ce fait, afin de déterminer la qualité finale d'un

article, nous avons quelque peu modifié l'interprétation des points (ou étoiles). Nous avons donc utilisé une échelle NOS adaptée.

Ainsi, pour les études transversales à visée analytique (avec groupe comparateur), cas-témoins, cohortes et essais cliniques, les trois volets de l'évaluation étaient entièrement pris en compte. Autrement dit l'échelle NOS normale était utilisée (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Echelle NOS

Qualité	Sélection	Comparabilité	Critère de Jugement/ Exposition	Total
Bonne	3 ou 4	1 ou 2	2 ou 3	6 à 9
Moyenne	2	1 ou 2	2 ou 3	5 à 7
Mauvaise	0 ou 1	0	0 ou 1	0 à 2

Pour les études transversales à visée descriptive, la section comparabilité et la sous-section vérification de l'exposition (appartenant à la section sélection) n'étaient pas prises en compte, ce qui modifiait l'attribution (**Tableau 3**).

Pour les études séries de cas la sélection et la comparabilité n'étant pas applicables, seule la deuxième échelle d'évaluation proposée ci-dessous a été adoptée.

Tableau 3 : Echelle de NOS adaptée

Qualité	Sélection	Critère de Jugement/ Exposition	Total
Bonne	2 ou 3	2 ou 3	4 à 6
Moyenne	1	2 ou 3	3 à 4
Mauvaise	0	0 ou 1	0 à 1

Dans ces tableaux, le total n'est donné qu'à titre indicatif puisqu'on constate bien que pour l'évaluation de la qualité d'un article, cette classification s'appuie surtout sur la répartition des points à travers les différentes sections. Ainsi un article peut être jugé de bonne qualité avec un total de 6 points tandis qu'un autre article sera jugé de qualité moyenne avec un total de 7 points. Le total ne sera donc pas pris en compte dans la suite de ce travail.

En plus de l'échelle NOS, nous avons créé une autre échelle d'évaluation de la qualité des études qui est liée au sujet. Cette échelle s'appelle DCP (pour Définition, Clinique et

Paraclinique) et prend en compte la qualité de la procédure utilisée dans chaque étude pour diagnostiquer le NS (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Echelle DCP

Items/sous-items	Score attribué			Score maximal par item
Item 1 : La Définition utilisée prend en compte				
➤ Avant 2012				
A - HT et âge de début	2pts	-	-	
B - HT seulement	-	1pt	-	
➤ Après 2012				
A - Classification OMS	2pts	-	-	
B - Autre classification et âge de début	-	1pt	-	2pts
➤ Si aucune information	-	-	0pt	
Item 2 : La Confirmation clinique est faite par				
A - Neurologue ou Neuropédiatre	2pts	-	-	
B - Médecin généraliste	-	1pt		
C - Autre personnel de soin ou aucune information	-	-	0pt	2pts
Item 3 : Examens paracliniques				
A - Si EEG ou IRM	1pt	-	-	1pt
B - Si aucun examen	-	-	0pt	

HT : Hochement de tête

Le maximum de points possibles pour le premier, deuxième et troisième volet est respectivement 2, 2 et 1 points ; soit 5 points au total. Ainsi une étude était considérée :

- De bonne qualité si son score total était supérieur ou égal à 3 points ;
- De moyenne qualité s'il était égal à 1 ou 2 points ;
- De mauvaise qualité s'il était égal à 0 points.

À la différence de l'échelle NOS, cette échelle complémentaire s'appuie sur le total des points obtenus. La somme des points a donc un sens dans cette échelle

II.3.2.2.6. Traitement de données et Analyses statistiques

Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des cas sont présentées. Il s'agit plus précisément de l'âge au moment de l'enquête, de l'âge au début des symptômes, du sexe, des critères (cliniques et paracliniques) utilisés pour poser le diagnostic. Les données quantitatives ont parfois été résumées par une moyenne tandis que les données qualitatives ont été exprimées en proportions. Cependant, aucun test statistique n'a été fait sur ces valeurs agrégées.

Une synthèse des facteurs associés au NS a également été faite. Les mesures d'associations étaient extraites lorsqu'elles étaient présentes. Une méta-analyse des différentes études ayant exploré l'association entre l'onchocercose et le NS a été effectuée. Le test d'hétérogénéité a

été effectué et interprété. Pour prendre en compte l'hétérogénéité (lorsqu'elle était présente) dans les données, les méta-analyses à partir d'un effet aléatoire ont été utilisées. Le test d'hétérogénéité était considéré comme significatif pour $p \leq 0.05$. Les résultats de la méta-analyse ont été exprimés sur un Forrest Plot. Un Funnel Plot a été fait à la recherche d'un biais de publication.

Par ailleurs, un Système d'Information Géographique (SIG) a été utilisé pour réaliser une base de données afin de produire des représentations cartographiques, traduisant nos questions sur la répartition, la distribution spatiale et la superposition avec les principaux éléments naturels d'intérêt.

II.3.3. L'étiologie du NS

L'étiologie reste un point au cœur de la recherche sur le NS. Notre première enquête en RCA ne pouvait pas être à visée étiologique puisqu'elle était exploratoire. Elle avait pour rôle de nous apprendre à mener efficacement une étude épidémiologique pour confirmer le NS. La revue systématique établirait une liste de facteurs déjà étudiés ainsi que les méthodes qui ont été utilisées. Nous savons qu'en fonction des designs d'études, de la définition de la variable d'intérêt ou des outils/méthodes diagnostiques utilisés, les résultats peuvent varier d'une étude à l'autre. Une enquête multicentrique permettrait d'uniformiser les méthodes mises en place dans l'étude des relations entre les différents facteurs de risque potentiels et le NS et ainsi, de trancher peut-être pour certains d'entre eux.

Une étude multicentrique aurait un intérêt scientifique particulièrement important sur ce sujet. Cette particularité repose sur la dimension temporelle qu'offrira ce design d'étude. En effet, si on fait l'hypothèse que le NS est une épidémie, on peut considérer que le pic épidémiologique s'est déjà produit dans un pays comme l'Ouganda en Afrique de l'Est. Par contre en RCA en Afrique centrale, soit il est en cours, soit il ne s'est pas encore produit. Le design d'étude multicentrique nous permettrait donc d'étudier les cas de NS à plusieurs stades de son évolution épidémiologique. Ce même design pourrait permettre d'étudier et de confronter différents contextes environnementaux, sociodémographiques et culturels dans lesquels survient le NS. Un avantage d'une étude multicentrique réside également dans la mise en commun de l'expérience de nombreux chercheurs/équipes travaillant ou non sur le sujet depuis longtemps, permettant ainsi d'élargir ainsi les réflexions sur la question de l'étiologie.

Enfin, sur le plan épidémiologique, les résultats d'une enquête multicentrique bien menée ont un niveau de preuve important. Cette étude pourrait être déterminante dans les prochaines orientations que prendra la recherche sur le NS.

Partie II. Contribution de la thèse à l'actualisation des connaissances sur le NS

Chapitre III. L'enquête de terrain en République Centrafricaine

III.1. Contexte

Le fardeau que représente le NS pour les familles et communautés touchées rend primordial son dépistage et sa prise en charge précoces. Il est également important de s'assurer que cette prise en charge soit pérenne dans le temps, autrement dit, d'assurer un accès au traitement antiépileptique adéquat et permanent aux cas diagnostiqués.

Une suspicion élevée de l'épilepsie avait été signalée dans le village de Landja-Mboko en RCA. Cependant, ces signalements restaient rares et dans les faits, il n'existait pas de données de prévalence pour ce village. Les données les plus récentes dans cette zone concernaient Bangui (capitale de la RCA) où une prévalence de l'épilepsie de 2,8 ‰ (IC 95 % : 1,0-6,4 ‰) (soit 5 enfants sur les 1799) avait été retrouvée dans des écoles en 2007 [60].

Pour rappel, c'est lors d'un congrès à Anvers en octobre 2017 [43] que notre équipe a été alertée par rapport à une suspicion de l'existence de cas de NS en RCA. Après la visite ponctuelle du Pr Mbelesso en novembre 2017, le point focal l'a informé que ce n'était qu'une partie des sujets et qu'il y en avait d'autres. Notre étude avait donc pour but de confirmer et de documenter les cas de NS apparus en RCA et d'en faire une description clinique détaillée.

III.2. Publication sur l'enquête originale en RCA

Article publié sur cette étude :

Metanmo S, Boumédiène F, Preux PM, Colebunders R, Siewe Fodjo JN, de Smet E, Yangatimbi E, Winkler AS, Mbelesso P, Ajzenberg D. First description of Nodding Syndrome in the Central African Republic. PLoS Negl Trop Dis. 2021 Jun 18 ;15(6) : e0009430. Doi : 10.1371/journal.pntd.0009430. PMID : 34143783 ; PMCID : PMC8244846.

[IF 2021 : 4.781]

RESEARCH ARTICLE

First description of Nodding Syndrome in the Central African Republic

Salvatore Metanmo^{1,2,3}, Farid Boumédiène^{1,2,3}, Pierre-Marie Preux^{1,2,3}, Robert Colebunders⁴, Joseph N. Siewe Fodjo^{4,5}, Eric de Smet⁴, Emmanuel Yangatimbi⁶, Andrea S. Winkler^{7,8}, Pascal Mbelesso⁶, Daniel Ajzenberg^{1,2,3}*

1 Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), U1094, Tropical Neuroepidemiology, Limoges, France, 2 Univ. Limoges, U1094, Tropical Neuroepidemiology, Institute of Epidemiology and Tropical Neurology, Limoges, France, 3 Institut de recherche pour Le développement (IRD), Associated Unit, Tropical Neuroepidemiology, Limoges, France, 4 Global Health Institute, University of Antwerp, Antwerp, Belgium, 5 HILPharma Health Organization, Yaoundé, Cameroon, 6 Faculty of Health Sciences, University of Bangui, Bangui, Central African Republic, 7 Department of Neurology and Center for Global Health, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich (TUM), Munich, Germany, 8 Centre for Global Health, Institute of Health and Society, University of Oslo, Oslo, Norway

* daniel.ajzenberg@unilim.fr



OPEN ACCESS

Citation: Metanmo S, Boumédiène F, Preux P-M, Colebunders R, Siewe Fodjo JN, de Smet E, et al. (2021) First description of Nodding Syndrome in the Central African Republic. *PLoS Negl Trop Dis* 15(6): e0009430. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009430>

Editor: María-Gloria Basáñez, Imperial College London, Faculty of Medicine, School of Public Health, UNITED KINGDOM

Received: November 18, 2020

Accepted: April 30, 2021

Published: June 18, 2021

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009430>

Copyright: © 2021 Metanmo et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its [Supporting Information](#) files.

Abstract

Background

The term Nodding Syndrome (NS) refers to an atypical and severe form of childhood epilepsy characterized by a repetitive head nodding (HN). The disease has been for a long time limited to East Africa, and the cause is still unknown. The objective of this study was to confirm the existence of NS cases in Central African Republic (CAR).

Methodology/Principal findings

This was a cross-sectional descriptive study in the general population. The identification of NS cases was conducted through a door-to-door survey in a village near Bangui along the Ubangui River. Based on Winkler's 2008 and the World Health Organization (WHO)'s 2012 classifications, the confirmation of cases was done by a neurologist who also performed the electroencephalograms. No laboratory tests were done during this investigation. Treatment was offered to all patients. A total of 6,175 individuals was surveyed in 799 households. After reviewing the cases, we identified 5 NS cases in girls aged between 8 and 16. The age of onset of the seizures was between 5 and 12 years of age. Two cases were classified as "HN plus" according to Winkler's 2008 classification. Four NS cases were classified as probable and one as confirmed according to the WHO's 2012 classification. Three of them presented with developmental delay and cognitive decline, and one had an abnormally low height-for-age z-score. Electroencephalographic abnormalities were found in four patients.

Conclusions/Significance

Nodding Syndrome cases were described in CAR for the first time. Despite certain peculiarities, these cases are similar to those described elsewhere. Given that only a small part of

Funding: The author(s) received no specific funding for this work.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

the affected area was investigated, the study area along the Ubangui River needs to be expanded in order to investigate the association between *Onchocerca volvulus* and NS and also evaluate the real burden of NS in CAR.

Author summary

Nodding Syndrome (NS) is a form of severe epilepsy that affects children in Africa. Thousands of children have been affected since its first description 60 years ago in East Africa, particularly Tanzania, South Sudan, and Uganda. Its evolution is marked by the appearance of many serious complications such as stunting, wasting, delayed sexual development, and psychiatric illness that can lead to death in some cases. Both the future of the affected children and the present of the adults in charge of them are hampered by an intolerable level of social and economic harm. Here, we describe new cases of NS that emerged in a context of extreme poverty in the Central African Republic (CAR). Because the area at risk of NS was partially investigated in this study, we urge to carry out a larger-scale study in order to assess the real burden of NS in CAR and draw the attention of public authorities.

Background

The term «Nodding Disease» appeared for the first time in 2003 referring to an atypical form of epilepsy presenting a repetitive « head nodding (HN) » triggered by food or cold temperatures, in children aged 3–18 years [1]. It was in 2012 that the expression "nodding syndrome (NS)" appeared for the first time at a World Health Organization (WHO) conference [2]. Initially the disease seemed restricted to East Africa since confirmed NS cases were retrospectively reported in Tanzania in the 1960s [3], and later in South Sudan and northern Uganda in 1990 and 2013, respectively [4]. Since then, confirmed cases were reported in Cameroon (Central Africa) and cases were suspected in Liberia (West Africa) and the Democratic Republic of Congo (DRC, Central Africa) [5–7]. It is estimated that thousands of children have been affected in Uganda, Tanzania, and Sudan [8].

Involuntary and repetitive head nodding (i.e. forward bobbing of the head) is a pathognomonic sign of NS. Other manifestations which may complete this clinical picture include: generalized seizures, cognitive impairment, psychiatric symptoms, growth retardation, and morphological malformations; the evolution of these symptoms often results in significant disability and sometimes death [8–10]. Moreover, abnormalities on electroencephalography (EEG) have been observed in some NS cases [11–13]. For example, EEG was abnormal or even markedly abnormal, showing a typical 2.5 spike wave pattern when recorded immediately after a nodding episode in two cases and electrical depression during nodding episodes in two other children [13].

There are two classifications of NS. The first was proposed by Winkler et al in 2008 and classifies patients in two categories: one with "HN alone" and one with "HN plus" i.e. HN associated with other forms of epilepsy [14]. The second classification was proposed following the first international conference on NS organized by the WHO in 2012 in Kampala. It classifies cases as suspected, probable and confirmed [2]. On the basis of new findings and the limitations of the aforementioned classifications, an expert consensus suggested a refined and

improved version at an NS conference in Gulu in 2015, but this new classification has not yet been universally adopted [15].

Regular use of routine anti-epileptic drugs (AED) may be efficient in controlling the seizures in NS patients [16]. Even though the cause of this syndrome remains unclear, an association was found in several areas with onchocerciasis or river blindness due to the parasite *Onchocerca volvulus* [17,18]. Little data is available on epilepsy in CAR, particularly in this area. The most recent data show a prevalence of epilepsy of 2.8‰ in Bangui [19]. In the First International Workshop on Epilepsy Associated with Onchocerciasis held in Antwerp (Belgium) from 12 to 14 October 2017 [20], we were told informally by colleagues from Central African Republic (CAR) that they suspected NS cases near Bangui. We conducted this study to confirm these anecdotal reports, and provide detailed clinical descriptions of NS cases in this area.

Methods

Ethics statement

Prior to conducting the study, ethical approval was obtained from the CAR Scientific Committee (authorization number: N°_32_UB/FACSS/CSCVPER/19). Written Formal consent was obtained from the parent/guardian in each case.

Study setting

Fieldwork was carried out between November 23rd and December 8th, 2019, in the village of Landja (Fig 1). The Fig 1 also shows the countries where cases of NS have been suspected and/or confirmed [5–7]. Landja is a rural area of a little more than 37,000 inhabitants located 15 kilometers at the northeast of Bangui, along the Ubangi River where active onchocerciasis transmission was recently confirmed [21]. The inhabitants live mainly from fishing and agriculture and they speak Sango, the local national language, and a few of them, French. The village is divided into 6 districts, the first being the closest to Bangui and the easiest to access. In this district, there is a health center belonging to the Bel-Espoir non-governmental organization (NGO) and managed by a state-registered nurse. This health center provides first aid and minor surgery. A second NGO called Fracarita is active in the area and its main role is the monthly free distribution of AED such as valproic acid and phenobarbital in this area.

Study design and procedures

This was a cross-sectional community-based study. The investigators were organized in three teams, each team consisting of a final-year medical student from the "Hôpital de l'Amitié" in Bangui and a local village resident who had been involved in previous surveys. NS cases were identified using an active case detection approach via door-to-door visits in the first district of Landja.

This district was chosen for two reasons: firstly, it was in this district that the Fracarita focal point initially suspected HN cases among children and issued the alert; secondly, for logistical reasons in particular the easy access to the zone. Of note, no data on *Onchocerca volvulus* endemicity were available in this area at that time. All the households were investigated and after presenting the study objectives, informed consent was obtained from the household head or his representative. Screening of epilepsy and NS cases was performed with an eight-question screening questionnaire (S1 File), which was designed for the survey and pre-tested in healthy volunteers but without performance validation. This screening questionnaire was submitted to all household members by final-year medical students. Detected NS/epilepsy cases were referred to the village health center, where a trained neurologist (PM) performed a detailed

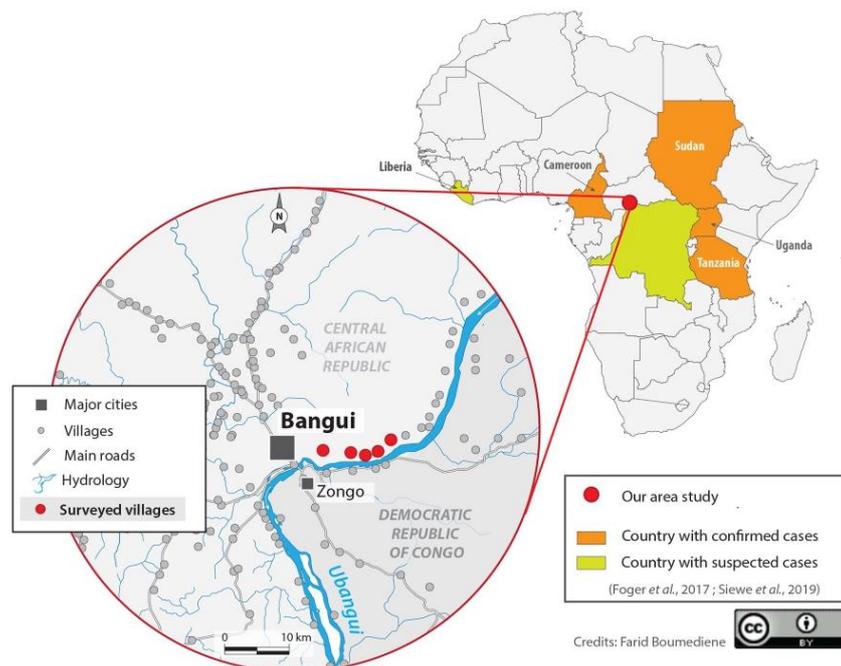


Fig 1. Map of Africa with confirmed and suspected cases of Nodding Syndrome and study area; the whole map was created by Dr Farid Boumediène.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009430.g001>

clinical and neurological examination to ascertain the diagnosis. Confirmation of epilepsy cases was supported by the collection of additional information about socio-demographic characteristics, anthropometric data, and seizure history using a second pre-tested questionnaire (S2 File). The confirmation of NS cases was done through a third questionnaire via the Kobocollect tool available in electronic devices (S3 File). A fourth questionnaire (S4 File) was used by a Medical Doctor (SM) to obtain additional data from confirmed NS cases regarding the onset and natural history of NS, including antenatal and childhood history, psychomotor development, medical and surgical history, history of medication use, and symptoms experienced before/after the onset of nodding seizures.

Persons with confirmed clinical NS agreed to undergo electroencephalogram (EEG) (“DELL de Natus Medical Incorporated, DBA Excel-Tech LDT. (XLTEK). 2568 Bristol Circle, Ontario, L6H5S1 Canada”) performed by the neurologist (PM) from Bangui. Once diagnosed with NS, the patients received anti-epileptic treatment, and were invited to attend monthly or quarterly follow-up visits with a neurologist.

Classifications

Epilepsy was defined as the occurrence of two or more unprovoked seizures at least 24h apart, as recommended by the International League Against Epilepsy [22]. As for NS, we adopted the

classifications proposed by the World Health Organization (WHO) for the differentiation of suspected, probable, and confirmed NS cases [2]. We also used the NS classification proposed by Winkler et al.: “HN only” (exclusively head nodding) vs. “HN plus” (head nodding associated with other seizure types) [14].

Retarded growth was defined as a height-for-age index less than the fifth percentile, based on the Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, USA) growth curves for children aged 2–20 years [23]. The weight-for-age index was also obtained from these curves (Z-score and percentile).

Developmental delay and cognitive decline was classified into three stages (mild, moderate and severe) based on clinical criteria according to the WHO [24].

Statistical analysis

The Kobocollect tool (Harvard Humanitarian Initiative and Cambridge, USA; <https://www.kobotoolbox.org/>) used for investigating NS cases was installed on a tablet that allowed the data to be entered offline and then sent to the server of the University of Limoges. Data security was in agreement with current French medical data confidentiality standards. Data were analyzed using Excel 2016. We report descriptive findings with proportions as percentages. No inferential statistical analyses were performed.

Results

A total of 6,175 individuals were screened in 799 households of the study area, of whom 75 were examined by the neurologist, 55 were diagnosed as having epilepsy corresponding to a prevalence of 8.9 per 1000. Seven cases were initially identified as having NS, but after reviewing the cases, we excluded two cases with HN: one had a history of tubercular meningitis at the age of four years followed by HN onset seven years later; the other had experienced several episodes of severe acute malnutrition by the age of six months, and HN started at age five (see more details in [S5 File](#)). The five NS cases corresponded to a prevalence of 0.8 per 1000 for NS and accounted for 8.3% of all persons with epilepsy (PWE) in our study population. In this paper, the focus is on describing the NS cases only.

Clinical description of Nodding Syndrome cases

Case N° 1. Female, aged 11 years, who has never been at school. Hypertonic convulsive seizures reportedly started at 30 months of age, and HN began at the age of six. Attention deficits were noticed by her mother 32 months prior to HN onset. About 24 months after the onset of NS, other symptoms emerged including difficulties to concentrate, hyperactivity, memory deficit-s, wandering behavior and four-limb deformities.

At the clinic, the patient presented with a behavioral disorder, agitation, aphasia, left spastic hemiparesis, left inwardly turned foot, tendon retractions of the two lower limbs more severe on the left and stumbling gait. Her memory and language were also impaired. We equally noted moderate developmental delay and cognitive decline, retarded growth, and stiffness of the joints and limbs. Finally, this patient was bulimic but with a normal weight-for-age index (Z-score = -1.19, percentile = 11.7%). This is the only case in which a HN was witnessed by the research team; the seizure was triggered by noise, lasted for about 30 seconds, and consisted of about 8 HN/min.

Case N° 2. Female, aged eight years, with pronounced learning difficulties at school, which got worse after HN started. She reportedly experienced attention deficits shortly before HN onset, but the exact timing could not be specified. HN started at the age of five and persisted to date. The main HN trigger was cold. The patient was mostly lucid but often had

aggressive episodes, reported to have started three months after HN onset. Memory impairment, visual and auditory hallucinations, began 24 months after HN onset. Prolonged insomnia and saddened mood were noted one and four months after HN started, respectively. The rest of the physical examination was unremarkable.

Case N° 3. Female, aged 16 years, whose HN started at the age of eight. Although this patient was an average school student, she had dropped out of school after HN onset. About 12 months following HN onset, she started experiencing learning difficulties and memory deficits. Auditory hallucinations started 24 months after HN onset. Prolonged mood changes, including episodes of sadness, also developed but the timing was unclear. A few months after the onset of HN, generalized myoclonic seizures started and were still present at the time of this study.

The frequency of HN could not be determined, and no specific HN trigger was identified. The neurological examination found a monoparesis with amyotrophy and a right claw hand, a right hand drop, and spastic, stumbling gait.

Case N° 4. Female, aged eight years, who reported onset of HN 11 months before this study, which led to her dropping out of school. Already at age five, a number of signs had appeared and were still present during our neurological examination: reduced concentration, blank staring episodes and excessive sleep. HN started in 2019 with an estimated frequency of 11–15 per minute, and was often triggered by meals taken during cold weather. Learning difficulties, little eating, lower than expected weight for age (Z -score = -3.60, percentile = 0.1%), and other symptoms appeared almost simultaneously with HN. Overall, this patient was ill-looking with obvious growth retardation (Z -score = -2.12) and loss of interest in activities. The rest of the clinical examination was unremarkable.

Case N° 5. Female, aged 15 years, unschooled, and with a family history of epilepsy (brother). At the age of 12, nodding seizures started with a frequency of 5 HN/min, which was the same seizure frequency reported at the time of the survey. There were no specific triggers for the HN. Excessive somnolence was noted by her mother prior to HN onset, with worsening thereafter. Twelve months after HN onset, she experienced progressive weakness of both lower limbs and the right upper limb which evolved into a spastic syndrome, resulting in an unstable gait confirmed on clinical examination.

Synthesis of the main characteristics of NS cases in this study

All NS cases were girls, without family ties, and their ages ranged from eight to 16 years (Table 1). Three of them (71%) were born in Ouango town. The age of HN onset was between five and 12 years, and the most recent case was in 2019. Two cases were classified as “HN plus” according to the classification by Winkler et al. (2008) and reported that generalized seizures preceded the onset of HN. Only one case (case 1) fully satisfied the criteria for « confirmed » NS according to the WHO classification. Table 2 summarizes the details of the WHO classification for each NS case.

The frequency of HN varied from 5 HN/min to 11–15 HN/min. Two cases presented with moderate developmental delay and cognitive decline and one case with mild developmental delay and cognitive decline (not interfering with daily activities). Two patients had a low height-for-age. Several seizure triggers were reported, including noise (in one out of five cases) and cold (in two out of five cases).

The medical history of the five NS cases is presented in Table 3. All reported uneventful pregnancies and childbirth. Based on the Tanner classification for sexual development [25], none of the three cases who reached puberty had a delayed development of secondary sexual characteristics.

Table 1. Socio-demographic and clinical characteristics of Patients with Nodding Syndrome, Central African Republic, 2019.

Characteristics	1	2	3	4	5
Age (years)	11	8	16	8	15
Sex	Female	Female	Female	Female	Female
Place of Birth	Ouango	Mbaïki	Ouango	Ouango	Gboko
Age at HN ^a onset (year)	8 (2014)	5 (2016)	8 (2011)	8 (2019)	12 (2016)
Other epilepsy	Generalized tonic-clonic	No epilepsy	Generalized myoclonic	No epilepsy	No epilepsy
Winkler's classification	HN plus	HN only	HN plus	HN only	HN only
WHO ^b 's classification	Confirmed	Probable	Probable	Probable	Probable
Frequency (HN/min)	8	6–10	NA	11–15	5
Trigger factor	Noise	Cold	Noise, heat	None	Meal, cold
Neurological examination	Abnormal/focal	Abnormal	Abnormal/focal	Abnormal	Abnormal/focal
Developmental delay and cognitive decline	Moderate	Mild	No	Moderate	No
Growth retardation	Yes	No	No	Yes	No

^aHN, head nodding.

^bWHO, World Health Organization.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009430.t001>

Only one patient (case 1) was treated with AED (phenobarbital) since the onset of symptoms at the age of 2.5 years. We could not have precise information but it seems that she took 100mg/day of phenobarbital irregularly based on drug availability in the NGO Fracarita. Moreover, only case 5 had a family history of epilepsy. Three cases had experienced food shortages and two had lived in camps during the war.

EEG was normal in one case (Case 5). Overall, the basic rhythm varied between 8 and 10 hertz and was reactive with eye opening. In one patient (case 1), the basic rhythm showed

Table 2. Case classification of Nodding Syndrome in Central African Republic, 2019.

Case classification ^a	Case Number				
	1	2	3	4	5
Suspected case: previously healthy person who was reported nodding their head	+	+	+	+	+
Probable case: two following major criteria and at least one minor criterion					
Major criteria					
Age 3–18 years at the onset of head nodding	+	+	+	+	+
Nodding frequency 5–20 times/minute	+	+	NA ^a	+	+
Minor criteria					
Other neurological abnormalities (cognitive decline, dropping out of school due to cognitive/behavioural problems, other seizures or neurological abnormalities)	+	+	+	+	-
Clustering in space and time with similar cases	+	+	+	+	-
Triggered by eating or cold water	-	+	-	+	-
Delayed or stunted growth	+	-	-	+	-
Delayed sexual or physical development	-	-	-	-	-
Psychiatric symptoms	+	+	+	-	-
Confirmed case: probable case with documented head nodding episodes					
Observed and recorded by a trained health-care worker, or	+	-	-	-	-
Videotaped head nodding episode or	-	-	-	-	-
Video/electroencephalogram/electromyogram documenting head nodding as atonic seizure	-	-	-	-	-

^aCase classification of Nodding Syndrome proposed by the World Health Organization in 2012 in Kampala

^aNA, not available; +, present; -, absent.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009430.t002>

Table 3. History of patients with Nodding Syndrome, Central African Republic, 2019.

Background	Case Number				
	1	2	3	4	5
Place of birth: health center/hospital	+	+	+	+	-
Normal childbirth	+	+	+	+	+
Birth trauma	-	-	-	-	-
Prematurity	-	-	-	-	-
Cry at birth	+	+	+	+	+
Psychomotor development	-	+	+	+	+
Sexual development	+	NA ^a	+	NA	+
Went to school	-	+	+	+	-
Pathology before head nodding	-	-	-	-	-
Febrile convulsions in childhood	-	-	-	-	-
Use of antiepileptic drugs	+	-	-	-	-
Use of traditional medicine	-	-	-	-	-
Family history of epilepsy and/or head nodding	-	-	-	-	+
Twin	-	-	-	-	-
Food shortages	-	+	+	-	+
Refugee Camp	-	+	+	-	-
Bulimia	+	-	-	-	-

^aNA, not available; +, present; -, absent.

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009430.t003>

theta waves of 6 hertz in the inter-ictal phase, and during somnolence we recorded diffuse slow multiple spikes occurring in a paroxysmal way and predominantly in the left hemisphere (Fig 2). Photostimulation and hyperventilation were without effect. In this case, a nodding seizure episode was triggered by noise during EEG recording, without any noticeable alterations in the wave pattern. In case 2, the EEG patterns showed diffuse slowing of cerebral activity during body movements associated with generalized slow spikes. Hemispheric depression was observed in case 3 with no critical abnormalities. In case 4, the basic rhythm in the alpha frequency band of 8 hertz was marked by the occasional appearance of slow diffuse theta waves of 4/5 hertz; hyperventilation led to a diffuse slowing of the waves, and photostimulation did not cause any change (Fig 3).

Discussion

Based on our results, the main discussion topic is to debate whether these first cases described in CAR are really NS cases or an epilepsy syndrome of which HN could be part, but does not necessarily represent NS. Indeed, some findings in the history of NS, the clinical and even paraclinical presentation can be confusing. We will present the pros and the cons related to the diagnosis of NS in our study.

The pros

Socio-demographic characteristics and background. The age of onset of HN ranged from five to 12 years, falling within the WHO probable case definition [2] and similar to what had been reported by several other authors [6,11–14,26]. This would correspond to an appearance of cases in CAR between 2011 and 2019 suggesting a recent and probably still incidental event. Families had a low socio-economic status like the majority of NS cases described both in East Africa since its discovery [3,13,18] and in Cameroon [6].

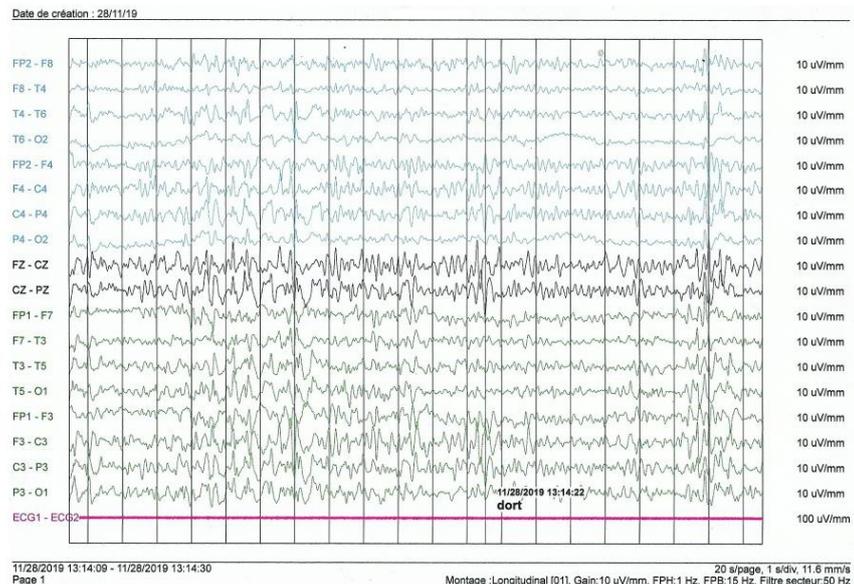


Fig 2. Interictal electroencephalogram of an 11-year-old girl (case 1).

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009430.g002>

Deliveries went well in all our cases and all babies cried immediately at birth, which is in agreement with other studies [6,26]. Parents did not associate HN seizures with epilepsy, which explains the lack of prior use of AED.

Winkler's classification, HN frequency and triggers. Two patients were classified "HN plus" according to the classification by Winkler et al. (2008). The associated epilepsy in each case was generalized epilepsy (one was myoclonic) as in most of the studies describing "HN plus" in Uganda [11,13,26] and in Tanzania [14] with variable proportions. In addition, these HN-associated seizures occurred earlier in our study compared to what was observed elsewhere [14,27].

The frequency of HN appeared to be lower in our population than in most studies conducted in East Africa. Higher frequencies were reported in some studies [18] and this is probably why the WHO refers to 5 to 20 HN/min in its definition of probable cases. However, lower frequencies were also observed elsewhere, notably in Cameroon [6]. The frequency of these seizures could be related to the severity of the disease. This is a difficult criterion to assess [6,26] and therefore often omitted [10].

In our study, as in several others, either a meal [11,13,18], or cold weather or a cold breeze [6,11,13] was the trigger for HN. In one of our cases, the mother insisted that HN were triggered when the child "ate his meal at cold hours". Seizures were triggered mainly during morning and evening meals.

Growth retardation and sexual development. One patient (20%) was small for their age compared to 40.9% (9/22) and 26.7% (4/15) in two series in Uganda [11,26]. It is a fairly common symptom and found in almost every series [6,18]. Physical deformities including limbs

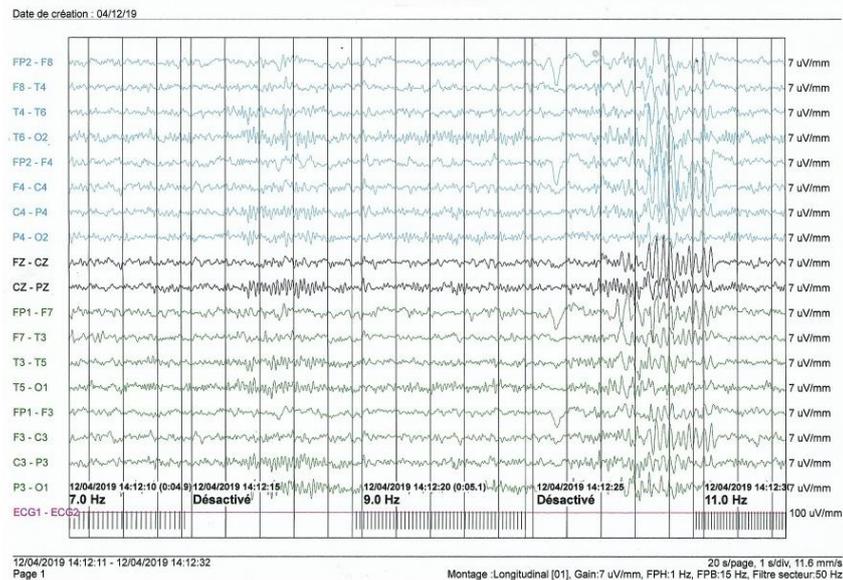


Fig 3. Interictal electroencephalogram of an 8-year-old girl (case 4).

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009430.g003>

that can be significant were described in some cases in our series and were responsible for gait disorders and functional impairment. These deformities were reported in somewhat older NS cases in Uganda [27].

No cases of delayed sexual development were identified among our NS cases. This would also be a sign encountered in variable proportions in the literature [2,11,18,26].

Developmental delay and cognitive decline, psychiatric disorders. Developmental delay and cognitive decline described in the literature [6,11–13,26,28] were also observed in our series. Only two cases (40%) showed no cognitive decline. As in Ugandan [27] and Tanzanian [14] studies, most of these signs occurred after the onset of HN (between 12 and 24 months) suggesting that this is a natural history of the disease. Cognitive impairments were relatively frequent in the different NS populations and the proportions varied according to location: 100% in Sudan [12], 45.4% in Uganda [11], and 40.3% in Tanzania [28]. The severity of these cognitive impairments also varied within each study. For example, although 100% of children had cognitive impairment in Sudan, it was severe in only 9.5% of these cases, compared to 45.4% in Uganda and 48% in Tanzania among children with cognitive impairment. Deficiencies were perhaps less severe in Central African countries, such as Cameroon [6] and CAR (this study), where cognitive deficiencies were mostly mild to moderate.

The presence of psychiatric signs (60% in our study) is quite variable from one study to another, ranging from 0% [26] to 50% [11] in the same country (Uganda). These signs as well as prolonged periods of depressive mood appeared about 24 months after HN, which is similar to what was described in Uganda [27].

Last but not least, the fact that some parents reported prodromal signs (somnolence, diminished attention, blank staring, etc.) during the months or years preceding HN onset aligns with the natural history of NS as proposed by Idro et al [27].

Onchocerciasis endemicity. Several studies reported a high number of NS cases in areas highly endemic for onchocerciasis [17,18,29]. No data on *Onchocerca volvulus* endemicity were available in this area at the time of the present study (December 2019). In January 2020, we conducted a follow-up study in the same area to assess the prevalence of onchocerciasis in children aged six to nine years, based on Ov16 antibody prevalence. Results were recently published and the overall Ov16 seroprevalence was 8.9% [21]. This means that there is an ongoing *Onchocerca volvulus* transmission in the Landja area, but the endemicity of onchocerciasis in the area is low. However, the overall prevalence of onchocerciasis antibodies was 20% in Kodjo, a village close to rapids on the Ubangui river [21]. This suggests that *Onchocerca volvulus* transmission is high and ongoing in remote villages along the Ubangui river and the burden of NS could be higher there, but the prevalence of the disease is unknown in this area where there are security concerns and problems of access.

The cons

Diagnostic certainty (WHO Classification). According to the WHO classification [2], only one of our cases was confirmed and the other four were probable. As in other studies, it was difficult to confirm a case of NS. For example, only three out of 21 cases were confirmed in Sudan [12] and none in 15 cases in Uganda [26]. Probable cases could therefore be sufficient to diagnose the disease and to manage the patients. According to the WHO classification and literature data, the diagnosis of NS may be uncertain in some cases, particularly those with focal neurological signs or symptoms (case N° 5). However, such focal abnormalities in persons with NS were already described in some series, particularly in Uganda [11,13] and Tanzania [14] but they were very uncommon. Lastly, the grouping of cases in space (associated with other clinical criteria) seems to be a very important criterion to support the diagnosis of NS. It is important to recall that an expert consensus meeting in Gulu in 2015 had already raised several limitations and shortcomings of the WHO classification and suggested a modification [15].

Electroencephalogram. Among our patients, four had an abnormal EEG. In patients with NS, EEG results were abnormal in different proportions according to the studies, ranging from 60% [14] to 100% [11]. Most of these anomalous patterns in the literature were obtained in the interictal phase as was the case in our study [12–14]. In some cases the EEG trace changed during the ictal phase (i.e. during HN) [12], but this was not observed in our cases.

Apart from a diffuse slowing observed in two of our patients, the abnormalities noted on the EEG were variable. Only two patients had slow spikes. The various other graphoelements we found could be consistent with diffuse brain damage due to different pathologies. Also, we caught a HN seizure during the EEG exam but there was no change in the EEG tracing.

These results suggest that NS may have several electroencephalographic manifestations in this population that may correspond either to a wide variety of clinical forms or to various stages of disease progression. In addition, it is important to note that there is still no consensus of what a “typical” EEG result might be in a patient with NS.

Limitations of the study. The aim of this study was to describe the clinical features of NS cases in CAR but a few limitations exist. Because of the difficulty of access to certain areas, we only surveyed one of the six districts of the Landja area and the number of NS cases identified is too low to draw definite conclusions. Therefore, it is likely that the figures presented in this study are far from the real prevalence of NS. There may also be a recall bias, especially in the

reconstruction of the history of the disease by parents or guardians, which may have impacted the timing of onset, duration of symptoms and potentially the diagnosis itself. It is also possible that we missed additional NS cases because 39% of cases detected with the screening questionnaire were not seen by the neurologist. Two main reasons were mentioned by the families: some parents said they were discouraged by their children's state of health and did not want to make any more efforts; other parents were simply absent or unavailable to take their children to the health center. To our knowledge, validated questionnaires for screening and confirmation of NS cases are not available. We therefore used non-validated questionnaires that were inspired by all the studies carried out by experts in the field. There was a variability between interviewers during the screening phase because the investigators were organized in three teams but all interviewers were trained before the study, had the same degree of education, and asked only multiple choice questions. The two confirmation questionnaires and the EEG questionnaire were administered by the same team, thus eliminating inter-interviewer variability.

Conclusion

To the best of our knowledge, our series represents the first description of probable NS in CAR. Although there may be some arguments against the diagnosis of NS in some of the cases, there seem to be more arguments that strongly suggest that the five cases described in our study should all be classified as NS. Given that only a small part of the affected area was investigated, the study area along the Ubangui river needs to be expanded in order to investigate the association between *Onchocerca volvulus* and NS and also evaluate the real burden of NS in CAR. NS is a public health problem in affected areas, but the disease is not yet known in CAR and therefore not managed efficiently. It is therefore important to sound the alarm at the level of the local health authorities in order to implement adequate care for these children.

Supporting information

S1 File. Questionnaire for the screening of epilepsy and nodding syndrome cases in the Central African Republic.

(PDF)

S2 File. Questionnaire for the confirmation of epilepsy cases in the Central African Republic.

(PDF)

S3 File. Questionnaire for the confirmation of Nodding syndrome cases in the Central African Republic.

(PDF)

S4 File. Questionnaire for the disease history of nodding syndrome cases in the Central African Republic.

(PDF)

S5 File. Description of the two suspected cases of NS that were excluded from the final sample.

(PDF)

Acknowledgments

We are very grateful to the medical students at the "Hôpital de l'Amitié" in Bangui, the Landja resident surveyors, the staff of the health center where our team was based, and the traditional

authorities for their contribution to the smooth running of this study. We would also like to thank all the patients and their relatives who gave their time to participate in this study. Many thanks to the members of the NGO Fracarita who work in the village and thanks to whom the alert was launched.

Author Contributions

Conceptualization: Salvatore Metanmo, Farid Boumédiène, Pierre-Marie Preux, Robert Colebunders, Pascal Mbelesso, Daniel Ajzenberg.

Data curation: Salvatore Metanmo, Farid Boumédiène, Daniel Ajzenberg.

Formal analysis: Salvatore Metanmo, Andrea S. Winkler, Pascal Mbelesso, Daniel Ajzenberg.

Investigation: Salvatore Metanmo, Emmanuel Yangatimbi, Pascal Mbelesso.

Methodology: Salvatore Metanmo, Farid Boumédiène, Pierre-Marie Preux, Pascal Mbelesso, Daniel Ajzenberg.

Project administration: Farid Boumédiène, Pierre-Marie Preux, Pascal Mbelesso, Daniel Ajzenberg.

Writing – original draft: Salvatore Metanmo, Daniel Ajzenberg.

Writing – review & editing: Salvatore Metanmo, Farid Boumédiène, Pierre-Marie Preux, Robert Colebunders, Joseph N. Siewe Fodjo, Eric de Smet, Emmanuel Yangatimbi, Andrea S. Winkler, Pascal Mbelesso, Daniel Ajzenberg.

References

1. Lacey M. Nodding disease: mystery of southern Sudan. *Lancet Neurol*. 2003; 2(12):714. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00599-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00599-4) PMID: 14649236
2. World Health Organization. International Scientific Meeting on Nodding Syndrome 2012. https://www.who.int/neglected_diseases/diseases/Nodding_syndrom_Kampala_Report_2012.pdf. Accessed January 14, 2021.
3. Aall-Jilek LM. Epilepsy in the Wapogoro Tribe in Tanganyika1. *Acta Psychiatr Scand*. 1965; 41(1):57–86.
4. Dowell SF, Sejvar JJ, Riek L, Vandemaele KAH, Lamunu M, Kuesel AC, et al. Nodding syndrome. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19(9):1374–84. <https://doi.org/10.3201/eid1909.130401> PMID: 23965548
5. Foeger K, Gora-Stahlberg G, Sejvar J, Ovuga E, Jilek-Aall L, Schmutzhard E, et al. Nakalanga Syndrome: Clinical Characteristics, Potential Causes, and Its Relationship with Recently Described Nodding Syndrome. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11(2):e0005201. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005201> PMID: 28182652
6. Siewe JFN, Ngarka L, Tatah G, Mengnjo MK, Nfor LN, Chokote ES, et al. Clinical presentations of onchocerciasis-associated epilepsy (OAE) in Cameroon. *Epilepsy Behav EB*. 2019; 90:70–8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.11.008> PMID: 30513438
7. Fodjo JNS, Mandro M, Mukendi D, Tepage F, Menon S, Abhafule G, et al. Onchocerciasis-associated epilepsy in the Democratic Republic of Congo: Clinical description and relationship with microfilarial density. *IBRO Rep*. 2019 1;6:S506.
8. Idro R, Opar B, Wamala J, Abbo C, Onzivua S, Mwaka DA, et al. Is nodding syndrome an *Onchocerca volvulus*-induced neuroinflammatory disorder? Uganda's story of research in understanding the disease. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2016; 45:112–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.03.002> PMID: 26987477
9. Ridler C. Nodding syndrome discovered to be a tauopathy. *Nat Rev Neurol*. 2018; 14(11):632. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0086-8> PMID: 30262930
10. Iyengar PJ, Wamala J, Ratto J, Blanton C, Malimbo M, Lukwago L, et al. Prevalence of nodding syndrome—Uganda, 2012–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014; 18;63(28):603–6. PMID: 25029112

11. Idro R, Opoka RO, Aanyu HT, Kakooza-Mwesige A, Piloya-Were T, Namusoke H, et al. Nodding syndrome in Ugandan children—clinical features, brain imaging and complications: a case series. *BMJ Open*. 2013; 3(3):e002540. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002540> PMID: 23645924
12. de Polo G, Romaniello R, Otim A, Benjamin K, Bonanni P, Borgatti R. Neurophysiological and clinical findings on Nodding Syndrome in 21 South Sudanese children and a review of the literature. *Seizure*. 2015; 31:64–71. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.07.006> PMID: 26362379
13. Sejvar JJ, Kakooza AM, Foltz JL, Makumbi I, Atai-Omoruto AD, Malimbo M, et al. Clinical, neurological, and electrophysiological features of nodding syndrome in Kitgum, Uganda: an observational case series. *Lancet Neurol*. 2013; 12(2):166–74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70321-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70321-6) PMID: 23305742
14. Winkler AS, Friedrich K, König R, Meindl M, Helbok R, Unterberger I, et al. The head nodding syndrome—clinical classification and possible causes. *Epilepsia*. 2008; 49(12):2008–15. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01671.x> PMID: 18503562
15. Spencer PS, Kitara DL, Gazda SK, Winkler AS. Nodding syndrome: 2015 International Conference Report and Gulu Accord. *eNeurologicalSci*. 2016; 3:80–3. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2015.11.001> PMID: 29430539
16. Idro R, Namusoke H, Abbo C, Mutamba BB, Kakooza-Mwesige A, Opoka RO, et al. Patients with nodding syndrome in Uganda improve with symptomatic treatment: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014; 14(4(11):e006476. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006476> PMID: 25398677
17. Foltz JL, Makumbi I, Sejvar JJ, Malimbo M, Ndyomugenyi R, Atai-Omoruto AD, et al. An Epidemiologic Investigation of Potential Risk Factors for Nodding Syndrome in Kitgum District, Uganda. *PLoS ONE*. 2013; 18(6):e66419. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066419> PMID: 23823012
18. Tumwine JK, Vandemaele K, Chungong S, Richer M, Anker M, Ayana Y, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of nodding syndrome in Mundri County, southern Sudan. *Afr Health Sci*. 2012; 12(3):242–8. <https://doi.org/10.4314/ahs.v12i3.1> PMID: 23382736
19. Mbelesso P, Tabo A, Aliamus V, Kamayengue-Guembo F, Yangatimbi E, Preux PM, et al. Sociocultural representations of epilepsy in schools in Bangui, Central African Republic. *Epilepsies*. 2009; 21(3):307–12.
20. Colebunders R, Mandro M, Njamnshi AK, Boussinesq M, Hotterbeekx A, Kamgno J, et al. Report of the first international workshop on onchocerciasis-associated epilepsy. *Infect Dis Poverty*. 2018; 22:7:23. <https://doi.org/10.1186/s40249-018-0400-0> PMID: 29580280
21. Smet E de Metanno S, Mbelesso P, Kemata B, Fodjo JNS, Boumédiène F, et al. Focus of Ongoing Onchocerciasis Transmission Close to Bangui, Central African Republic. *Pathog Basel Switz*. 2020 Apr; 9(5):337.
22. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46(4):470–2. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x> PMID: 15816939
23. Kuczumski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat* 11. 2002;(246):1–190. PMID: 12043359
24. World Health Organization. ICD-10 guide for mental retardation. 1996. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63000>. Accessed January 14, 2021
25. Emmanuel M, Bokor BR, Tanner Stages. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470280/> Accessed January 14, 2021
26. Kaiser C, Asaba G, Rubaale T, Tukesiga E, Kipp W. Onchocerciasis-Associated Epilepsy with Head Nodding Seizures-Nodding Syndrome: A Case Series of 15 Patients from Western Uganda, 1994. *Am J Trop Med Hyg*. 2018; 99(5):1211–8. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0511> PMID: 30226148
27. Idro R, Ogwang R, Kayongo E, Gumisiriza N, Lanyero A, Kakooza-Mwesige A, et al. The natural history of nodding syndrome. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2018; 1(20(6):508–16. <https://doi.org/10.1684/epd.2018.1012> PMID: 30530420
28. Winkler AS, Friedrich K, Meindl M, Kidunda A, Nassri A, Jilek-Aall L, et al. Clinical characteristics of people with head nodding in southern Tanzania. *Trop Doct*. 2010; 40(3):173–5. <https://doi.org/10.1258/td.2010.090373> PMID: 20555049
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nodding syndrome—South Sudan, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012; 27(61(3):52–4. PMID: 22278159

Les données supplémentaires qui ont été publiées avec l'article se trouvent en **Annexe 2**.

III.3. Compléments de données sur l'article

Certaines données sur cette enquête nécessitaient plus de précision dans la rédaction de la thèse. Il nous est apparu important de mieux situer notre zone d'étude en RCA et d'apporter une présentation clinique plus détaillée des cas qui ont été diagnostiqués pendant cette enquête.

III.3.1. Lieu de l'étude

La République Centrafricaine encore appelée Centrafrique est un pays entièrement enclavé situé au cœur du continent Africain. Il s'étend sur 623 000 km² du 2° au 11° parallèle Nord et du 13° au 27° méridien Est et constitue un vaste plateau situé entre 600 et 700 m d'altitude [61]. Il est frontalier au Nord avec le Tchad, au Sud avec la République Démocratique du Congo et la République du Congo, à l'Est avec le Soudan et le Soudan du Sud, à l'Ouest avec le Cameroun (**Figure 4**) [61]. Selon la Banque Mondiale, sa population était estimée à 4 745 179 millions d'habitants en 2019, l'espérance de vie à la naissance était de 53,2 ans et il est classé comme pays à revenu faible [62].

L'organisation territoriale en Centrafrique est divisée en 7 régions, 16 préfectures, 72 sous-préfectures, 175 communes, plus de 8 500 villages et quartiers. Sa capitale s'appelle Bangui (889 000 habitants) et les langues officielles sont le Français et le Sango [61].

Notre étude a eu lieu dans une partie de la commune de Bimbo 5 (Latitude / Longitude : 4° 15' 24" N / 18° 24' 57" E). Cette commune fait partie de l'agglomération de Bangui. Elle est située dans la préfecture de Ombella-M'Poko dont elle constitue le chef-lieu et l'une des six sous-préfectures. Bimbo 5 serait divisé en 36 villages et quartiers répartis en 6 blocs (**Annexe 3**). Notre enquête a eu lieu dans le premier bloc (soit 6 villages), qui se fait communément appeler Landja. Cette zone a été choisie car elle correspondait à une partie de la zone d'alerte qui avait été indexée lors du congrès à Anvers en 2017 et parce qu'elle était plus ou moins facile d'accès. Il s'agissait donc d'une zone rurale/périurbaine et pauvre à risque d'inondation (à proximité du grand fleuve Oubangui) et dans laquelle les habitants vivent essentiellement de pêche et d'agriculture.

III.3.2. Description plus détaillée des cas et histoire de la maladie

La présentation des cas de NS diagnostiqués lors de notre enquête de terrain a été synthétisée dans l'article scientifique. Nous nous proposons de présenter ces cas (sous forme de fiches cliniques) de manière plus complète à savoir les antécédents, l'histoire de la maladie et l'examen clinique au moment de l'enquête. Les cas seront présentés comme dans l'article c'est-à-dire que les 5 premiers correspondent à ceux dont le diagnostic de NS avait été

clairement établi et les deux autres à ceux dont le diagnostic n'était pas clair et qui avaient été présentés en annexe de l'article.



Figure 4 : Carte de l'Afrique présentant la RCA et ses pays limitrophes.

Patiente N° 1 ; Enquête 1, cas publié

Antécédents : Fillette âgée de 11 ans et non scolarisée. Elle se nourrissait essentiellement de viande de bœuf et de poisson d'eau douce. Par ailleurs elle consommait fruits, produits laitiers, légumes, tubercules et œufs ; s'abreuvait à l'eau du forage. Elle était 6^{ème} d'une fratrie de 7 enfants et aucun autre cas d'EP (EP) ou de NS n'avait été rapporté dans la famille.

Histoire de la maladie : La précision temporelle dans l'histoire naturelle de la maladie et les antécédents était difficile à obtenir du fait de l'âge du répondant ou de l'ancienneté de la maladie. La patiente serait née à terme dans un centre de santé, l'accouchement se serait déroulé normalement et elle aurait crié aussitôt. Dans la petite enfance, elle n'avait subi aucun traumatisme ni souffert d'aucune pathologie particulière si ce n'est qu'elle avait marché à l'âge de 5 ans. La maman rapportait que les crises de HT auraient débuté vers l'âge de 6 ans et que ces crises étaient précédées de crises convulsives toniques apparues vers 2,5 ans. Puis, 36 mois environ avant le début des HT, la mère aurait constaté des périodes d'inattention chez l'enfant. Environ 24 mois après le début des HT, la maman aurait observé d'autres symptômes tels que difficulté de concentration, mémoire déficiente, hyperactivité, errance et déformations des membres. Depuis le début des crises, la patiente prenait des antiépileptiques jusqu'au moment de l'enquête. Il n'y avait pas d'antécédents de prise d'ivermectine.

Présentation clinique : L'état général était conservé et la conscience normale. Cependant, nous avons noté un trouble du comportement, un état d'agitation, une aphasie, une hémiparésie gauche spastique, un pied gauche en équinisme, une marche fauchant. Le langage et la mémoire étaient également atteints. Un retard mental modéré avait été observé ainsi que d'autres comorbidités telles que le retard de croissance, des déformations et raideurs articulaires et une raideur des membres. C'était le seul cas de NS où nous avons pu objectiver une crise de HT. La crise avait été déclenchée par le bruit, avait duré en moyenne 30 secondes et environ 8 HT avaient été comptés. La maman rapportait que la fréquence des crises n'avait pas évolué avec le temps et que ces dernières étaient souvent accompagnées d'absences. Nous n'avions cependant pas objectivé de crises convulsives mais leurs descriptions faites par la maman avait fait poser le diagnostic de crises généralisées tonico-cloniques.

Un autre mouvement particulier a été observé : le torse tout entier faisait un mouvement dorso-ventral répétitif et involontaire pendant environ 45 secondes et ensuite elle se mettait à tapoter sa cuisse pendant environ 20 secondes. La patiente émettait souvent des sons étranges. Elle n'était cependant pas agressive et était coopérante. Une importante boulimie et une errance ont été observées et celles-ci ont été confirmées par la maman.

Diagnostic : Le diagnostic final était donc : cas confirmé de NS associé à une autre forme d'EP.

L'EEG réalisé en phase inter critique (**Figure 5**) révélait la présence de polypointes ondes lentes généralisées accentuées lors de la somnolence.



Figure 5 : Electroencéphalogramme du cas 1

Patiente N° 2 ; Enquête 1, cas publié

Antécédents : Fillette âgée de 8 ans accompagnée par sa grand-mère avec qui elle vivait depuis 4 ans environ. Les événements antérieurs à cette date étaient donc mal connus. La grossesse et la naissance de l'enfant se seraient déroulées normalement sans notion de prématurité. La patiente consommait rarement de la viande, son alimentation était principalement faite de poisson d'eau douce, de légumes et d'œufs. Elle consommait l'eau du forage. Elle était l'aînée d'une fratrie de 4 enfants et aucun autre membre de la famille ne présentait des symptômes d'EP ou de NS. Elle avait vécu dans un autre village (celui de sa mère), Mbaïki, à des centaines de kilomètres de Landja où elle était arrivée en 2015 parce qu'elle fuyait la guerre. La famille aurait vécu dans des camps de réfugiés et aurait connu des pénuries alimentaires

Histoire de la maladie : La grand-mère rapporte que l'enfant n'était pas très brave à l'école avant le début de la maladie mais que son niveau avait davantage baissé depuis le début de celle-ci. Au moment de l'enquête, elle était toujours scolarisée, en classe de Cours Préparatoire 1 et avait d'importantes difficultés d'apprentissage. La grand-mère aurait observé des périodes d'inattention un peu avant le début des crises (mais elle n'avait pas pu dater le début de ce symptôme). Les HT auraient commencé chez la petite fille vers l'âge de 5 ans et étaient toujours d'actualité. Elle aurait environ 6 à 10 HT par minute. Les crises étaient déclenchées par le froid et l'enfant était plutôt amorphe mais avec des périodes d'agressivité qui avaient débuté 3 mois après la maladie. Les difficultés d'apprentissage, les troubles de la mémoire, les hallucinations visuelles et auditives auraient débuté 24 mois après le début des crises de HT. Les périodes prolongées de tristesse et les insomnies avaient débuté respectivement 1 et 4 mois après le début des crises. Enfin la grand-mère rapporte que la petite fille aurait eu une déformation importante de la poitrine environ 12 mois après le début des crises de HT et qu'elle aurait été traitée et guérie par la médecine traditionnelle.

Présentation clinique : Nous n'avons objectivé aucune déformation chez l'enfant à l'examen clinique. Son état général était conservé mais l'enfant semblait amorphe. Le reste de l'examen clinique était sans particularités. La patiente n'avait jamais pris d'antiépileptique. Elle n'avait par ailleurs jamais fait de crise convulsive.

Diagnostic : Aucune autre comorbidité n'avait été détectée en clinique et le diagnostic posé (en dehors de l'EEG) était celui de cas probable de NS.

A l'EEG inter critique (**Figure 6**), nous avons noté des ondes lentes généralisées s'exprimant parfois par bouffées paroxystiques



Figure 6 : Electroencéphalogramme du cas 2

Patiente N° 3 ; Enquête 1, cas publié

Antécédents : Fille de 16 ans accompagnée de sa maman qui comme la plupart était illettrée et avait quelques problèmes à dater les événements. La patiente consommait essentiellement la viande de bœuf et le poisson d'eau douce mais aussi légumes, fruits, tubercules et œufs, et s'abreuvait à l'eau du réseau public. La famille avait connu des pénuries alimentaires, la guerre et avait vécu dans des camps de réfugiés. La patiente serait née par voie basse dans un centre de santé. L'accouchement se serait bien déroulé, tout comme la grossesse. L'enfant aurait crié aussitôt à la naissance et serait née à terme sans traumatisme. Elle était 8^{ème} d'une fratrie de 8 enfants. Elle avait marché très tôt (9 mois) et avait parlé à 24 mois. Bref elle avait une naissance et une enfance normales jusqu'à 6 mois avant ses 8 ans.

Histoire de la maladie : En effet, les crises de HT avaient commencé à l'âge de 8 ans mais 6 mois avant sa mère avait observé des difficultés d'expression orale qui se sont régularisées avec le temps (on ne savait pas exactement combien de temps ça avait duré) ; et au moment de l'enquête, la patiente s'exprimait à nouveau normalement. Environ 12 mois après le début des HT, la patiente avait commencé à avoir des difficultés d'apprentissage et une mémoire déficiente. Les hallucinations auditives auraient commencé 24 mois après le début des HT. La patiente avait également des périodes prolongées de mauvaise humeur ou de tristesse dont la maman n'avait pas pu dater l'apparition. Il n'y avait aucun antécédent de parasitose ou médicamenteux. Les crises convulsives seraient apparues quelques mois après les crises de HT (la période exacte n'étant pas déterminée) et étaient toujours d'actualité lors de l'enquête. Il s'agissait de crises d'épilepsie généralisée myoclonique avec perte d'urine sans perte de connaissance. La patiente avait également des crises généralisées type absences. Elle était allée à l'école jusqu'au Cours préparatoire 2 mais avait déjà un niveau médiocre. Depuis le début des HT, elle était déscolarisée. Son comportement était resté normal après le début des crises.

Présentation clinique : La patiente coopérante, attentive, répondait aux questions, exécutait les ordres. La fréquence des HT n'avait pas pu être déterminée par la maman qui cependant affirmait que cette dernière n'avait pas augmenté avec le temps. Elle rapportait également qu'il n'y avait à sa connaissance aucun facteur spécifique qui déclencherait les crises. La conclusion de l'examen neurologique rapportait une mono parésie brachiale avec amyotrophie du Membre Supérieur (MS) avec griffe de la main droite, chute du poignet en col de cygne. Les réflexes ostéo-tendineux étaient vifs aux MS, et la marche était spastique et fauchant. Le langage n'était pas atteint. Le reste de l'examen était normal, pas de retard de croissance, pas de retard sexuel ou autres troubles.

Diagnostic : Nous avons donc conclu à un NS probable associé à une autre forme d'EP.

Du fait de l'agitation de la patiente pendant l'EEG (**Figure 7**), celui-ci avait été réalisé en position couchée et en phase inter critique. L'examen révélait un microvoltage et dépression hémisphérique gauche.



Figure 7 : Electroencéphalogramme du cas 3

Patiente N° 4 ; Enquête 1, cas publié

Antécédents : Fillette 8 ans, chétive, chez qui les HT avaient débuté 11 mois plus tôt. Les antécédents de grossesse et d'accouchement étaient sans particularité. L'enfant aurait marché à 9 mois et parlé à 18 mois. Elle consommait régulièrement : viande de bœuf, viande de brousse, poisson d'eau douce, légumes, fruits, tubercules, œufs, produits laitiers et eau de forage. Elle était l'aînée d'une fratrie de 3 enfants, les 2 autres étant jumeaux et apparemment bien portants. La patiente n'avait jamais vécu dans un autre village, mais avait connu la guerre et s'était déplacée à cause d'elle quelques mois dans sa famille en RDC.

Histoire de la maladie : Comme pour la plupart des cas qui avaient été scolarisés avant le début des HT, cette fillette avait un rendement scolaire médiocre. Elle avait fréquenté jusqu'au Cours Préparatoire 1 et était déscolarisée au moment de l'enquête. À partir de l'âge de 5 ans, soit environ 3 ans avant le début des HT la mère avait remarqué plusieurs symptômes chez la fillette notamment : une baisse de la compréhension avec des difficultés de concentration, des épisodes répétés de regards vides, un sommeil excessif et un enfant qui devenait amorphe. Tous ces signes apparus environ 36 mois avant le début des HT étaient toujours présents au moment de l'enquête. Après les HT, la faculté de parler ou de marcher n'avait pas été altérée. La mère décrivait 11 à 15 HT par minutes et cette fréquence n'aurait pas augmenté depuis le début. Les crises seraient déclenchées régulièrement au petit matin et dans la soirée lorsque l'enfant mangeait. En fait la mère expliquait que les crises étaient déclenchées au cours des repas qui se prenaient pendant qu'il faisait froid. Les notions de repas et de froid seraient donc toujours associées. Les difficultés d'apprentissage et le fait que l'enfant mangeait mal seraient survenus presque au même moment que les HT. La mère disait également qu'à cet âge, l'enfant n'était pas capable d'attiser un feu de bois ou de laver les assiettes à la maison, choses que faisaient les enfants du même âge, ce qui nous avait permis d'évoquer une apraxie idéatoire même si on n'avait pas vraiment noté une franche difficulté de réalisation de gestes pendant l'examen clinique. Il n'existait par ailleurs pas d'antécédents médicamenteux.

Présentation clinique : Cliniquement, elle était pâle et maigre, ressemblait à un enfant de 5 à 6 ans maximum donc avait un retard de croissance visible. La mère nous avait signalé que l'enfant était plus potelée un an plus tôt. Elle n'avait aucune déformation corporelle ni aucune autre comorbidité. C'était un enfant ralenti sur le plan psychomoteur, amorphe avec un désintéressement de tout. Elle avait également un retard mental modérément important qui affectait quelque peu les activités quotidiennes.

Diagnostic : Par ailleurs, la patiente n'avait jamais fait de crises convulsives. Nous avons conclu à un cas probable de NS étant donné que nous n'avions pas objectivé la crise.

On notait des bouffées paroxystiques d'ondes lentes généralisées activées par l'HPN (hyperventilation) et la SLI (Stimulation lumineuse) à l'EEG inter critique (**Figure 8**).

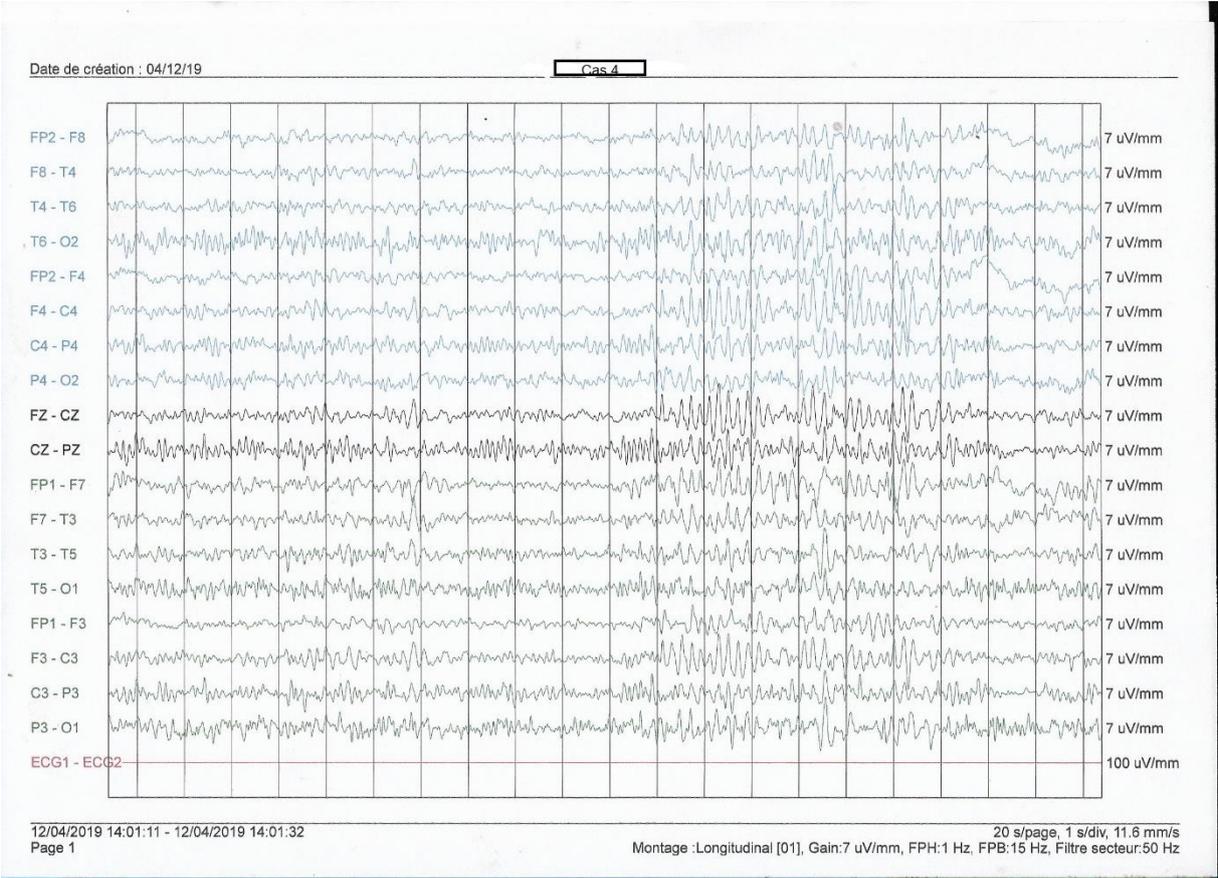


Figure 8 : Electroencéphalogramme du cas 4

Patiente N° 5 ; Enquête 1, cas publié

Antécédents : Fille âgée de 15 ans. Sa maman manquait de précisions dans la datation des évènements. Elle était aussi accompagnée de son frère aîné qui lui, était plutôt amorphe, avec trouble mental, désorientation et souffrait d'EP généralisée avec des crises complexes. Il était âgé de 17 ans mais semblait plus petit qu'elle et avait une déformation du dos ; cependant ne présentait pas de HT. La patiente consommait surtout du poisson d'eau douce, des légumes, des fruits, des œufs, des tubercules et des produits laitiers. Elle consommait essentiellement l'eau du forage mais parfois l'eau du puits. Elle était la cadette d'une fratrie de 7 enfants et il n'y avait pas d'autres cas de NS ou d'EP dans la famille en dehors de son frère sus-cité. La famille a connu des pénuries alimentaires importantes. Elle vivait dans un autre village et s'était déplacée en 2012 à cause de la guerre mais la mère ne pensait pas que l'enfant ait subi des traumatismes de guerre. Elle n'avait jamais vécu dans les camps de réfugiés.

Histoire de la maladie : La patiente serait née à domicile mais la maman rapportait que la grossesse et l'accouchement se seraient bien passés, elle avait crié à la naissance et n'avait pas eu de traumatisme. Elle avait marché à 15 mois et a parlé à 18 mois. Son enfance s'était passée sans faits marquants. Elle n'avait pas pu aller à l'école par manque de moyens. Cependant, c'était une fille très travailleuse qui aidait beaucoup sa maman dans les travaux champêtres et ménagers. A l'âge de 12 ans, elle avait commencé à manifester des HT d'une fréquence d'environ 5 HT par minute. Cette fréquence n'avait pas changé et il n'y avait pas de facteurs particuliers déclenchant les crises. La mère rapportait avoir observé quelques temps avant (sans précision de date) une somnolence excessive de l'enfant qui se serait même un peu aggravée après le début des crises.

Présentation clinique : Cette patiente avait une particularité, c'est qu'elle était très éveillée et attentive, il lui arrivait même de reprendre sa mère sur certaines réponses. Elle semblait très intelligente et très sociable. Environ 12 mois après le début des crises, la maman avait remarqué une faiblesse dans les 2 membres inférieurs (MI) de l'enfant qui aujourd'hui avait évolué en un syndrome pyramidal spastique des 2 MI et du membre supérieur (MS) droit lui conférant une marche assez particulière et spectaculaire. C'était une marche à la fois spastique et fauchant qui déséquilibrait la patiente. Elle n'avait ni paralysie, ni faiblesse musculaire ni déclin cognitif mais avait des contractures. Aucune autre déformation n'avait été notée. Elle n'avait pas de retard de croissance et avait des cicatrices chéloïdes avec des raideurs articulaires. Conclusion de l'examen neurologique : Hémiparésie spastique droite associée à une spasticité du MI gauche avec des réflexes ostéo-tendineux vifs aux 2 MI et au MS droit. Signe de Babinski bilatéral.

Diagnostic : Cas probable de NS. L'EEG réalisé en phase inter critique était normal.

Patiente N° 6 ; Enquête 1, non-cas publié

Antécédents : Garçon âgé de 9 ans, non scolarisé et venu en consultation avec sa mère pour HT. Il était le 2^{ème} d'une fratrie de 6 enfants et était issu d'une grossesse gémellaire. Cependant, aucun autre cas de NS ou d'EP n'avait été retrouvé dans la famille. L'accouchement aurait eu lieu à terme et ce serait déroulé normalement dans un centre de santé et la grossesse sans particularité. Mais l'enfant n'avait crié qu'après réanimation de quelques minutes contrairement à son jumeau qui lui avait crié de suite. Son développement psychomoteur semblait s'être bien déroulé, du moins jusqu'à un certain âge. Il avait dit ses premiers mots à 12 mois (papa, maman, etc.) et marché à 14 mois. Le patient mangeait beaucoup de viande de bœuf, de poulet et de cabri. Il consommait aussi régulièrement les poissons d'eau douce, les fruits, les légumes, les tubercules (essentiellement le manioc), les œufs. Il s'abreuvait à l'eau courante du réseau publique. La famille avait connu des pénuries alimentaires surtout pendant la guerre où elle avait vécu dans des camps de réfugiés.

Histoire de la maladie : Dans ce cas particulier nous n'avions pu estimer aucune date d'apparition d'un symptôme. Mais l'histoire suivait quand même une certaine chronologie et la mère avait essayé de dater les faits les plus marquants pour elle (comme quand l'enfant avait arrêté de parler). A l'âge de 4 ans, le patient aurait subitement eu des crises de type tonico-cloniques importantes avec émission de bave et d'urines. Admis dans un service de pédiatrie d'un hôpital de la place, le diagnostic posé et le traitement fait étaient méconnus de la maman qui cependant décrivait cette maladie comme une méningite. L'enfant aurait reçu un traitement antibiotique puis un autre traitement qui a duré 6 mois environ puis n'a plus fait de crises de ce type. Nous avons fait le postulat que le diagnostic posé était celui de méningite tuberculeuse et que le patient avait reçu une antibiothérapie et une thérapie antituberculeuse à base de RHEZ (quadrithérapie à base d'isoniazide, de rifampicine, de pyrazinamide et d'éthambutol). Cette méningite aurait paralysé l'enfant qui avait donc perdu sa faculté à marcher. Il aurait suivi des séances de Kinésithérapie et à l'âge de 6 ans se serait remis à marcher. A l'âge de 5 ans par contre, il aurait perdu la parole et cette aphasie motrice était toujours d'actualité au moment de l'enquête (il émettait juste des sons).

Toujours à 6 ans, l'enfant aurait recommencé à faire des crises convulsives mais qui étaient juste toniques avec perte de connaissance, émission d'urine mais sans émission de bave. Ces crises étaient également contemporaines de l'enquête. A l'âge de 7 ans, la mère avait observé que l'enfant avait commencé à hocher la tête. Il faisait des crises d'à peu près 4 HT par minute (information pas très sûre et difficile à confirmer) qui étaient déclenchées par le bruit et la chaleur. Ces crises n'avaient malheureusement pas pu être objectivées pendant notre examen clinique. Plusieurs symptômes s'étaient développés par la suite :

- Comportement agressif : lorsqu'il faisait sa crise de HT et que quelqu'un essayait de l'aider, ses réactions étaient très violentes. Même en dehors de ses crises, il avait souvent des pics d'agressivité même envers les inconnus.
- Episodes répétés de regard vide : Il avait régulièrement des absences et était également très distrait. Nous l'avons aussi remarqué en consultation.
- Difficultés de concentration
- Hyperactivité : il était très agité et jouait tout le temps.
- Il aurait des hallucinations visuelles et auditives surtout pendant le sommeil : avait souvent des cris violents et faisait signe qu'il entendait des voix et qu'il était poursuivi.
- Il avait une baisse de l'audition selon sa maman mais rappelons que l'enfant ne parlait pas.
- Errance : Il avait tout le temps envie de s'en aller. Sa maman nous a dit qu'elle ne l'attache jamais.

Comme précisé plus haut, sa maman avait observé tous ces signes mais à aucun moment elle n'a pu dater leur apparition.

Présentation clinique : A l'examen neurologique, il existait une agitation psychomotrice, une surdi-mutité, un trouble mental peu important, un déclin cognitif avec atteinte du langage, du jugement et du raisonnement. Nous avons aussi objectivé une grande liaison de grattage sur le tiers distal de la face antérolatérale de sa jambe gauche. Il n'y avait aucune déformation, aucun retard de croissance ou autre comorbidité si ce n'est que comme pour notre premier cas de NS, nous avons une notion de boulimie.

Diagnostic : Cas probable de NS associé à une autre forme d'EP. L'argument contre ce diagnostic est l'histoire de la maladie. En effet l'hypothèse que l'enfant ait eu une méningite tuberculeuse dans l'enfance peut faire penser que cette symptomatologie soit en fait des séquelles de cette méningite.

L'EEG réalisé en phase inter critique était normal (**Figure 9**).

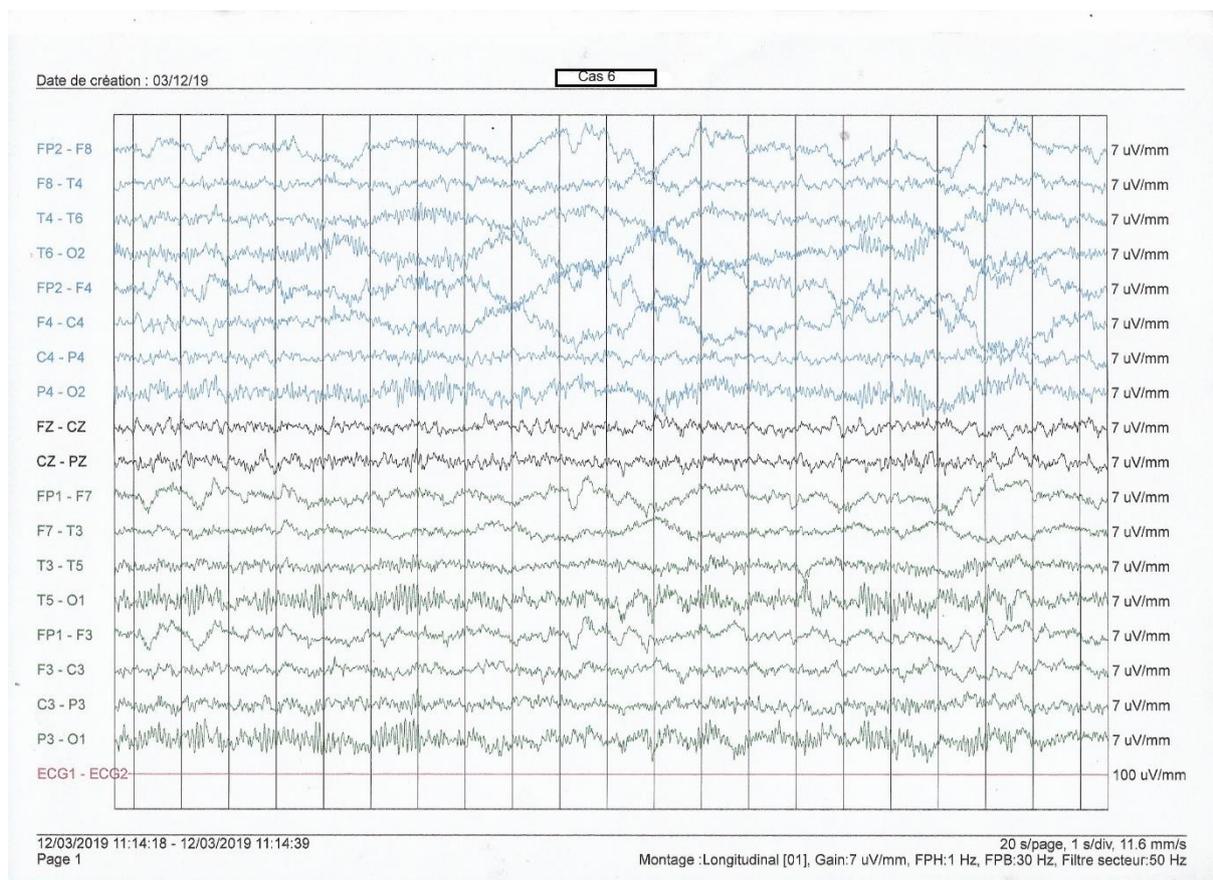


Figure 9 : Electroencéphalogramme du cas 6

Patiente N° 7 ; Enquête 1, non-cas publié

Antécédents : Fillette de 9 ans venue en consultation avec sa grand-mère avec qui elle vivait. C'était une jumelle, dont le jumeau était un garçon qui se portait apparemment bien. Leur grossesse s'était passée sans problème majeur et l'accouchement également se serait passé sans soucis dans un centre de santé. Les enfants avaient crié aussitôt à la naissance et n'avaient pas eu de traumatismes. Elle consommait très peu de viande et de poissons et se nourrissait essentiellement de légumes, fruits, produits laitiers, tubercules et œufs, s'abreuvait à l'eau du réseau publique. Elle était la 2^{ème} née d'une fratrie de 5 enfants et aucun autre cas de NS ou d'EP n'avait été signalé dans la famille. La famille avait connu la guerre et des pénuries alimentaires mais n'avait jamais vécu dans un camp de réfugiés.

Histoire de la maladie : A 6 mois, l'enfant aurait présenté une Malnutrition Aigüe Sévère (MAS), elle avait été internée dans le service de pédiatrie d'un hôpital de la place. Il se pourrait qu'elle ait fait plusieurs crises de MAS au cours de sa vie. Ces multiples MAS avaient donné suite à une régression des acquisitions psychomotrices et l'installation d'une hypotrophie généralisée. L'enfant aurait été hospitalisé à de nombreuses reprises pour un tableau d'encéphalite non étiquetée. Les crises convulsives avaient débuté quelques mois après l'installation de la MAS. Plusieurs symptômes se seraient développés au cours de cette période (soit 66 mois avant le début des HT) et étaient toujours présents chez l'enfant le jour de l'examen notamment une baisse de la compréhension, des périodes d'inattention, périodes de fixité ou de regards vides, difficultés d'apprentissage, difficulté de concentration, enfant amorphe et déficience auditive. Jusqu'à l'âge de 6 mois l'enfant se développait au même rythme que son frère mais qu'après la MAS elle avait commencé à remarquer tous les précédents troubles en comparaison avec ce dernier. C'était un enfant devenu mou, paresseux et dont le développement psychomoteur s'était ralenti conduisant à un enfant avec hypotrophie sévère à l'examen clinique.

Présentation clinique : C'était un enfant amaigri, un peu défiguré, qui avait le regard évasif, qui n'entendait pas et n'avait jamais parlé, qui marchait très difficilement, qui était très petit pour son âge avec un retard de croissance marqué, qui avait une dénutrition sévère cliniquement visible avec les cheveux roux et cassants, qui avait un déclin cognitif touchant donc langage, mémoire et réalisation des gestes, un retard mental modérément important, une marche à base élargie, une anémie clinique, des plaies septiques, une légère déformation de la colonne vertébrale. Nous n'avions pas objectivé les HT mais la grand-mère disait qu'il pouvait faire environ 5 HT par minutes et cette fréquence n'avait pas augmenté avec l'évolution de la maladie. Les crises de HT avaient débuté à l'âge de 6 ans et depuis la grand-mère avait observé une aggravation de l'état antérieur. Ces crises de HT étaient très souvent suivies des crises convulsives qui étaient des crises généralisées tonico-cloniques. Précisons que cette

fillette avait commencé ses crises convulsives 66 mois avant le début des HT (c'est-à-dire au même moment que les autres symptômes à la suite de la MAS) et depuis l'apparition des HT les 2 semblaient liés. Les crises de HT étaient provoquées par le jeûne et la petite avait une boulimie. Le langage, la mémoire et la réalisation des gestes étaient également atteints.

Diagnostic : Il s'agissait donc là d'un cas probable de NS associé à une autre forme d'EP. Par ailleurs aucun antécédent médicamenteux n'avait été rapporté. Comme pour le cas précédent l'histoire d'une MAS dans l'enfance jouait en défaveur de ce diagnostic si on tient rigoureusement compte de la classification du NS.

L'EEG réalisé en phase inter critique était normal.

III.4. Données supplémentaires dans la zone

III.4.1. Contexte

En 2019, lorsque nous préparions notre descente en RCA pour la réalisation de l'étude, nous avons été informés qu'une autre équipe qui s'intéresse particulièrement aux facteurs de risque de l'épilepsie s'apprêtait également à descendre sur le terrain. Pour des raisons logistiques et en accord avec les autorités locales, nous avons combiné nos efforts afin d'être plus efficaces. Ainsi l'enquête a été répartie en deux phases : la première phase qui a eu lieu en Novembre 2019 avait pour objectif de confirmer des cas de NS en RCA et a donné lieu à la publication de l'article précédent. La seconde phase a eu lieu en Janvier 2020 et avait pour but d'étudier l'exposition à un agent parasitaire. Lors de cette seconde phase, des cas d'épilepsie de manière générale et de NS en particulier ont également été recensés. Rappelons que dans le cadre de cette thèse, seules la confirmation et la description des cas de NS nous intéressent.

La zone d'étude lors de cette seconde phase était quasiment identique à celle de la première phase à quelques quartiers près, ce qui explique que d'autres cas d'épilepsie aient pu être diagnostiqués. En effet, quatre des cinq villages qui ont été visités lors de cette phase faisaient également partie des villages inclus lors de la première phase. Les mêmes équipes avaient également été choisies pour retourner sur le terrain permettant ainsi de revisiter (dans le cadre de l'épilepsie) les foyers qui n'avaient pas pu être enquêtés lors de la première phase. Toutefois, la méthode et procédure de diagnostic lors de cette seconde phase était différente de celle utilisée lors de la précédente et c'est la raison pour laquelle ces cas n'ont pas été publiés dans le premier article. En effet, les questionnaires utilisés n'étaient pas les mêmes (en particulier le CRF (case report form) de l'histoire de la maladie n'a pas du tout été utilisé dans la seconde phase) et l'EEG n'a pas été fait pour ces cas. De plus, le diagnostic était directement fait dans le foyer du malade par le neurologue. Cependant, les mêmes critères à savoir ceux de l'OMS avaient été utilisés pour diagnostiquer le NS.

Sept autres cas ont été suspectés sur le terrain lors de cette seconde phase et ils sont présentés de manière détaillée et clinique (toujours sous forme de fiches cliniques) ci-dessous. Cependant, la présentation de leurs fiches cliniques sera quelque peu différente de celle des précédents cas étant donné que les questionnaires utilisés étaient différents. Tout comme pour la première phase de l'enquête, ces cas ont été revus et discutés après la phase de terrain et au final, 5 cas sur sept ont été retenus comme cas de NS probables. Le diagnostic de NS a été éliminé chez le cas 2 et le cas 7.

Patiente N° 1 ; Enquête 2, cas non publié

Antécédents : Fille âgée de 13 ans scolarisée au primaire, accompagnée par sa maman. Ses antécédents révélaient un accouchement normal (par voie basse) et à terme dans un hôpital de la place sans autres particularités. Comparativement aux enfants du même âge, la mère estimait qu'avant le début des crises, le développement psycho-moteur de l'enfant était normal (marche, langage) et qu'après l'enfant aurait eu des difficultés à marcher. À la date de l'enquête, la patiente n'avait jamais pris d'antiépileptiques usuels mais prenait continuellement des traitements traditionnels. Aucun antécédent familial d'EP n'avait été rapporté.

Histoire de la maladie : Les symptômes de l'EP auraient débuté à l'âge de 12 ans et la maman ne se souvenait pas que l'enfant ait eu une pathologie particulière (type traumatisme crânien, méningite, neuro-paludisme, rougeole etc.) avant le début de ces symptômes. Depuis l'âge de 12 ans, elle aurait eu plus de deux crises (convulsions) ; ces crises n'étaient accompagnées ni d'une émission de bave, ni d'une perte d'urine. Par contre, elles étaient accompagnées d'absences et d'hallucinations. Les HT seraient survenus au même âge et étaient toujours présents au moment de l'enquête (soit un an après). Ces HT seraient contemporains de la crise convulsive. La durée totale d'une crise était estimée à cinq minutes. La patiente avait présenté au moins une crise le mois précédent l'enquête et sa maman estimait à 30 le nombre de crises par an et à 8 le nombre de crises par mois. Il s'agissait de crises généralisées tonico-cloniques et atoniques. La crise débutait par des HT pendant lesquelles la patiente était dans l'incapacité de répondre aux questions, de manger puis tombait et convulsait. Le repas était le facteur déclenchant des HT.

Présentation clinique : La patiente avait une altération modérée de l'état général, une vision normale. On ne notait aucune cicatrice ou rétraction dues aux brûlures ni de lésion traumatique due aux crises. Des papules prurigineuses avaient été observées. Aucun nodule sous-cutané n'avait été palpé. Au niveau de la cavité buccale, pas de candidose ou de signes témoignant de morsures de langue. Aucune particularité n'avait été notée au niveau des ganglions cervicaux et aucune déformation corporelle n'avait été observée. À l'examen neurologique, la conscience était normale mais un trouble mental important (empêchant d'exercer les activités habituelles) avait été noté. La marche était normale et on ne notait ni faiblesse musculaire, ni paralysie, ni contractures.

Diagnostic : Nodding syndrome probable associé à une autre forme d'EP.

Patiente N° 2 ; Enquête 2, non-cas non publié

Antécédents : Fille âgée de 16 ans non scolarisée accompagnée par son frère aîné. Elle vivait dans le village depuis sa naissance. Elle n'aurait jamais pris de mectizan. Elle serait née dans un hôpital mais aucune information sur les circonstances d'accouchement n'avait pu être obtenue. Néanmoins, l'accouchement aurait eu lieu à terme. Dans les antécédents familiaux, un membre de sa fratrie souffrirait d'EP.

Histoire de la maladie : Les symptômes de l'EP auraient débuté à l'âge de 9 ans. Le frère ne se souvenait pas d'une pathologie particulière chez sa sœur, mais pense qu'elle aurait eu des convulsions fébriles dans l'enfance (la temporalité de ces convulsions fébriles par rapport à l'EP n'ayant pas été rapportée). Les crises seraient accompagnées d'émission de bave et d'urine. Les absences et HT avaient également été notées et étaient toujours d'actualité. Les crises étaient également accompagnées d'hallucinations et la durée d'une crise était estimée à deux minutes en moyenne. La patiente ferait environ 99 crises par an et 8 par mois. Il s'agissait de crises généralisées tonico-cloniques. Ces crises étaient sensorielles à début focal avec perte de connaissance. Pendant les HT, la patiente ne répondait plus aux questions, arrêtait de manger mais restait lucide. Aucun facteur déclenchant spécifique des HT n'avait été noté. Dans l'histoire du développement psychomoteur précédant l'apparition des symptômes, l'enfant grandissait moins vite mais la marche et la parole étaient normales par rapport aux enfants du même âge. Après l'apparition des symptômes, il y aurait eu une régression de la marche et de l'acquisition de la parole. Il avait même été rapporté un trouble mental précédent l'apparition des premières crises. Le patient prenait continuellement des antiépileptiques usuels et jamais de traitements traditionnels.

Présentation clinique : Une altération modérée de l'état général avait été notée. Aucun trouble de la vision n'avait été noté. La peau présentait des rétractions dues aux brûlures, des papules prurigineuses et 16 lésions traumatiques dues aux crises avaient été notées. Aucun autre signe physique (nodules sous-cutanés, candidose buccale, signes de morsure de langue, ganglions cervicaux anormaux etc.) n'avait été noté si ce n'est une déformation du visage et que cette adolescente de 16 ans avait un visage d'enfant. À l'examen neurologique, la conscience était légèrement altérée, un trouble mental important avait été noté. On notait une faiblesse musculaire généralisée et à la marche la base était élargie. Aucune paralysie ni contracture n'avaient été notées.

Diagnostic : le diagnostic de NS probable accompagné d'une autre forme d'EP qui avait été retenu pour ce patient a finalement changé et seule l'EP a été retenue du fait des probables convulsions fébriles (neuro-paludisme ?) dans l'enfance.

Patiente N° 3 ; Enquête 2, cas non publié

Antécédents : Fille âgée de 8 ans, non scolarisée et accompagnée par sa maman. Aucun antécédent de prise de mectizan. Elle serait née d'un accouchement normal à terme dans un centre de santé. Aucun antécédent familial d'EP n'avait été retrouvé

Histoire de la maladie : Les symptômes de l'EP auraient débuté à l'âge de 7 ans par des convulsions fébriles. Lors des crises, une perte de connaissance avec émission de bave et d'urine était notée. Ces crises étaient accompagnées d'absence et de HT qui avaient également commencé au même âge. La durée moyenne d'une crise était estimée à 120 minutes (« 2 heures »). La patiente présentait environ 24 crises par an et n'en avait pas présenté le mois précédent l'enquête. Il s'agissait de crises généralisées tonico-cloniques qui débutaient par des HT, et pendant ces HT, la patiente ne répondait plus aux questions, arrêta de manger puis tombait et convulsait. Aucun facteur spécifique à l'origine du déclenchement de ces crises de HT n'avait été identifié. Le développement psycho-moteur de la patiente qui semblait normal avant le début des HT semblait avoir été compromis après et l'enfant semblait grandir, parler et marcher moins vite que les enfants du même âge (La mère avait précisé qu'il y aurait même eu un ralentissement léger de la marche avant l'apparition des HT). La parole quant à elle avait également été altérée par rapport aux enfants du même âge. Il avait même été rapporté un trouble mental précédent l'apparition des premières crises. La patiente n'avait jamais pris d'antiépileptiques ou de médicament traditionnel contre l'EP.

Présentation clinique : on notait un mauvais état général, une vision normale, trois cicatrices liées aux brûlures, cinq lésions traumatiques dues aux crises, et des papules prurigineuses. À l'examen neurologique, la conscience était normale, un trouble mental important avait été retrouvé ainsi qu'une marche spastique et une diplégie spastique infantile (raideur musculaire aux MI). Il n'y avait ni faiblesse musculaire localisée aux deux membres inférieurs ni contracture.

Diagnostic : NS probable associé à une autre forme d'EP.

Notes : La diplégie spastique infantile est la paralysie cérébrale la plus connue. Elle se caractérise par une raideur musculaire chez le sujet atteint, particulièrement au niveau des jambes et en moindre importance au niveau des bras et du visage. Une hyperactivité au niveau des tendons des jambes est également visible dans cette pathologie.

Cette raideur musculaire dans les jambes de la personne atteinte se traduit par une discordance des mouvements des jambes et des bras.

Patient N° 4 ; Enquête 2, cas non publié

Antécédents : Garçon âgé de 16 ans, non scolarisé et accompagné par sa maman. Pas de notion de prise de mectizan. Né d'un accouchement normal et à terme dans un hôpital. Aucun antécédent de convulsions fébriles. Aucun antécédent familial d'EP n'avait été retrouvé.

Histoire de la maladie : Les premiers symptômes de l'EP seraient apparus à l'âge de 4 ans et pendant les crises une perte de connaissance avec émission de bave et d'urines avait été décrite. Le début des HT ainsi que des absences s'était fait au même âge que les crises convulsives. Lors des crises, des hallucinations pouvaient être observées et la durée moyenne d'une crise était d'environ cinq minutes. Le patient avait présenté au moins une crise le mois précédent l'enquête. Sa maman estimait qu'il faisait en moyenne 12 crises par an soit une crise par mois. Il s'agissait de crises généralisées tonico-cloniques avec absences. Elles débutaient par des HT pendant lesquels le patient était dans l'incapacité de répondre aux questions, de continuer à manger puis tombait et convulsait. La nuit (la lune) avait été identifiée comme facteur déclenchant. Le développement psychomoteur supposé normal avant le début des HT semblait ralenti à partir de la survenue des HT et les capacités à parler, marcher ainsi que la croissance se seraient retrouvés ralentis. Le patient n'avait jamais pris de traitement médical ou traditionnel contre l'EP.

Présentation clinique : L'état général était mauvais. La vision semblait normale, quelques lésions traumatiques liées aux crises avaient été observées mais la peau était normale. Il s'agissait d'un adolescent qui ressemblait à un enfant. L'examen physique n'avait aucune autre particularité. L'examen neurologique avait retrouvé une conscience altérée, un trouble mental important, une marche spastique, une faiblesse musculaire localisée aux MI, une diplégie spastique infantile et des contractures.

Diagnostic : Nodding syndrome associé à une autre forme d'EP.

Patiente N° 5 ; Enquête 2, cas non publié

Cas 5 : Fille âgée de 18 ans non scolarisée, sans activité professionnelle et accompagnée par sa maman. Elle n'avait aucun antécédent de prise de mectizan. Son accouchement se serait fait à terme par voie basse au domicile et l'enfant aurait crié à la naissance. Le développement psychomoteur de l'enfant aurait été normal. Aucun antécédent familial d'EP n'avait été retrouvé.

Histoire de la maladie : Les symptômes de l'EP auraient débuté à 14 ans et n'avaient pas été précédés de convulsions fébriles ou autre pathologie neurologique. Les convulsions s'accompagnaient de perte de connaissance avec émission de bave, d'urine et d'absences. Les HT avaient commencé au même âge. La durée d'une crise était estimée à 6 minutes. La patiente avait présenté au moins une crise les 12 derniers mois précédant l'enquête. Elle estimait à deux le nombre moyen de crises par mois et à 20 le nombre moyen de crises par année. Il s'agissait de crises généralisées tonico-cloniques. Elles étaient sensorielles avec début focal et secondairement bilatéralement tonico-cloniques. Ces crises étaient accompagnées de HT et pendant les HT, la patiente n'arrivait plus à répondre aux questions. La nuit avait été identifiée comme facteur déclenchant. Le développement psychomoteur de la patiente n'avait pas été altéré par l'apparition des crises. Cependant, la mère aurait noté quelques difficultés intellectuelles chez son enfant. La patiente n'avait jamais pris d'antiépileptiques et prenait un médicament traditionnel à chaque crise.

Présentation clinique : L'examen clinique avait rapporté un bon état général, dix lésions traumatiques dues aux crises, des papules prurigineuses et des signes de morsures de langue. Le reste de l'examen physique était sans particularité. A l'examen neurologique, la conscience était normale mais un trouble mental important ainsi qu'une paralysie « post-critique » avaient été notés sans autre particularité.

Diagnostic : NS associé à une autre forme d'EP.

Patiente N° 6 ; Enquête 2, cas non publié

Cas 6 : Fille âgée de 12 ans non scolarisée et accompagnée par son père. Elle n'avait jamais pris de mectizan. Elle serait née à terme par voie basse et à domicile. Elle aurait crié à la naissance. La période d'avant le début de la symptomatologie se serait passée sans particularité. Dans la fratrie, trois frères et sœurs souffriraient également d'EP.

Histoire de la maladie : Les crises d'EP auraient commencé à l'âge de 7 ans sans antécédents de convulsions fébriles dans l'enfance. Ces crises étaient caractérisées par une perte de connaissance avec émission de bave et d'urine, d'absences et d'épisodes de HT qui avaient aussi commencé à 7 ans. La patiente aurait présenté au moins une crise le mois précédent l'enquête et son papa estimait qu'elle avait plus de 50 crises par mois et parfois jusqu'à quatre crises par jour. Les crises étaient généralisées tonico-cloniques. Pendant les HT la patiente ne répondait pas aux questions. Aucun facteur spécifique n'avait été identifié comme déclencheur des crises de HT. Le développement psychomoteur semblait normal avant le début des crises mais aurait été ralenti après. Elle n'aurait jamais pris de traitement contre l'EP.

Présentation clinique : L'état général de la patiente était modérément altéré et des papules prurigineuses avaient été observées. Le reste de l'examen clinique était sans particularité. L'examen neurologique révélait une conscience normale, un trouble mental important, une marche à base élargie (discrètement) et une faiblesse musculaire généralisée.

Diagnostic : NS associé à une autre forme d'EP.

Patiente N° 7 ; Enquête 2, non-cas non publié

Antécédents : Fille âgée de 8 ans, non scolarisée, vivant dans le village depuis sa naissance et accompagnée par sa maman. Aucune notion de prise de mectizan. Née à terme d'un accouchement normal par voie basse et sans autre particularité. Trois personnes dans sa fratrie étaient également atteintes d'EP.

Histoire de la maladie : Les symptômes de l'EP auraient commencé à un an à la suite d'un neuro-paludisme. Les crises étaient accompagnées de perte de connaissance, émission de bave et d'urines et d'absences. Les HT quant à eux auraient débuté à l'âge de quatre ans. La patiente aurait présenté au moins une crise le mois précédent l'enquête. La durée d'une crise était estimée à 10 min environ. Il s'agit de crises généralisées tonico-cloniques. Le froid avait été retrouvé comme facteur déclenchant les HT, et une fois déclenchés, la patiente ne répondait plus aux questions, arrêtait de manger puis tombait et convulsait. Le développement psychomoteur aurait été altéré par la survenue des crises. La patiente prenait continuellement les antiépileptiques usuels et dans le passé aurait pris de manière irrégulière des antiépileptiques traditionnels.

Présentation clinique : Une altération modérée de l'état général avait été notée à l'examen clinique. La peau était normale et une déformation de la colonne vertébrale avait été observée. Le reste de l'examen physique était sans particularité. L'examen neurologique avait révélé une conscience normale, un trouble mental important, une hémiplégie, une faiblesse musculaire localisée et une paralysie (non spécifiée).

Diagnostic : Le diagnostic de Nodding Syndrome associé à une forme d'EP avait été retenu mais le NS a ensuite été éliminé du fait du neuro-paludisme survenu avant l'âge d'un an.

III.5. Présentation combinée des cas des deux enquêtes

Le nombre de cas issus de chaque enquête ne permettait pas vraiment de raisonner statistiquement, c'est pourquoi le choix d'une « série de cas » a été fait dans l'article publié. Ce mode de présentation a également été utilisé pour présenter les cas diagnostiqués lors de la deuxième phase parce qu'il permet de comprendre de manière plus complète l'histoire de chaque cas, en particulier de comprendre les raisons du diagnostic final qui a été retenu.

Même s'ils ne sont pas issus de la même enquête et que la procédure diagnostique n'est pas totalement identique dans les deux enquêtes, tous ces cas sont des cas de NS issus d'une même zone géographique et il nous a semblé important de faire une synthèse de leurs caractéristiques.

Parmi les 14 cas identifiés en RCA, quatre (deux par enquête) n'ont finalement pas été retenus comme cas de NS. Nous présenterons d'abord les caractéristiques des 10 cas de NS probables versus les 4 cas chez qui le diagnostic a été éliminé, puis nous nous concentrerons sur les ressemblances et différences entre les 5 cas issus de la première enquête et les 5 cas issus de la seconde.

III.5.1. Les cas versus les non-cas

Le **Tableau 5** présente les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des cas de NS et des non-cas de NS. Quelques différences et ressemblances sont marquantes et peuvent être notées mais le faible nombre de cas ne permet pas de se prononcer de façon définitive sur ces différences et ressemblances. Parmi les différences remarquables, on peut citer le niveau scolaire ; aucun enfant non-cas n'était jamais allé à l'école pourtant la médiane d'âge était de 9 ans dans ce groupe au moment de l'enquête.

Tableau 5 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des cas et non-cas de l'enquête de Bangui, 2019

Caractéristiques	Cas, N = 10¹	Non-cas, N = 4¹
Accompagnant		
Frère	0 (0.0%)	1 (25.0%)
Grand-mère	1 (10.0%)	1 (25.0%)
Mère	8 (80.0%)	2 (50.0%)
Père	1 (10.0%)	0 (0.0%)
Âge	12.5 (8.8, 15.8)	9.0 (8.8, 10.8)
Sexe (garçon)	1 (10.0%)	1 (25.0%)
Niveau scolaire		
Aucun	7 (70.0%)	4 (100.0%)
Primaire	3 (30.0%)	0 (0.0%)
Activité principale		
Aucune	9 (90.0%)	4 (100.0%)
Pêche	1 (10.0%)	0 (0.0%)
Temps passé dans le village (> 1 an)	10 (100.0%)	4 (100.0%)
Lieu de naissance		
Centre de Santé	4 (40.0%)	2 (50.0%)
Domicile	3 (30.0%)	0 (0.0%)

Caractéristiques	Cas, N = 10¹	Non-cas, N = 4¹
Hôpital	3 (30.0%)	2 (50.0%)
Accouchement		
Normal	10 (100.0%)	3 (75.0%)
Inconnu	0 (0.0%)	1 (25.0%)
Prématurité	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cri à la naissance		
Non	0 (0.0%)	1 (25.0%)
Oui	10 (100.0%)	2 (50.0%)
<i>Donnée manquante</i>	0 (0.0%)	1 (25.0%)
Âge au début des HT (n=13)	7.0 (6.2, 11.0)	6.0 (5.0, 6.5)
<i>Donnée manquante</i>	0	1
Facteur déclenchant les HT		
Aucun	4 (40.0%)	1 (25.0%)
La nuit	2 (20.0%)	0 (0.0%)
Le repas	2 (20.0%)	0 (0.0%)
Le bruit	1 (10.0%)	1 (25.0%)
Le froid	2 (20.0%)	1 (25.0%)
Autre facteur	0 (0.0%)	2 (50.0%)
Pathologie avant les HT		
Aucune	5 (100.0%)	0 (0.0%)
MAS	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Méningite tuberculeuse	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Neuro-paludisme	0 (0.0%)	1 (33.3%)
<i>Donnée manquante</i>	5	1
Convulsions fébriles dans l'enfance	1 (10.0%)	4 (100.0%)
Convulsions (actuellement)	6 (60.0%)	4 (100.0%)
Convulsions avec perte de connaissance		
Deux fois ou plus	7 (70.0%)	4 (100.0%)
Jamais	3 (30.0%)	0 (0.0%)
Perte de connaissance avec perte d'urines	7 (70.0%)	4 (100.0%)
Perte de connaissance avec émission de bave	5 (50.0%)	3 (75.0%)
Absences	7 (70.0%)	3 (75.0%)
Hallucinations visuelles ou auditives	3 (30.0%)	3 (75.0%)
Diagnostic précédemment posé	5 (50.0%)	2 (50.0%)
Crises généralisées	7 (70.0%)	4 (100.0%)
Type de crises généralisées (n=11)		
Myocloniques	1 (10.0%)	0 (0.0%)
Tonico-cloniques	5 (50.0%)	3 (75.0%)
Tonico-cloniques et atoniques	1 (10.0%)	0 (0.0%)
Toniques	0 (0.0%)	1 (25.0%)
Avant le début des symptômes		
Marche normale pour l'âge	8 (80.0%)	4 (100.0%)
Langage normal pour l'âge	8 (80.0%)	3 (75.0%)
Croissance normale	10 (100.0%)	2 (50.0%)
Après le début des symptômes		
Marche perturbée	4 (40.0%)	2 (50.0%)
Langage perturbé	4 (40.0%)	4 (100.0%)
Croissance ralentie	4 (40.0%)	3 (75.0%)
Régression psychomotrice		
Non	5 (50.0%)	0 (0.0%)
Oui	5 (50.0%)	3 (100.0%)
<i>Donnée manquante</i>	0	1
Utilisation d'antiépileptiques		
Continuellement	1 (10.0%)	2 (50.0%)
Jamais	9 (90.0%)	2 (50.0%)
Utilisation de traitement traditionnel		

Caractéristiques	Cas, N = 10¹	Non-cas, N = 4¹
A chaque crise	1 (10.0%)	0 (0.0%)
Continuellement	1 (10.0%)	0 (0.0%)
Jamais	8 (80.0%)	4 (100.0%)
Prise antérieure d'ivermectine	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Epilepsie dans la fratrie	2 (20.0%)	2 (50.0%)
Jumeau malade (n=2)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Etat général		
Bon	6 (60.0%)	2 (50.0%)
Mauvais	2 (20.0%)	0 (0.0%)
Modérément altéré	2 (20.0%)	2 (50.0%)
IMC	15.8 (13.5, 17.8)	13.6 (12.5, 14.5)
<i>Donnée manquante</i>	3	1
Adulte ou adolescent qui ressemble à un enfant	1 (10.0%)	2 (50.0%)
Déformation physique		
Aucune	8 (80.0%)	2 (50.0%)
Colonne vertébrale	0 (0.0%)	1 (25.0%)
Membres	2 (20.0%)	0 (0.0%)
Visage	0 (0.0%)	1 (25.0%)
Conscience altérée	1 (10.0%)	1 (25.0%)
Trouble mental	8 (80.0%)	4 (100.0%)
Importance du trouble mental (n=12)		
Important	5 (50.0%)	2 (50.0%)
Modéré	2 (20.0%)	1 (25.0%)
Peu important	1 (10.0%)	1 (25.0%)
Caractéristique de la marche		
Normale	4 (40.0%)	1 (25.0%)
Base élargie	2 (20.0%)	2 (50.0%)
Fauchante	2 (20.0%)	0 (0.0%)
Hémiplégique	0 (0.0%)	1 (25.0%)
Spastique	2 (20.0%)	0 (0.0%)
Faiblesse musculaire		
Généralisée	1 (10.0%)	1 (25.0%)
Localisée	1 (10.0%)	1 (25.0%)
Aucune	8 (80.0%)	2 (50.0%)
Paralysie	4 (40.0%)	1 (25.0%)
Contractures	3 (30.0%)	0 (0.0%)
Examen neurologique anormal	9 (90.0%)	4 (100.0%)

¹ n (%); Median (IQR)

MAS : Malnutrition aiguë sévère ; IMC : Indice de masse corporelle

Tous les non-cas avaient souffert de convulsions fébriles dans l'enfance et présentaient des convulsions fréquentes avec perte de connaissance, émission d'urine et de bave au moment de l'enquête. Les hallucinations sensorielles étaient plus fréquentes chez les cas que chez les non-cas. Un fait intéressant, 50% des non-cas prenaient des antiépileptiques usuels contre seulement 10% chez les cas. Sur le plan clinique, l'IMC déjà faible dans les deux groupes l'était plus chez les non-cas. Un trouble mental a été noté chez tous les non-cas contre 80% chez les cas. La proportion d'enfants avec une marche normale était plus petite chez les non-cas tandis que la proportion d'enfants avec faiblesse musculaire était plus importante dans ce même groupe. Aucune contracture n'a été notée chez les non-cas contrairement au cas.

Tableau 6 : Caractéristiques sociodémographiques des cas selon qu'ils soient publiés ou non, RCA 2019.

Caractéristiques	Cas publiés, N = 5¹	Cas non publiés, N = 5¹
Accompagnant		
Grand-mère	1 (20.0%)	0 (0.0%)
Mère	4 (80.0%)	4 (80.0%)
Père	0 (0.0%)	1 (20.0%)
Âge	11.0 (8.0, 15.0)	13.0 (12.0, 16.0)
Sexe (garçon)	0 (0.0%)	1 (20.0%)
Niveau scolaire		
Aucun	3 (60.0%)	4 (80.0%)
Primaire	2 (40.0%)	1 (20.0%)
Activité principale		
Aucune	4 (80.0%)	5 (100.0%)
Pêche	1 (20.0%)	0 (0.0%)
Temps passé dans le village > 1 an)	5 (100.0%)	5 (100.0%)

¹ n (%) ; Median (IQR)

Des similitudes peuvent également être relevées. L'accouchement s'était passé normalement dans les deux groupes, même si un non-cas n'avait pas crié à la naissance. Les crises généralisées étaient surtout tonico-cloniques dans les deux groupes. La proportion d'enfants ayant eu un ralentissement psychomoteur après le début des crises augmentait dans les deux groupes avec une augmentation plus importante dans le groupe des non-cas. Le fait le plus marquant sur le plan clinique est que parmi ceux qui ont un trouble mental, une proportion identique avait un trouble mental important (empêchant les activités quotidiennes de la vie) dans les deux groupes. Enfin, l'examen neurologique était anormal chez presque tout le monde. Peu importe le groupe.

Tableau 7 : Antécédents personnels des cas selon qu'ils soient publiés ou non, RCA 2019.

Caractéristiques	Cas publiés, N = 5¹	Cas non publiés, N = 5¹
Lieu de naissance		
Centre de Santé	3 (60.0%)	1 (20.0%)
Domicile	1 (20.0%)	2 (40.0%)
Hôpital	1 (20.0%)	2 (40.0%)
Accouchement normal	5 (100.0%)	5 (100.0%)
Prématurité	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cri à la naissance	5 (100.0%)	5 (100.0%)
Âge au début des HT	7.0 (6.0, 8.0)	7.0 (7.0, 12.0)
Pathologie avant les HT		
Aucune	5 (100.0%)	(20.0%)
Convulsions fébriles dans l'enfance	0 (0.0%)	1 (20.0%)
Convulsions (actuellement)	2 (40.0%)	5 (100.0%)
Convulsions avec perte de connaissance		
Deux fois ou plus	2 (40.0%)	5 (100.0%)
Jamais	3 (60.0%)	0 (0.0%)
Perte de connaissance avec perte d'urines	2 (40.0%)	4 (80.0%)
Perte de connaissance avec émission de bave	1 (20.0%)	4 (80.0%)
Absences	2 (40.0%)	5 (100.0%)
Hallucinations visuelles ou auditives	0 (0.0%)	3 (60.0%)
Diagnostic précédemment posé	1 (20.0%)	4 (80.0%)
Crises généralisées	2 (40.0%)	5 (100.0%)
Type de crises généralisées (n=7)		
Myocloniques	1 (20.0%)	0 (0.0%)
Tonico-cloniques	1 (20.0%)	4 (80.0%)

Caractéristiques	Cas publiés, N = 5 ¹	Cas non publiés, N = 5 ¹
Tonico-cloniques Atoniques	0 (0.0%)	1 (20.0%)
Régression psychomotrice	3 (60.0%)	2 (40.0%)

¹ n (%) ; Median (IQR)

III.5.2. Les cas publiés versus les cas non publiés

Sur le plan sociodémographique, les cas non publiés étaient un peu plus âgés que ceux qui ont été publiés. Des 10 cas de NS diagnostiqués en RCA, le seul garçon était un cas non publié. Le reste des caractéristiques socio-démographiques est présenté dans le **Tableau 6** mais aucune d'elle ne semble différente entre les deux groupes.

Parmi les antécédents de naissance, le lieu de naissance ne présente aucune particularité selon le groupe ; L'accouchement était normal pour tous les cas, tous ont crié à la naissance, aucun n'était prématuré. La médiane d'âge au début des HT était identique chez tous les cas comme le montre le **Tableau 7**. La principale différence qu'on peut noter entre ces deux groupes concerne les convulsions.

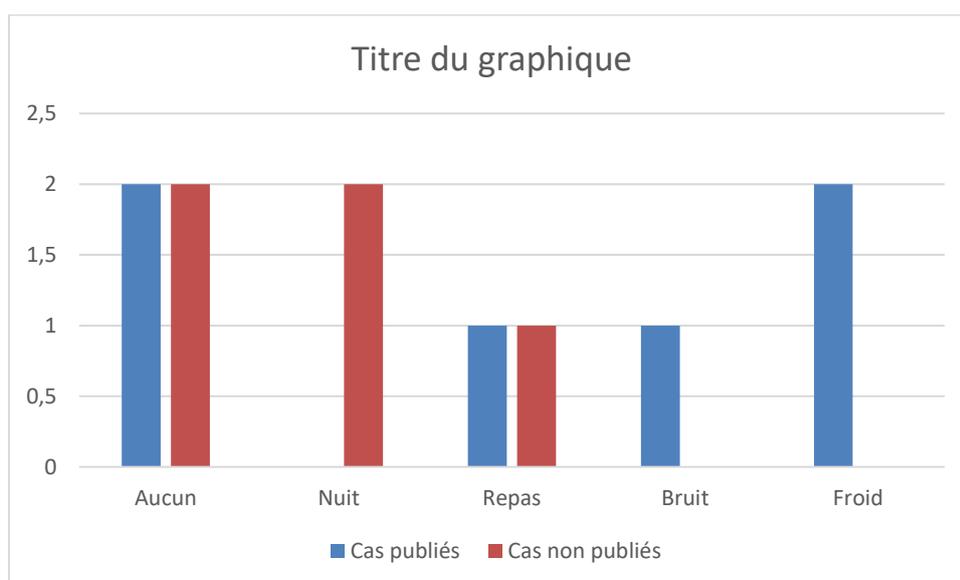


Figure 10 : Les facteurs déclenchant les HT chez les cas publiés et chez les cas non publiés ; RCA, 2019.

En effet, la totalité des cas non publiés souffraient de convulsions contre seulement 2 chez les cas publiés. De même ces convulsions étaient plus souvent accompagnées de perte de connaissance avec perte d'urines, émission de bave, absences, hallucinations visuelles et auditives plus fréquentes chez les cas non publiés que chez les cas publiés. Pour 80% des cas non publiés, le diagnostic d'épilepsie avait déjà été évoqué par un agent de santé contre 20% chez les cas publiés. Le repas était le seul facteur déclenchant des HT commun aux deux groupes. Le bruit et le froid étaient spécifiques aux cas publiés tandis que la nuit l'était aux cas

non publiés. La même proportion de cas sans facteur déclenchant est identique dans les deux groupes (**Figure 10**).

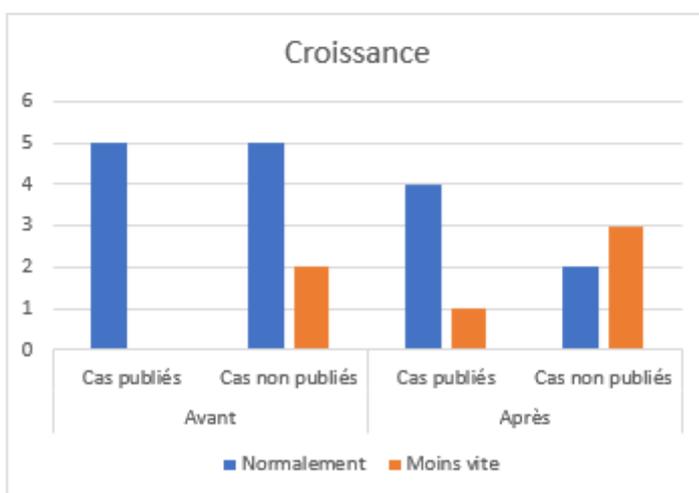
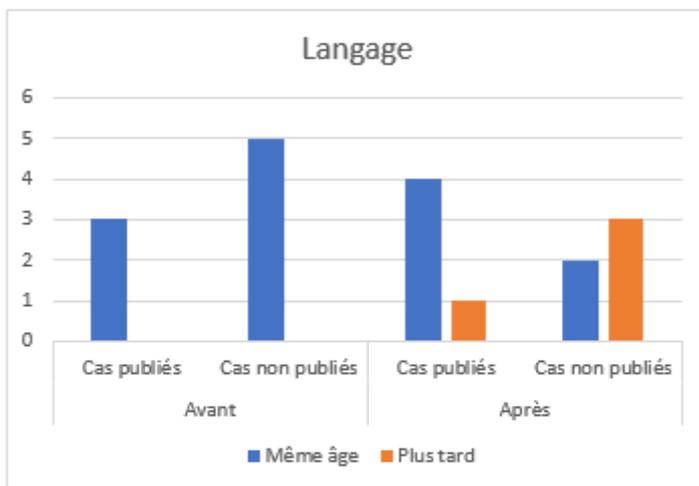
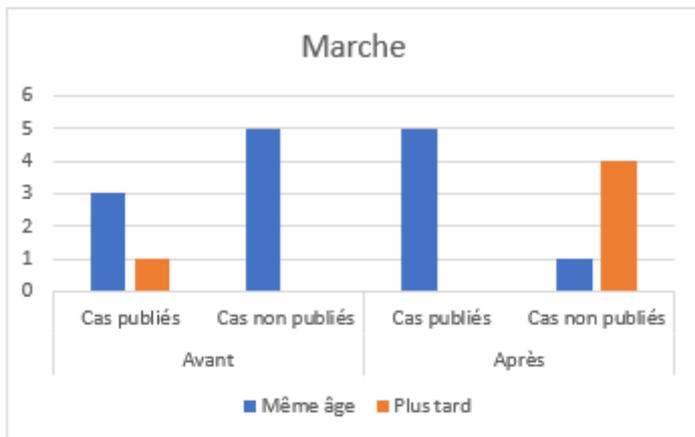


Figure 11 : Evolution de la marche, du langage et de la croissance chez les cas publiés et les cas non publiés avant et après la survenue de NS.

De manière générale, la marche, le langage et la croissance étaient majoritairement normaux dans les deux groupes avant l'apparition des symptômes. Ces caractéristiques ont été perturbées essentiellement chez les cas non publiés après l'apparition des symptômes (**Figure 11**).

Sur le plan médicamenteux, les antécédents n'étaient pas non plus différents entre les deux groupes (**Tableau 8**).

Tableau 8 : Antécédents personnels médicamenteux des cas selon qu'ils soient publiés ou non, RCA 2019.

Caractéristiques	Cas publiés, N = 5¹	Cas non publiés, N = 5¹
Utilisation d'antiépileptiques		
Continuellement	1 (20.0%)	0 (0.0%)
Jamais	4 (80.0%)	5 (100.0%)
Utilisation de traitement traditionnel		
A chaque crise	0 (0.0%)	1 (20.0%)
Continuellement	0 (0.0%)	1 (20.0%)
Jamais	5 (100.0%)	3 (60.0%)
Prise antérieure d'ivermectine	0 (0.0%)	0 (0.0%)

¹ n (%)

À l'examen clinique, les cas non publiés avaient un moins bon état général ; tous avaient un trouble mental contrairement aux cas publiés (60%) et ce trouble mental était important chez les 5 cas non publiés. Une faiblesse musculaire a été notée chez deux cas non publiés. Le reste de l'examen clinique était semblable dans les deux groupes (**Tableau 9**). Le diagnostic final était NS accompagné d'une autre forme d'épilepsie chez les 5 cas non publiés contre deux chez les cas publiés.

Tableau 9 : Caractéristiques cliniques des cas selon qu'ils soient publiés ou non, RCA 2019.

Caractéristiques	Cas publiés, N = 5¹	Cas non publiés, N = 5¹
Etat général		
Bon	5 (100.0%)	1 (20.0%)
Mauvais	0 (0.0%)	2 (40.0%)
Modérément altéré	0 (0.0%)	2 (40.0%)
IMC	15.8 (12.2, 17.9)	16.3 (15.5, 17.0)
Donnée manquante	0	3
Adulte ou adolescent qui ressemble à un enfant	0 (0.0%)	1 (20.0%)
Déformation physique		
Aucune	3 (60.0%)	5 (100.0%)
Membres	2 (40.0%)	0 (0.0%)
Conscience altérée	0 (0.0%)	1 (20.0%)
Trouble mental	3 (60.0%)	5 (100.0%)
Importance du trouble mental (n=8)		
Important	0 (0.0%)	5 (100.0%)
Modéré	2 (40.0%)	0 (0.0%)
Peu important	1 (20.0%)	0 (0.0%)

Caractéristiques	Cas publiés, N = 5¹	Cas non publiés, N = 5¹
Caractéristique de la marche		
Normale	2 (40.0%)	2 (40.0%)
Base élargie	0 (0.0%)	2 (40.0%)
Fauchante	2 (40.0%)	0 (0.0%)
Spastique	1 (20.0%)	1 (20.0%)
Faiblesse musculaire		
Généralisée	0 (0.0%)	1 (20.0%)
Localisée	0 (0.0%)	1 (20.0%)
Aucune	5 (100.0%)	3 (60.0%)
Paralysie	2 (40.0%)	2 (40.0%)
Contractures	2 (40.0%)	1 (20.0%)
Examen neurologique anormal	5 (100.0%)	4 (80.0%)
Diagnostic final		
HT	3 (60.0%)	0 (0.0%)
HT et EP	2 (40.0%)	5 (100.0%)

¹ n (%) ; Median (IQR)

III.6. Discussion

III.6.1. Discussion centrée sur le cas de la RCA

Les cas versus les non-cas

Les principales différences qu'il y a entre les cas dont le diagnostic final retenu était NS (n=10) et les autres (n=4) étaient l'existence de convulsions fébriles dans l'enfance et de pathologies avant les HT. Cette observation n'est pas surprenante étant donné que le diagnostic de NS repose même sur ces antécédents. En effet, dans la classification de l'OMS qui a été utilisée pour cette étude, est considéré comme cas suspect toute personne précédemment normale chez qui apparaît des HT. La présence de ces symptômes dans leurs anamnèses a joué un rôle essentiel dans le diagnostic final retenu. D'une manière générale, la gravité de la symptomatologie chez les non-cas de NS (qui étaient probablement des cas d'une autre forme d'épilepsie) était plus importante que chez les cas. C'est peut-être ce qui explique que 50% des non-cas prenaient continuellement des antiépileptiques contre seulement 10 % des cas.

Les cas publiés versus les cas non publiés

Comme il a été dit plus haut, les procédures utilisées lors des deux phases de terrain pour le diagnostic du NS étaient différentes en particulier l'absence d'EEG lors de la seconde phase. Toujours sur le plan méthodologique, l'histoire naturelle de la maladie n'était pas autant fournie et élaborée dans la deuxième phase que dans la première. En ce sens, les cas publiés ont une valeur diagnostique plus forte que ceux qui ne l'ont pas été. En effet, 4 EEG sur les 5 réalisés en phase intercritique étaient anormaux et certaines anomalies comme les bouffées paroxystiques d'ondes généralisées étaient communes à ces cas. Toutefois ces anomalies n'étaient pas toujours celles attendues dans ce type de crise comme vu ailleurs (preuves de crises atoniques c'est-à-dire présence d'un décrétement électrique et d'un décrochage

électromyographique paraspinal) [6,10]. Un fait intéressant est que les 2 cas de la première phase pour lesquels le diagnostic de NS n'a finalement pas été retenu avaient des EEG normaux. Même si la normalité de ces EEG n'est pas le principal critère qui a permis de réfuter le diagnostic de NS chez ces deux cas, il serait peut-être intéressant dans une étude ultérieure d'observer aussi les EEG des patients dont le diagnostic prête à confusion.

Le caractère commun que revêtent les deux phases de l'enquête sur le plan méthodologique est le fait que le diagnostic clinique ait été posé par un neurologue et que les critères utilisés pour poser ce diagnostic étaient les mêmes. En effet la définition de cas suspect et cas probable proposée par l'OMS a été utilisée pour les deux phases. La définition de cas confirmé n'a été utilisée qu'à moitié lors de la deuxième phase puisqu'un cas est confirmé si les crises de HT sont objectivées par un agent de santé entraîné (ce qui était possible dans les deux phases), ou si des examens complémentaires (EEG ou IRM) sont évocateurs de la pathologie. Cependant, tous les critères de cas suspect et probable ont été remplis dans les deux groupes.

D'une manière générale, les cas non publiés et ceux qui l'avaient été se sont avérés assez similaires. En particulier aucun antécédent contributif n'a été retrouvé dans leur anamnèse avant l'apparition des HT sauf pour un cas non publié. En effet, le diagnostic de NS a été conservé pour un cas non publié qui avait pourtant des antécédents de convulsions fébriles ; cependant, ces convulsions fébriles étaient contemporaines de l'apparition des HT. Nous avons donc déduit que les crises de HT ont dû se révéler à travers une infection neurologique (Neuro-paludisme ?) ou qu'il s'agit simplement de la cohabitation de deux pathologies. Cette observation nous permet d'ailleurs de remettre un peu en question la définition de cas suspect de NS de l'OMS. Est-ce que toute pathologie ayant conduit aux convulsions, fébriles ou non, élimine vraiment le diagnostic de NS ? Etant donné que la cause du NS est inconnue à ce jour, peut-on vraiment éliminer la possibilité qu'il puisse cohabiter avec une autre maladie neurologique ? Dans l'éventualité où cette cohabitation est possible dans certains cas, à quel moment l'existence d'une symptomatologie préexistante élimine-t-elle le diagnostic de NS ?

Comme nous l'avons mentionné plus haut, un fait marquant était que tous les cas non publiés étaient des cas de NS associés à une autre épilepsie. Plutôt que de considérer cela comme une différence entre les deux groupes, nous pensons que cela peut être une particularité des cas de NS en RCA et que la première phase à elle seule ne nous avait pas permis de faire cette observation. De plus, nous avons également constaté que les symptômes de l'épilepsie apparaissent généralement au même moment que les HT chez les cas de NS alors que chez tous les non-cas ils sont apparus longtemps avant les HT. Les caractéristiques des crises convulsives étaient à peu près similaires entre les cas publiés et les cas non publiés. Une autre différence marquante entre ces deux groupes est le ralentissement de certaines fonctions (marche et langage) ainsi que le retard de croissance après le début des HT qui était

plus marqué chez les cas non publiés que chez les cas publiés. Ceci peut être lié à l'épilepsie qui accompagne le NS entraînant une répercussion plus importante sur la croissance par rapport à ceux qui ont un NS seulement.

De manière générale, peu importe qu'ils soient publiés ou non, les cas de NS n'étaient pas vraiment pris en charge. En dehors du faible niveau socio-économique et de la disponibilité limitée des antiépileptiques, ceci est très probablement surtout lié à la méconnaissance de la maladie. En effet, on observe que 2 cas sur 5 parmi les non publiés étaient sous traitement traditionnel contre aucun cas parmi ceux qui ont été publiés. Le traitement traditionnel était pour prendre en charge l'épilepsie chez ces cas mais pas forcément les HT que la population n'apparente pas à une épilepsie.

Les éléments cliniques similaires entre les deux groupes viennent renforcer le diagnostic de NS chez les cas non publiés. Les différences présentent d'autres aspects de la maladie ou reflètent une différence dans le stade d'évolution de celle-ci. Les cas non publiés étaient en moyenne plus âgés que les cas publiés. Or l'âge médian du début de la symptomatologie dans les deux groupes était similaire ; ceci suppose que la maladie évoluait depuis plus longtemps chez les cas non publiés et donc pourrait expliquer leur symptomatologie clinique plus importante.

Le rôle des EEG

Nous avons mentionné plus haut que :

- Tous les cas de NS ont été diagnostiqués par un neurologue (différent dans chaque phase de l'enquête),
- Les cas publiés ont bénéficié d'EEG qui ont montré des anomalies « atypiques » chez la plupart si on tient compte de ce qui a été décrit ailleurs,
- Que d'après l'OMS les EEG aideraient à la confirmation diagnostique.

Or le seul cas qui a été déclaré « cas confirmé de NS » dans notre enquête ne l'a pas été grâce à son EEG, mais plutôt grâce à sa symptomatologie. L'EEG n'est pas anodin dans le diagnostic du NS mais le neurologue seul peut suffire à poser le diagnostic sur la base des éléments cliniques et de l'anamnèse.

III.6.2. Discussion des cas de la RCA par rapport aux autres cas

III.6.2.1. Epidémiologie du NS

Les cas de NS ne sont plus limités à l'Afrique de l'Est. Notre enquête nous a permis de confirmer l'existence de cas en RCA. Le cas le plus ancien daterait de 2007 (cas 4 de la seconde enquête) ce qui montre que la maladie existe depuis plus d'une décennie et peut-être

même avant. Le nombre important de cas survenus en Ouganda et au Soudan ainsi que la méconnaissance de cette maladie (pas encore assez vulgarisée en pratique clinique courante) peuvent expliquer pourquoi la communauté scientifique est restée longtemps concentrée sur ce qui se passait en Afrique de l'Est et n'a pas forcément investigué ailleurs. En effet, ce sont les signalements de certains membres de la communauté à leur médecins qui ont attiré l'attention de ces derniers en RCA et par la suite les ont conduits à parler de l'existence possible de ces cas à une conférence internationale sur l'épilepsie [43]. Toutefois, même si l'objectif principal de cette enquête n'était pas d'établir une prévalence du NS en RCA et qu'à cet effet nous n'avons investigué qu'une partie de la zone d'alerte, la fréquence retrouvée (0,8 pour 1000) [63] est largement inférieure à celle retrouvée dans le nord de l'Ouganda (6,8 pour 1000) en 2014 [7]. Malgré l'existence des cas en RCA, l'Afrique de l'Est semble avoir été plus impactée et la raison demeure toujours inconnue.

III.6.2.2. Manifestations cliniques du NS

Les cas retrouvés dans notre enquête ont plusieurs similarités avec ceux décrits en Afrique de l'Est [63]. En effet, l'âge du début de la maladie, les caractéristiques cliniques des cas comme le retard mental, certaines déformations physiques, le retard dans le développement psychomoteur et sexuel ont des analogies avec les caractéristiques retrouvées dans d'autres études [3,4,11,12]. Cette similarité concerne également les cas non publiés. Au total, le diagnostic de NS a été retenu pour 10 cas sur 14, la question sur les quatre autres cas reste en suspens. Sur ces 10 cas, 7 étaient classés « HT plus » et les 3 autres « HT seuls » selon la classification de Winkler [10] soit 70% de HT plus. Cette proportion est un peu plus grande que celles retrouvées en Tanzanie (54,8%) [10] ou en Ouganda (58,3%) [6], mais pas exceptionnelle puisque dans une autre étude ougandaise, 18 cas sur 22 (81,8%) avaient une autre forme d'épilepsie associée aux HT [11]. Le fait le plus intéressant est le moment où s'installent les autres types d'épilepsie par rapport aux HT. En effet, pour nos cas les autres types d'épilepsie arrivent bien plus tôt dans l'histoire de la maladie qu'en Afrique de l'Est. Plus précisément, chez 6 de nos cas, les HT arrivaient avant ou en même temps que les crises convulsives (tous les cas non publiés et le cas 1 parmi ceux publiés) et pour un seul cas (cas 3 publié) les crises généralisées étaient survenues quelques mois après le début des HT. Un article publié en 2018 avait essayé de proposer une histoire naturelle de la maladie sur un échantillon ougandais [27]. Pour les enfants atteints de HT plus, les crises convulsives, le déclin cognitif et les psychoses débutaient en moyenne 0,6 à 3 ans après le début des HT. Bien que notre échantillon de cas soit bien plus faible que ceux utilisés dans les études en Ouganda et qu'il ne soit peut-être pas représentatif de la situation réelle en RCA, il nous permet quand même d'entrevoir certaines tendances. La différence du moment de l'apparition des crises convulsives par rapport aux HT entre notre population et les autres révèle peut-être des

spécificités de notre population qu'il faudrait investiguer pour améliorer les connaissances sur le NS. On pourrait supposer qu'il y ait quelques spécificités de la présentation clinique du NS selon les zones géographiques. La fréquence des HT pendant une crise qui semblait plus petite dans notre population en comparaison des populations d'Afrique de l'Est était pourtant plus proche de la population du Cameroun comme on l'a mentionné précédemment [63].

À l'inverse, la phase des prodromes est assez ressemblante entre les différentes populations. On constate que quelques temps avant le début des HT, les capacités intellectuelles de nos cas avaient tendance à diminuer. De même ils étaient plus somnolents, plus fatigués, moins concentrés et plus lents comme il est montré dans l'histoire naturelle du NS [27]. Ces symptômes s'aggravaient à partir du début des HT jusqu'à la survenue d'une invalidité plus ou moins importante, qu'elle soit mentale ou physique.

Les épilepsies réflexes font traditionnellement référence à des types de crises spécifiques pouvant être déclenchées par des stimuli spécifiques sensoriels simples (visuels, tactiles, proprioceptifs) ou cognitifs complexes (lire et parler, pratiquer, écouter de la musique) [64–66]. Le NS pourrait être considéré comme une épilepsie réflexe étant donné le mode d'installation des crises chez certains cas. Les facteurs déclenchant les crises de HT ne semblent plus être limités au froid et à la nourriture seulement. D'autres facteurs spécifiques comme le bruit et la nuit ont été identifiés. Pour un cas en particulier, la stimulation était double : il s'agissait des repas pris au petit matin ou dans la soirée c'est-à-dire quand il faisait froid. Toutefois, dans notre étude tout comme ailleurs [10], les crises n'étaient pas déclenchées par des facteurs spécifiques chez tout le monde. Il convient donc de se poser la question de savoir si le NS peut vraiment être considéré comme une épilepsie réflexe car cette définition est appliquée à des syndromes dans lesquels toutes ou presque toutes les crises sont provoquées par un stimulus [64].

III.6.2.3. La prise en charge des cas de NS

La prise en charge, tout comme l'étiologie du NS, doit rester au centre de la recherche sur le NS. Les antiépileptiques usuels ont fait leurs preuves dans le traitement du NS [20]. Ils permettraient de ralentir la progression de la maladie et parfois de la stopper. À cet effet, ils constituent la première ligne de traitement dans les guidelines de la prise en charge du NS proposée par Idro *et al.* [56]. L'accès aux antiépileptiques usuels dans les zones ayant des cas de NS est un challenge primordial pour la communauté scientifique.

En RCA, notre zone d'enquête n'était pas « totalement dépourvue » d'accès aux antiépileptiques comme on le pensait. En effet, une organisation non gouvernementale (ONG) internationale de coopération au développement du nom de « Fracarita » œuvrant dans la santé mentale, l'éducation et les soins aux personnes handicapées dans 19 pays de

l'Amérique latine, de l'Asie et de l'Afrique y était installée. Le rôle principal de l'ONG Fracarita dans notre zone d'étude est la distribution d'antiépileptiques. D'après l'anamnèse de nos patients, l'ONG disposerait de plusieurs antiépileptiques tels que l'acide valproïque et le phénobarbital et en feraient gratuitement une distribution mensuelle. Bien que ces traitements soient gratuits, les patients et les agents de santé communautaire ont relevé deux raisons principales pour lesquelles les habitants (malades) ne sont pas tous enthousiastes à l'idée de venir prendre ces médicaments.

- La **première raison** est que Fracarita ne fait pas vraiment de consultations de manière à poser un diagnostic d'épilepsie avant le début d'un traitement, la raison étant que ce ne sont pas des médecins qui sont envoyés sur le terrain pour cette distribution. Cette première raison peut avoir trois conséquences directes : certains cas d'épilepsie ne sont pas diagnostiqués, certains cas sont diagnostiqués à tort et enfin le traitement donné n'est pas forcément le plus adéquat pour la forme d'épilepsie dont souffre un cas particulier.
- Cette dernière conséquence est étroitement liée à la **deuxième raison** qui est qu'on change de traitement chez un patient en fonction des stocks disponibles. En effet, peu importe si un patient réagit bien au phénobarbital, il lui sera donné de l'acide valproïque le mois suivant si c'est cette dernière molécule qui est disponible et vice-versa. Le suivi d'un patient n'est donc pas optimal et peut-être inexistant. Pour preuve, nous avons-nous-même reçu plusieurs patients épileptiques dont les crises étaient bien contrôlées sous phénobarbital et qui subitement ont recommencé à faire plusieurs crises parce qu'on les aurait mis sous acide valproïque simplement parce qu'il y avait eu rupture du phénobarbital ce mois-là. Pour plusieurs autres patients encore, les traitements donnés n'avaient jamais eu d'effet sur les crises simplement parce que la molécule n'était pas adaptée.

Cette expérience prouve que plusieurs efforts même importants peuvent être vains s'ils ne sont pas coordonnés. La communauté scientifique devrait alerter les pouvoirs et décideurs publics en RCA sur l'existence du NS en particulier et des autres types d'épilepsie en général et leur gravité afin que des programmes nationaux de prise en charge de l'épilepsie soient mis sur pied comme dans les pays d'Afrique de l'Est. Ces programmes doivent coordonner leurs actions avec celles des ONG sur place afin de procurer un traitement adapté et un suivi régulier à ces cas. Par ailleurs les ONG devraient assurer la formation de leurs agents de terrain afin que la chaîne de l'efficacité soit complète et donc bouclée.

La prise en charge du NS ne se limite pas au traitement médicamenteux [56]. Il passe aussi par une réhabilitation nutritionnelle et une prise en charge psychologique qui

malheureusement n'étaient absolument pas prises en compte dans cette zone de la RCA. Ces aspects doivent donc être également pris en charge dans les programmes nationaux mais surtout adaptés aux modes de vie culturels dans chaque zone, d'autant plus qu'il s'agit en général de zones rurales et pauvres. Cette adaptation concerne essentiellement les habitudes alimentaires dans ces zones. Nous avons pu constater grâce à la présentation clinique détaillée des cas de la RCA et grâce aux cas décrits ailleurs dans la littérature que le NS est une « maladie » progressive. En effet la symptomatologie du NS s'aggrave avec le temps ; or il a également été constaté que les antiépileptiques usuels utilisés optimalement pourraient être efficaces pour réduire les crises voire les stopper [20]. Nous pouvons émettre l'hypothèse que le NS serait une maladie moins grave et moins alarmante (ou en tout cas pas plus qu'une épilepsie commune) si tous les cas avaient accès au bon traitement et de manière précoce. Faciliter l'accès aux traitements antiépileptiques dans les zones où la prévalence de l'épilepsie est plus ou moins élevée pourrait être une action majeure de santé publique qui rendrait le NS moins agressif et peut-être moins présent.

III.6.3. Limites

À l'issue de ces premiers résultats de la thèse, quelques limites peuvent être évoquées. La première est probablement le manque d'exhaustivité dans notre enquête initiale. En effet, certains cas de NS ont été dépistés lors de la deuxième phase de l'enquête, et pourtant la première se voulait exhaustive. Mais ceci peut être expliqué par deux raisons évoquées plus haut à savoir que certains foyers n'ont pas pu être dépistés lors de la première phase et que la zone d'investigation a été étendue lors de la seconde phase. Le choix de la zone pourrait également être une limite si le but de cette enquête était le calcul de la prévalence du NS en RCA. En effet, l'accès aux soins étant de plus en plus restreint au fur et à mesure qu'on s'éloigne de Bangui, nous imaginons qu'il serait possible de trouver plus de malades à une plus grande distance de Bangui. C'est d'ailleurs la remarque que nous ont faite les agents de santé communautaire qui disaient « il y a plus de cas de HT à l'intérieur du pays ». En faisant le choix de rester à proximité de Bangui, nous avons probablement quelque peu sous-estimé la prévalence du NS en RCA. Toutefois, rappelons que cette enquête exploratoire était une étude pilote dont l'objectif était simplement de confirmer des cas de NS ; nous assumons donc que la fréquence retrouvée ne peut être considérée comme prévalence que dans les seuls villages investigués. La Troisième limite est une limite méthodologique qui concerne le protocole de diagnostic des cas de NS lors de la deuxième phase de l'enquête. En effet, le protocole de dépistage des cas lors de ladite phase n'était pas aussi rigoureux que lors de la première phase et les questionnaires utilisés étaient différents. Cette limite pourrait remettre en cause la validité du diagnostic posé lors de la seconde phase. Toutefois, le point commun entre ces deux phases est que la même définition a été utilisée pour le diagnostic et ce dernier

avait été posé par un neurologue à chaque fois. De plus nous avons pu montrer et discuter de nombreuses similarités entre ces cas qui portent à croire que tous sont bel et bien des cas de NS.

En conclusion, le NS existe en RCA mais la taille de notre échantillon ne nous permet pas de tirer des conclusions définitives sur sa présentation clinique ou épidémiologique. Il est donc important de retourner en RCA où les cas sont encore probablement incidents, investiguer une plus large zone géographique, retrouver le maximum de cas afin de mesurer le fardeau réel que représente cette maladie sur le plan socio-économique. Il est davantage primordial de rechercher des étiologies ou facteurs de risque dans la zone et de présenter tous ces résultats aux décideurs publics compétents tout en proposant des programmes de dépistage et de prise en charge de ces cas en RCA. Cette réflexion devrait également être étendue à toutes les zones nouvellement touchées par cette maladie. Pour cela il faudrait identifier ces zones en menant une revue de la littérature qui nous permettra de savoir s'il y a une réelle extension du NS et si oui, jusqu'où exactement ?

Leçons de ces premiers résultats de la thèse

Quelques leçons peuvent être tirées de cette première partie de notre thèse. Nous avons réalisé une étude de faisabilité sur le NS en RCA. Grâce à cette étude nous avons pu apprendre :

- Comment mener une bonne enquête de dépistage du NS,
- Comment diagnostiquer cette maladie en s'appuyant essentiellement sur les aspects cliniques.
- Que les examens paracliniques tels que l'EEG jouent un rôle important, mais leur absence n'empêche pas de poser le diagnostic. Toutefois, nous avons pu dégager des similarités à l'EEG qui devraient être explorées davantage et confirmées dans des études ultérieures car elles pourraient jouer un rôle dans l'étude de la physiopathologie ou de l'étiologie du NS. Trouver le dénominateur commun des EEG d'enfants souffrant de NS pourrait également rendre cet examen incontournable dans le diagnostic du NS.

Chapitre IV. La revue systématique

Nous présentons d'abord dans ce chapitre les résultats de notre revue de la bibliographie puis, nous procéderons à une discussion de ceux-ci.

IV.1. Résultats

IV.1.1. Matériel bibliographique

Au total, 876 articles ont été retrouvés dans la littérature. Après retrait des doublons et lecture des 423 résumés restant, 353 autres articles ont été exclus. La plupart d'entre eux traitaient d'un sujet autre que le NS ; en particulier des autres formes de l'épilepsie. Sur les 75 articles lus en intégralité, 56 ont finalement été retenus. La majorité des articles exclus à cette étape de la sélection n'identifiaient pas clairement des cas de NS. Lors de l'extraction des données, 6 articles issus des références ont été ajoutés. Suite à la mise à jour faite au 1^{er} décembre 2021, 5 autres articles ont été rajoutés. Le total des articles inclus dans cette revue systématique était donc de 67 (**Figure 12**). Ces 67 articles correspondent à 59 études.

Voici comment ont été traités les articles issus de la même étude :

- Certains articles rapportent la même étude avec des résultats complémentaires mais parmi ces résultats, ceux qui ont été exploités dans notre revue systématique sont identiques dans les deux articles. Ces articles sont donc traités comme un seul dans ce travail c'est-à-dire sont rapportés sur la même ligne mais avec deux références. C'est le cas des paires suivantes : Tumwine *et al.*, 2012 [3] et Spencer *et al.*, 2013 [45] ; Colebunders *et al.*, 2018 [67] et Colebunders *et al.*, 2018 [68] ; Winkler *et al.*, 2008 [10] et Winkler *et al.*, 2010 [12] ; Arony *et al.*, 2018 [38] et Denis *et al.*, 2018 [69].
- D'autres articles rapportent la même étude avec des résultats complémentaires mais cependant, les résultats exploités dans notre revue diffèrent d'un article à l'autre. Ces articles sont donc traités comme des articles différents les uns des autres : chaque article constitue une ligne. C'est le cas des paires suivantes : Sejvar *et al.*, 2013 [6] et Foltz *et al.*, 2013 [8] ; Mmbando *et al.*, 2018 [70] et Bhwana *et al.*, 2019 [71] ; König *et al.*, 2010 [72] et Dietmann *et al.*, 2014 [49] ; Benedek *et al.*, 2020 [73] et Benedek *et al.*, 2021 [74]. Les 67 articles cités plus haut correspondent donc à 63 lignes dans nos tableaux.
- Dans tous les cas, pour les résultats (de cette revue systématique) en rapport avec le nombre de cas issus d'une étude ou la représentation graphique des études, un seul article (celui avec le plus grand nombre de cas) a été utilisé.

Nous avons fait le choix de ne pas inclure un article de Kitara *et al.* [75] paru en 2013 du fait de son objectif un peu particulier. En effet, l'objectif de cette étude transversale était de décrire

la distribution par grappes des cas de NS dans le nord de l'Ouganda. Pour ce faire, les auteurs se sont servis des données issues du système de surveillance et de détection des cas de NS installés dans des centres de suivi spécialisés des cinq principaux districts touchés par cette épidémie à savoir : Gulu, Amuru, Pader, Kitgum et Lamwo. Ils ont ensuite procédé à la géolocalisation de chaque cas. Il s'agit bien d'une étude originale dans laquelle aucune information n'est donnée sur les cas si ce n'est leur nombre. L'objectif étant de géolocaliser les cas et de mesurer la distance de chaque cas par rapport aux principales rivières environnantes, aucune description de ces cas (clinique, sociodémographique etc.) n'a été faite. En somme, l'intérêt de l'étude ne portait pas sur les individus eux-mêmes, raison pour laquelle nous avons décidé de l'exclure.

Le **Tableau 10** présente le premier auteur, l'année de publication, le (s) pays, le (s) lieu (x) de l'étude, la population d'étude, l'objectif de l'étude, le nombre de cas NS et la moyenne ou médiane d'âge des participants pour chaque article retenu. Les études dont sont issues ces 63 articles ont été réalisées dans 6 pays au total, trois études ayant été réalisées dans plusieurs pays [41,50,76]. Ces pays sont tous situés en Afrique de l'Est et en Afrique Centrale et notons que plus de la moitié (49,2%) des études a été faite en Ouganda (**Figure 13**).

IV.1.2. Informations générales et caractéristiques socio-démographiques

Parmi les 59 études, la majorité, soit 30 (50,8%) se sont déroulées en population générale (50,8%), 23 études (39,0%) ont eu lieu sur des populations hospitalières et trois études (5,1%) ont eu lieu sur des populations mixtes (générale et hospitalière). Les trois autres études étaient des études de cas et n'ont pas été classées dans les précédents groupes.

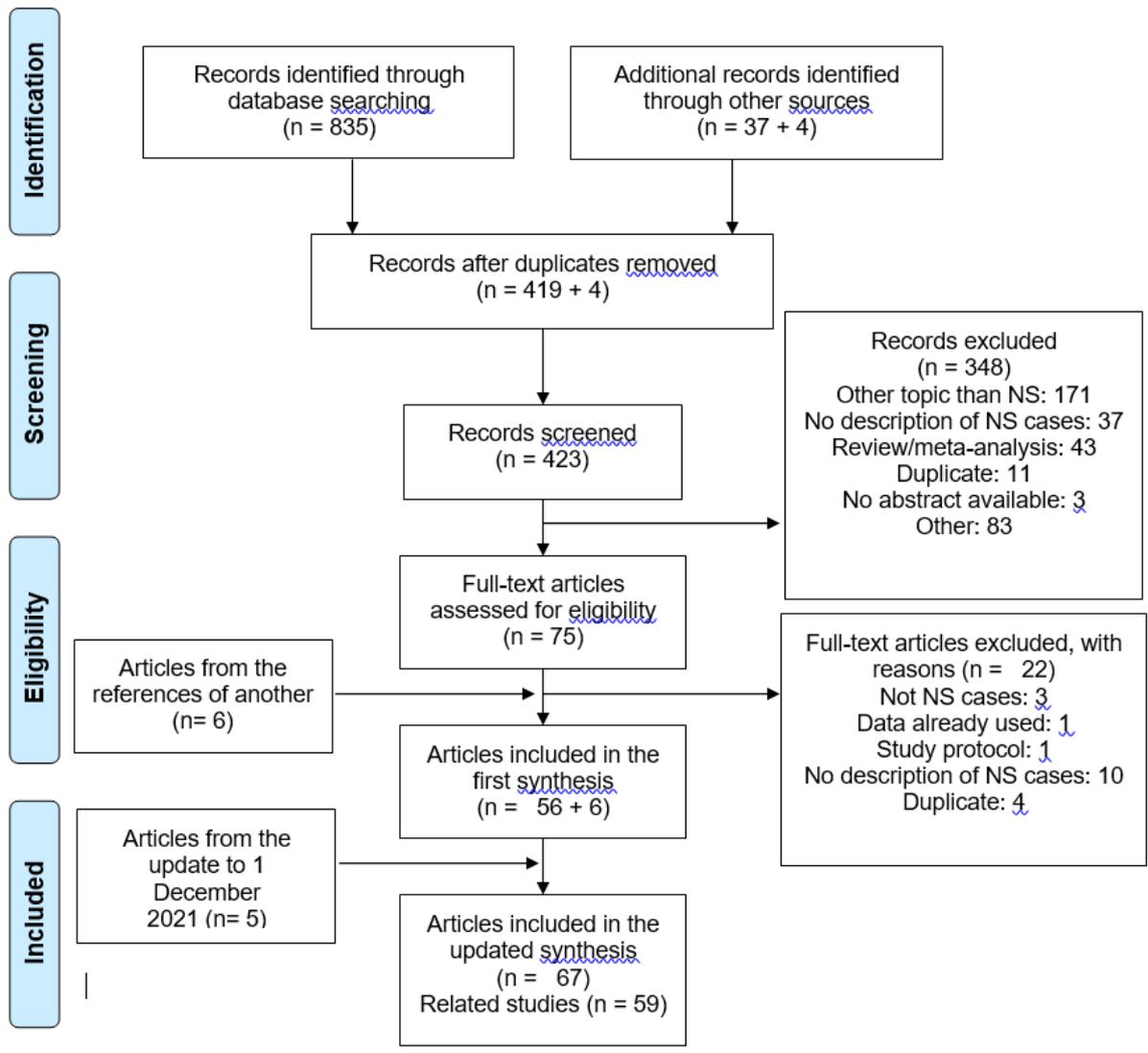


Figure 12 : Diagramme de flux

Tableau 10 : Description générale des articles inclus dans la revue systématique

N°	Authors	Year of publication	Country	Sites	Study pop	Objectives	Number of cases	Age mean*	Definition
1	Nyungura <i>et al.</i>	2011	South Sudan	Witto Payam, Jambo	GP and HP	Provide recommendations for the fight against NS	96	MD	No definition
2	Tumwine <i>et al.</i> , Spencer <i>et al.</i>	2012 2013	South Sudan	Lui, Amadi	GP	Characterising NS + Exploring risk factors	98	12*	Occurrence of episodes of involuntary head nodding in a resident of Lui or Amadi.
3	Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	2012	South Sudan	Maridi, Witto	Children between 5 and 18 years	Characterising NS + Exploring risk factors	38	11.1	Onset of repetitive dropping of the head within the preceding 3 years, as reported by a caregiver, in any previously developmentally normal child aged <18 years who had at least one other neurologic or cognitive abnormality or seizure type, based upon investigator observation or caregiver history.
4	De Polo <i>et al.</i>	2015	South Sudan	Juba	HP	Characterising NS	21	11.7	WHO
5	Colebunders <i>et al.</i>	2016	South Sudan/ Northern Uganda/ Democratic Republic of Congo	Mvolo, Mundri, Lui, Yeri, Kitgum district, Lamwo district, Pader district, Gulu district, Dingila, Titule, Liguga	GP	Compare observations between different countries	MD	MD	WHO
6	Colebunders <i>et al.</i>	2018 (a) 2018 (b)	South Sudan	Maridi	GP	Characterising NS	335	MD	Nodding seizures were defined as the head dropping forward repeatedly

N°	Authors	Year of publication	Country	Sites	Study pop	Objectives	Number of cases	Age mean*	Definition
									during a brief period of reduced consciousness.
7	Levite <i>et al.</i>	2020	South Sudan	Mundri	Children known to have nodding syndrome	Studying pathophysiology	27	14.9	No information
8	Abd-Elfarag <i>et al.</i>	2020	South Sudan	Maridi county	Persons with epilepsy	investigate the association between the level of <i>Onchocerca volvulus</i> infection, epilepsy, and related outcomes	158	MD	No information
9	Jada <i>et al.</i>	2020	South Sudan	Amadi	GP	Characterising NS	36	MD	No information
10	Kitara <i>et al.</i>	2013	Northern Uganda	Gulu Regional Referral Hospital, Uganda	NA	Describing a particular case	1	13	WHO
11	Musisi <i>et al.</i>	2013	Northern Uganda	Mulago hospital/Kampala	GP and HP	Characterising NS	6	13.2	No information
12	Foltz <i>et al.</i>	2013	Northern Uganda	Kitgum district	Subjects meeting the surveillance case definition	Exploring risk factors	51	11.6	Previously developmentally normal person of any age with nodding episodes where the head drops forward repeatedly (+ another neurological abnormality)
13	Sejvar <i>et al.</i>	2013	Northern Uganda	Kitgum district	GP (5 to 15 years)	Characterising NS	35	11.7*	Case as a child with nodding seen by investigators or reported by caregivers, and who was previously developmentally and neurologically normal, with at least one other objective neurological deficit
14	Idro <i>et al.</i>	2013	Northern Uganda	Mulago hospital/Kampala	HP (5 to 15 years)	Characterising NS	22	14.1	WHO

N°	Authors	Year of publication	Country	Sites	Study pop	Objectives	Number of cases	Age mean*	Definition
15	Kitara <i>et al.</i> (b)	2013	Northern Uganda	Odek sub country in Gulu, Atiak sub country in Amuru	GP	Exploring risk factors	101	11.4	WHO
16	Iyengar <i>et al.</i>	2014	Northern Uganda	Kitgum, Lamwo, and Pader districts	GP	Characterising NS	300	13.9*	WHO
17	Idro <i>et al.</i>	2014	Northern Uganda	Atanga, Oyam, Lira, Pader, Kitgum, Pader, Gulu and Amuru districts	Children with NS in hospital	12-month clinical evaluation of a cohort intervention	484	13.7	WHO
18	Kakooza-Mwesige <i>et al.</i>	2015	Northern Uganda	Pader district	GP (10–21 years)	Characterising NS	33	15	WHO
19	Nakigudde <i>et al.</i>	2016	Northern Uganda	Atanga	Children with NS	Explore de perceptions of caregivers	54	14.2	WHO
20	Obol <i>et al.</i>	2016	Northern Uganda	Paicho (Gulu district), Atiak (Amuru district)	GP	Exploring risk factors	66	12.5	WHO
21	Spencer <i>et al.</i>	2016	Northern Uganda	Tumangu, southwest of Kitgum Town	GP	Exploring risk factors	83	15.6	WHO
22	Idro <i>et al.</i>	2018	Northern Uganda	Atanga, Awere	GP	Describe the early features and natural history of NS	210	MD	WHO
23	Arony <i>et al.</i> , Denis <i>et al.</i>	2018 2018	Northern Uganda	Odek	Subjects meeting the surveillance case definition	Studying pathophysiology	MD	14.1	WHO
24	Pollanen <i>et al.</i>	2018	Northern Uganda	Kitgum, Pader and Gulu districts	Children with NS (deceased)	Studying pathophysiology	5	15.2	WHO
25	Ogwang <i>et al.</i>	2018	Northern Uganda	Kitgum, Lamwo and Pader districts	Children with NS in hospital	Exploring risk factors	240	15.6	WHO
26	Gazda <i>et al.</i>	2018	Northern Uganda	Odek	HP	Exploring and presenting the clinical findings and reporting treatment and rehabilitation outcomes of NS children	32	12.7	WHO
27	Echodu <i>et al.</i>	2018	Northern Uganda	Kitgum and Lamwo districts	GP	Exploring risk factors	62	MD	WHO
28	Hotterbeekx <i>et al.</i>	2019	Northern Uganda	Kitgum and Pader districts	Children with NS (deceased)	Studying pathophysiology	5	17.8	
29	Ogwang <i>et al.</i>	2020	Northern Uganda	Kitgum, Lamwo and Pader districts	Cases in HP (≥8 years) and controls in GP	Exploring risk factors	154	15.5	WHO

N°	Authors	Year of publication	Country	Sites	Study pop	Objectives	Number of cases	Age mean*	Definition
30	Kaiser <i>et al.</i>	2015	Western Uganda	Kabende parish	NA	Describing a particular case	1	15	WHO
31	Kaiser <i>et al.</i>	2018	Western Uganda	Kabende parish	GP	Characterising NS	15	12.9	WHO
32	Gumisiriza <i>et al.</i>	2020	Western Uganda	Kabende Centre, Masongora South, Rwesene	GP	Re-investigated the epilepsy burden after onchocerciasis elimination	1	MD	WHO
33	Winkler <i>et al.</i>	2008 2010	Southern Tanzania	Vigoi division, Ulanga district	HP with HN seizures	Characterising NS	62	14.9	No information
34	Konig <i>et al.</i>	2010	Southern Tanzania	Mahengue	GP	To study the relationship between epilepsy and <i>O. volvulus</i> .	51	MD	No information
35	Spencer <i>et al.</i>	2013	Southern Tanzania	Mahengue	HP	Characterising NS	33	MD	WHO
36	Winkler <i>et al.</i>	2013	Southern Tanzania	Vigoi division, Ulanga district	HP with HN seizures	To document MRI changes in people with different types of epilepsy and investigate whether there is an association with <i>O. volvulus</i> infection	12	14.8	No information
37	Winkler <i>et al.</i>	2014	Southern Tanzania	Vigoi division, Ulanga district	HP with HN seizures	Characterising NS (follow-up of n°34)	53	18*	No information
38	Dietmann <i>et al.</i>	2014	Southern Tanzania	Mahengue	GP	Characterising NS	22	MD	No information
39	Mmbando <i>et al.</i>	2018	Southern Tanzania	Mahengue area	GP	To determine the prevalence and incidence of epilepsy following 20 years of onchocerciasis control	13	MD	WHO
40	Bwhana <i>et al.</i>	2019	Southern Tanzania	Matumbala, Vigoi, Sali, Mzelezi, Mdingo, Msogezi	GP	Characterising NS	31	22,5*	WHO
41	Prischich <i>et al.</i>	2008	Cameroon	Kelleng	GP	Characterising NS	4	MD	No information
42	Fodjo <i>et al.</i>	2018	Cameroon	Bilomo, Kelleng	GP	Characterising NS	12	MD	No information
43	Boullé <i>et al.</i>	2019	Cameroon	Bayomen, Nyamongon, Ngongol	GP	To assess the impact of repeated CDTI	23	MD	No information

N°	Authors	Year of publication	Country	Sites	Study pop	Objectives	Number of cases	Age mean*	Definition
						campaigns on (i) the prevalence of epilepsy.			
44	Siewe <i>et al.</i>	2019	Cameroon	Bilomo, Kelleng, Ngongol, Nyamongo, Bayomen, Bilomo, Kelleng	GP	Characterising NS	34	MD	WHO
45	Lenaerts <i>et al.</i>	2018	Democratic Republic of Congo	Logo	GP	Characterising NS	8	MD	WHO
46	Mukendi <i>et al.</i>	2019	Democratic Republic of Congo	Wela, Makoko, Aketi	GP	To investigate the reasons for the high prevalence of epilepsy	9	MD	Nodding seizures were defined as reported repetitive, involuntary drops of the head to the chest in a previously normal person, with onset between the ages of 3 and 18 years
47	Fodjo <i>et al.</i>	2019	Democratic Republic of Congo	Logo, Aketi	GP	Characterising NS	33	16*	OMS
48	Mandro <i>et al.</i>	2020	Democratic Republic of Congo	Logo	GP	Randomized clinical trial to assess whether ivermectin treatment decreases seizure frequency.	7	NA	No information
49	Metanmo <i>et al.</i>	2021	Central African Republic	Landja	GP	Characterising NS	5	11,6	WHO
50	Johnson <i>et al.</i>	2017	South Sudan/Northern Uganda	MD	HP	Investigate whether autoantibodies could be a contributing factor to the pathogenesis of nodding syndrome.	55	MD	WHO
51	Benedek <i>et al.</i>	2020	South Sudan	Mundri	GP	Investigate the role of HLA in NS	48	14,3	WHO
52	Benedek <i>et al.</i>	2021	South Sudan	Mundri	GP	Déterminer si le polymorphisme de MIF est associé à la susceptibilité à la NS	48	14,3	WHO

N°	Authors	Year of publication	Country	Sites	Study pop	Objectives	Number of cases	Age mean*	Definition
53	Duringer <i>et al.</i>	2021	Northern Uganda	MD	GP	Demonstrate that mycotoxin contamination of food is associated to NS	50	MD	No information
54	Gumisiriza <i>et al.</i>	2021	Northern Uganda	Kitgum and Pader districts	GP	Investigate potential risk factors that may lead to NS and other forms of epilepsy	154	15*	WHO
55	Hotterbeekx <i>et al.</i>	2020	South Sudan	Maridi county	GP	To detect <i>Onchocerca volvulus</i> microfilariae or its bacterial endosymbiont, Wolbachia, in the cerebrospinal fluid (CSF) of persons with onchocerciasis-associated epilepsy (OAE).	10	13,4	Nodding seizures were defined as the head dropping forward repeatedly during a brief period of reduced consciousness.
56	Hotterbeekx <i>et al.</i>	2021	Democratic Republic of Congo/ South Sudan	Ituri province, Maridi county	GP and HP	Identify leiomodrin-1 antibodies in the serum and CSF of persons with nodding syndrome and other forms of OAE from the DRC and South Sudan.	16	MD	No information
57	Vieri <i>et al.</i>	2021	Democratic Republic of Congo	Ituri and Kwili province	GP	To investigate whether serotonin may play a pathogenic role in OAE	8	MD	No information
58	Piloya-Were <i>et al.</i>	2014	Northern Uganda	Wewtern Kitgum district	HP	To examine the relationship between serum hormone levels and stature, bone age and sexual development	8	15	WHO
59	Kitara <i>et al.</i>	2015	Northern Uganda	Gulu Regional Referral Hospital, Uganda	HP	Case Report of Nodding Episodes and High Anion Gap	1	13	WHO
60	Kitara <i>et al.</i>	2014	Northern Uganda	Pader district	HP	To conduct a hormonal and biochemical studies on 10 patients with diagnosis of probable Nodding Syndrome (NS).	10	13,5	WHO

N°	Authors	Year of publication	Country	Sites	Study pop	Objectives	Number of cases	Age mean*	Definition
61	Kitara <i>et al.</i>	2012	Northern Uganda	Odek	HP		19	11,3	WHO
62	Gumisiriza <i>et al.</i>	2020 (b)	Northern Uganda	Kitgum, Pader and Moyo districts	GP	To evaluate the effect of community-directed treatment with ivermectin (CDTI) and ground larviciding of rivers initiated after 2009 and 2012 respectively, on the epidemiology of NS and other forms of epilepsy (OFE) in some districts of northern Uganda	MD	MD	WHO
63	Soldatos <i>et al.</i>	2015	Northern Uganda	MD		To present phenotyping and immunomodulatory treatment of children with nodding syndrome			No information

Age = median; GP = General Population; MD = Missing data; HP = Hospital population; NA = Not applicable; HN = Head nodding

Pour 57 (96,6%) études, le nombre de cas de NS retrouvé a été mentionné. En Afrique Centrale, la moyenne du nombre de cas par publication est de 14,4 contre 76,7 en Afrique de l'Est. Le total des cas publiés était de 3686. Pour 31 articles, l'âge des participants au moment de l'enquête a été mentionné et la moyenne d'âge pour ces articles était de 13,8 ($\pm 1,6$) ans. Pour 11 articles, l'âge du début des symptômes chez les cas a également été mentionné et sa moyenne était de 8,7 ($\pm 1,3$) ans. La durée moyenne de la maladie au moment des enquêtes était de 6,2 ($\pm 2,1$) années dans 10 articles. Sur les 32 articles ayant rapporté le genre des participants, 1076 étaient des femmes et 1093 des garçons.

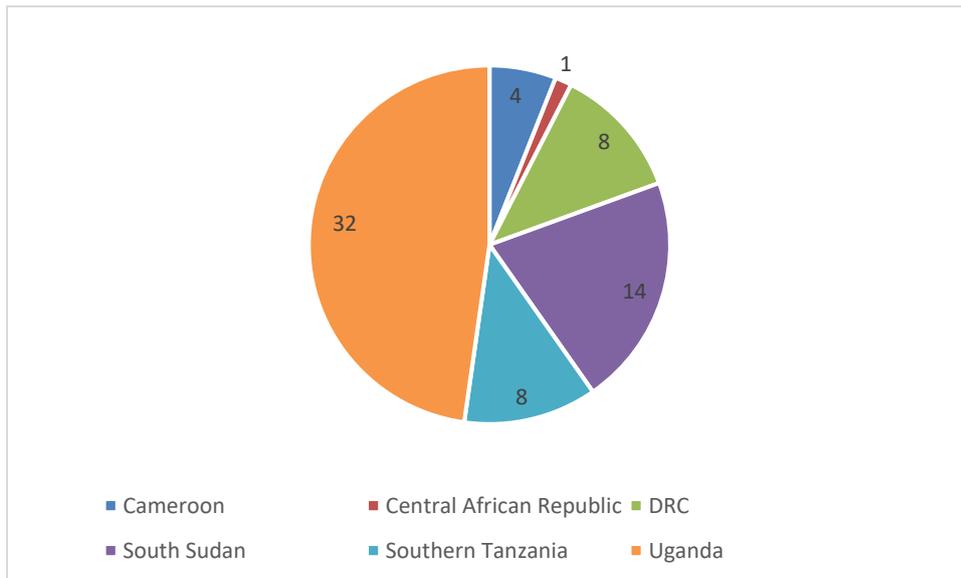


Figure 13 : Répartition du nombre d'études par pays

IV.1.3. Intérêt du sujet

La **Figure 14** nous donne une idée de l'évolution de l'intérêt que revêt le NS dans la littérature à travers le nombre de publications par année. Trois pics importants peuvent être notés : 2013, 2018 et 2020. La **Figure 15** montre la cinétique des différents moments de réalisation des études (pour celles dont les données étaient disponibles) et on constate qu'elle va dans le même sens que la **Figure 14** puisqu'on observe un pic vers 2012-2013 et un autre vers 2017.

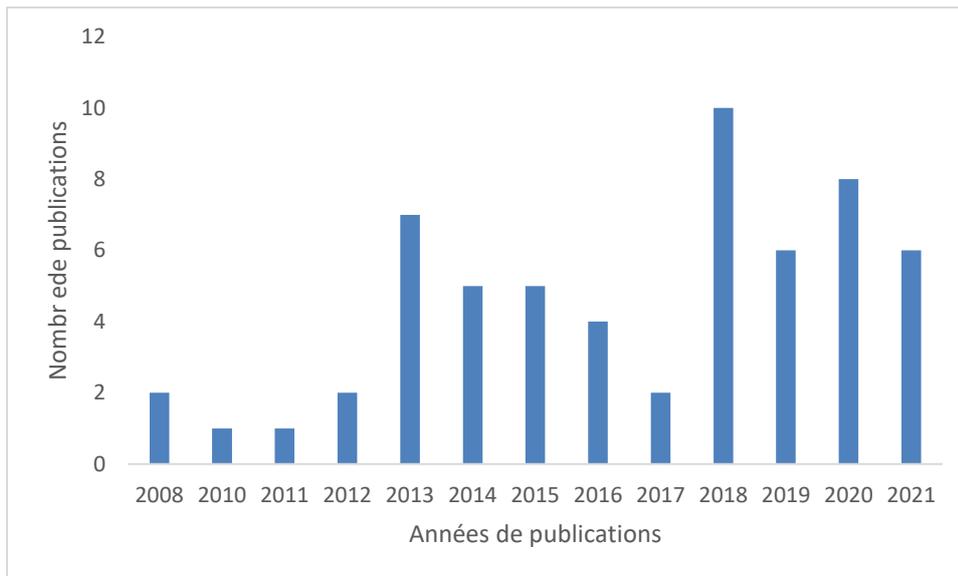


Figure 14 : Cinétique de l'évolution des publications originales sur le NS

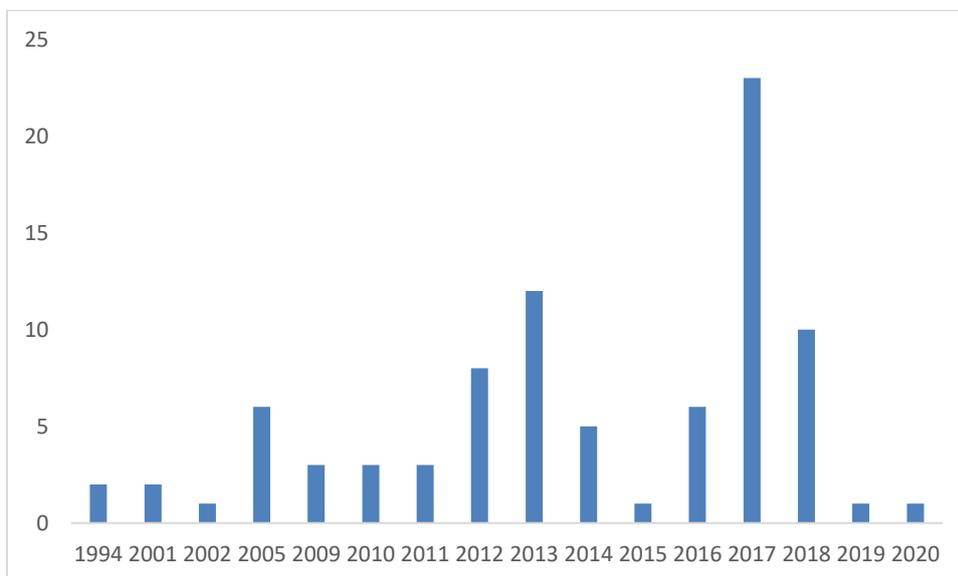


Figure 15 : Cinétique de l'évolution de la réalisation des études originales sur le NS.

IV.1.4. Distribution spatiale du NS.

Quelques cartes ont été faites dans le cadre de ce travail pour représenter visuellement la répartition géographique du NS en Afrique. La **Figure 16** nous présente sur une carte de l'Afrique, les pays dans lesquels ont été diagnostiqués des cas de NS. Les points rouges représentent les différents sites d'étude dans chaque pays. Le même site pouvant avoir fait l'objet de plusieurs études, de nombreux points sont superposés. On observe que les cas ont tendance à se concentrer dans une région d'un pays. Ils sont concentrés au Nord et à l'Ouest de l'Ouganda, au Sud du Soudan du Sud, au Sud de la Tanzanie, au Nord de la RDC, au Sud de la RCA et dans le Centre du Cameroun. Cette carte nous permet également de constater que tous ces pays sont limitrophes et se partagent de nombreuses frontières entre eux. Un

fait intéressant que ressort cette carte est la situation du Burundi et du Rwanda qui n'enregistrent aucun cas de NS à notre connaissance pourtant ils sont enclavés entre la RDC, la Tanzanie et l'Ouganda.

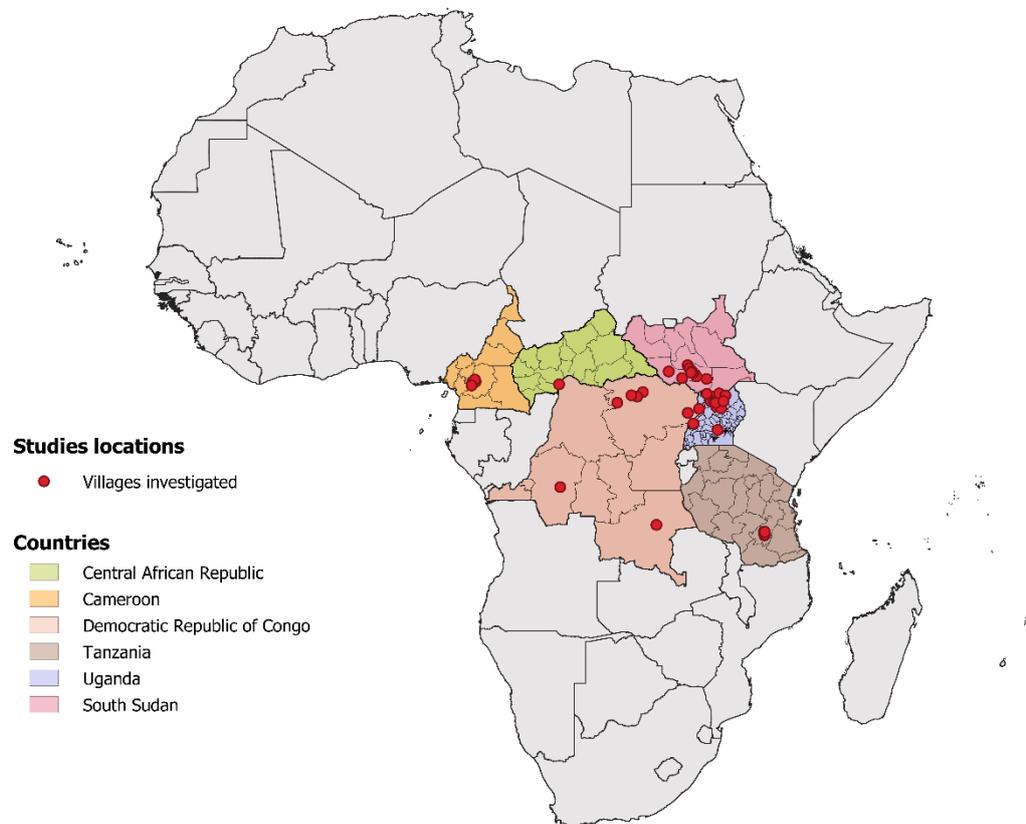


Figure 16 : Carte de l'Afrique présentant les pays touchés par le NS et la localisation des cas.

Sur la **Figure 17**, pour chaque pays, chaque étude est représentée par un point/cercle rouge dont la taille est proportionnelle au nombre de cas de NS identifiés. La même échelle de points a été utilisée pour tous les pays. Les centroïdes représentent plusieurs études au même endroit avec des tailles différentes. Sans grande surprise les plus gros cercles se retrouvent en Ouganda et au Sud du Soudan du Sud. Ces cartes permettent de confirmer que pour le moment peu de cas ont été décrits en Afrique Centrale. Sur ces deux cartes, sont aussi représentés les principaux points et lignes d'eau dans chaque pays. L'objectif était de rechercher si les points où sont apparus les cas de NS étaient particulièrement proches des principaux points d'eau étant donné la relation avec l'onchocercose. En dehors de la RDC où on observe la proximité de certains sites d'étude avec de grands points d'eau, les villages où ont été détectés les cas de NS en Afrique ne semblent pas en contact plus étroit avec les points d'eau que d'autres villages.

IV.1.5. L'évolution temporelle du NS

Les données sur l'évolution des cas de NS (en particulier leur nombre) dans le temps ne sont pas disponibles dans la littérature. La **Figure 18** nous présente une évolution du nombre d'études et donc du nombre de cas dépistés depuis 1994 jusqu'à notre date de point. Ainsi, sont présentées tour à tour sur une carte zoomée de l'Afrique les études qui ont eu lieu entre 1944 et 2005 inclus, puis celles qui ont eu lieu de 2006 à 2015 inclus enfin celles qui ont eu lieu de 2016 à 2021. On constate que :

- Le nombre d'études et de cas augmente considérablement avec le temps
- Que des cas avaient été décrits au Cameroun dans les années 2000
- Une explosion du nombre d'études en Ouganda et au Sud Soudan sur la deuxième période
- Une incidence actuelle quasi-nulle en Ouganda et au Sud Soudan tandis qu'elle est croissante en Afrique Centrale.

IV.1.6. Les objectifs des études

Les objectifs des études étaient variés mais la plupart (42,4%) avait un objectif descriptif c'est-à-dire décrire la prévalence du NS, caractériser la maladie dans la zone ou juste rapporter des cas cliniques. Quinze études (25,4%) traitaient des facteurs associés à la maladie, 11 (18,6%) portaient sur la physiopathologie et 17 (28,8%) traitaient d'autres sujets comme l'accès au traitement ou l'impact des campagnes de distribution de masse de l'ivermectine dans la lutte contre l'onchocercose en zone de forte prévalence de l'épilepsie. Certaines études avaient un objectif double (**Figure 19**).

IV.1.7. Evaluation de la qualité des articles.

En appliquant l'évaluation de l'échelle NOS aux articles inclus dans cette revue systématique, il en ressort que parmi les 49 qui ont été évalués, 28 étaient de bonne qualité, 16 de qualité moyenne et 5 de mauvaise qualité (**Figure 20**). Cette échelle n'a pas été appliquée pour les articles suivants :

- Les trois études cases reports [5,77,78]
- L'étude toxicologique non individuelle [79]
- Les deux études post-mortem [15,47]
- Les 6 études séries de cas [4,6,11,26,52,80]
- L'étude qualitative [81]
- Une étude dont nous n'avons eu accès qu'à l'abstract de conférence [82]

Lorsque nous appliquons l'échelle DCP proposée dans ce travail qui prend en compte essentiellement la définition et le processus pour diagnostiquer les cas, il en ressort que 27 sont de bonne qualité, 28 de qualité moyenne et 7 de mauvaise qualité (**Figure 20**). L'étude dont nous n'avons eu accès qu'à l'abstract de conférence [82] n'a pas non plus été évalué par cette échelle.

Le **Tableau 11** présente un récapitulatif du score des différentes échelles pour chaque article. La **Figure 21** quant à elle illustre schématiquement les résultats groupés des deux échelles pour les 49 articles qui ont simultanément été évalués par les deux échelles.

IV.1.8. Définition et diagnostic du Nodding Syndrome

De même qu'elle est variable dans le temps et avec l'évolution des connaissances, la définition du NS est aussi variable d'une étude à une autre. En effet, toutes les études qui ont été menées avant 2012, date de la première réunion internationale sur le sujet, utilisaient leur propre définition puisqu'il n'y avait alors pas de consensus. A partir de 2012, les auteurs ont pour la plupart commencé à utiliser la classification de l'OMS avec les termes recommandés à savoir « cas suspect, cas probable et cas confirmé ».

IV.1.8.1. Diagnostic du NS

De nombreuses définitions/classifications sont présentes dans la littérature. Trente-six études (61,0%) ont utilisé la classification proposée par l'OMS pour diagnostiquer les cas de NS. Dans les autres études, 7 (11,9%) a été mentionnée une définition « personnelle » ou en tout cas non consensuelle et 16 (27,1%) les auteurs n'ont pas explicitement mentionné la définition qu'ils utilisaient. Toutefois, quelle que fût la définition utilisée, elles avaient toutes un point commun, à savoir la présence d'un « hochement de tête ». Les HT étaient généralement définis comme étant « des mouvements involontaires et répétitifs de chutes incontrôlées de la tête sur le tronc ». Dans les 43 études qui ont précisé la définition des cas utilisée, ces HT étaient presque toujours accompagnés d'une fourchette d'âge au début des HT (3 à 15 ans ou 3 à 18 ans). Le **Tableau 12** présente pour chaque article, son année de parution, la définition utilisée, les moyens diagnostiques utilisés et le nombre de cas retrouvés.

Au-delà des HT, ce qui vient renforcer le diagnostic du NS chez un sujet est le tableau clinique des malades. Dans la plupart des études et indépendamment de la définition utilisée, après avoir relevé des HT dans l'anamnèse d'un patient, une confirmation du diagnostic est faite à la suite d'un examen clinique. Il est donc intéressant de savoir qui pose ce diagnostic clinique. Sur les 59 études incluses dans cette revue systématique, seulement 17 (28,8%) ont rapporté qu'une confirmation clinique de la maladie avait été faite par un neurologue ou un pédiatre neurologue. Pour 13 (22,0%) autres études, la confirmation avait été faite par des médecins généralistes spécialisés dans le diagnostic de l'épilepsie. Pour la plus grande majorité des

articles (47,5%), la confirmation diagnostique n'a soit pas été faite, soit pas été rapportée. Ces articles sont d'ailleurs de qualité moyenne pour la plupart selon l'échelle DCP. L'étape suivante pour affiner ce diagnostic clinique consiste à faire des examens complémentaires. Au total, 9 études ont rapporté avoir fait des examens paracliniques chez tous ou une partie de leurs cas. Parmi ces examens cliniques il y avait l'EEG (8 études), l'IRM (5 études) et l'EMG (une étude). Paradoxalement, tous ceux qui ont fait un examen paraclinique n'ont pas toujours mentionné une confirmation clinique préalable [3,16].

Il est important de noter que certains auteurs n'ont pas utilisé le terme « Nodding syndrome » mais plutôt « Nodding seizures » sans poser un diagnostic final [16,34,47,67,71,83–87] et ce, même après la conférence de 2012. Les HT étaient alors dans ces cas présentés comme des signes particuliers chez des personnes souffrant d'épilepsie et non comme un syndrome à part entière.

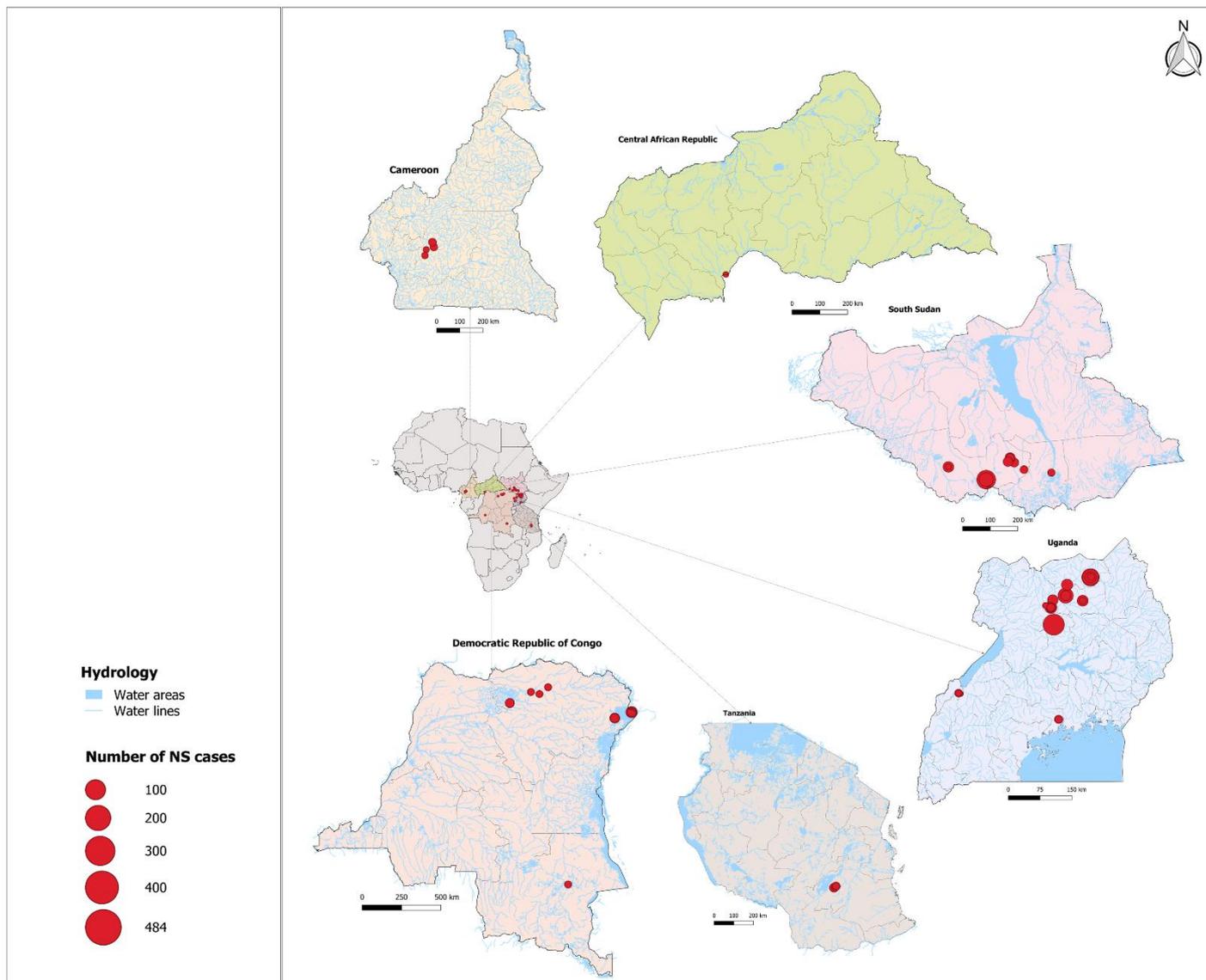


Figure 17 : Présentation des études (proportionnellement au nombre de cas) et de la répartition des eaux dans les pays touchés par le NS.

Countries of studies

- Central African Republic
- Democratic Republic of Congo
- Tanzania
- South Sudan
- Uganda
- Cameroon

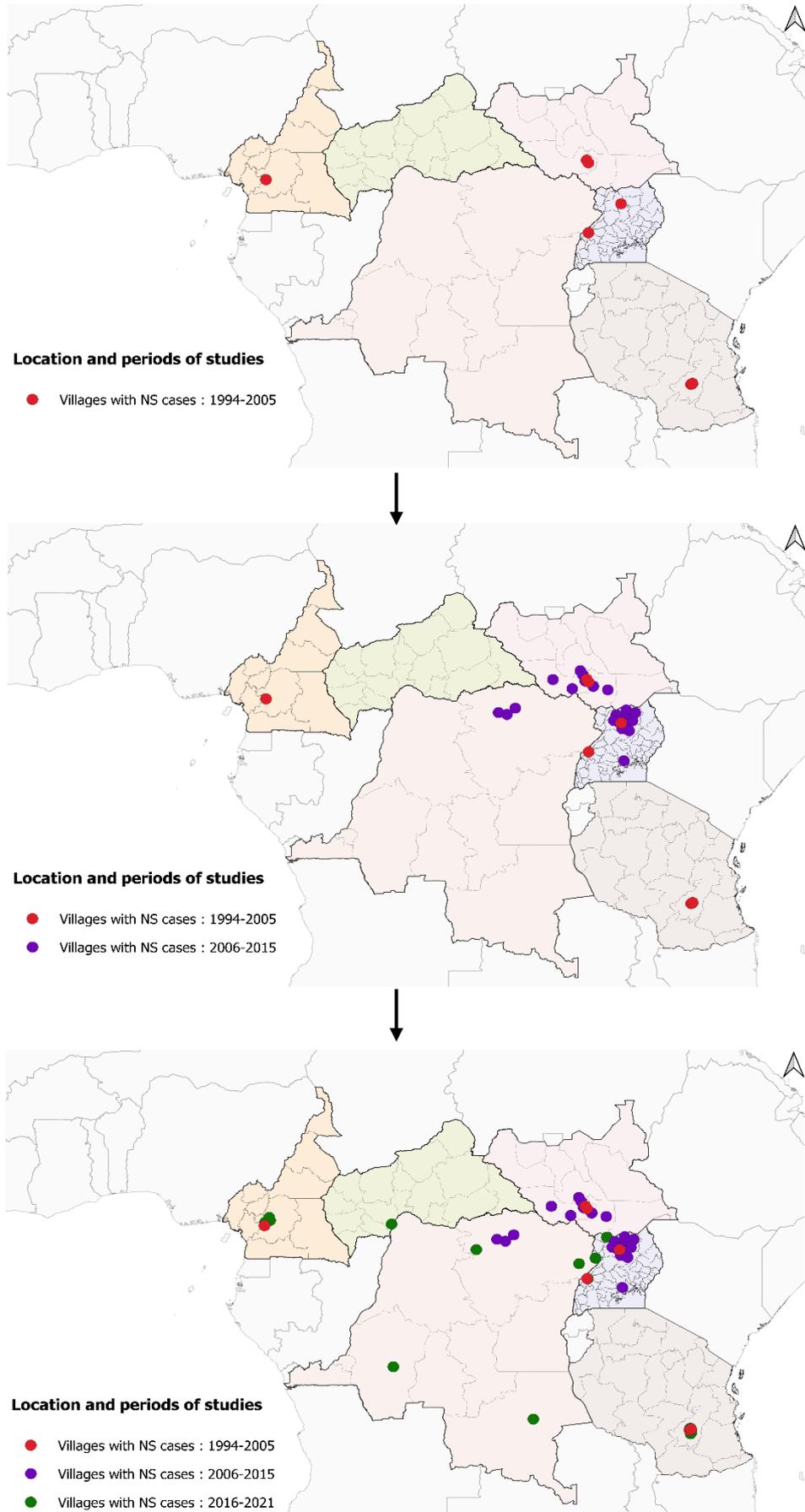


Figure 18 : Evolution temporelle de la répartition des cas de NS

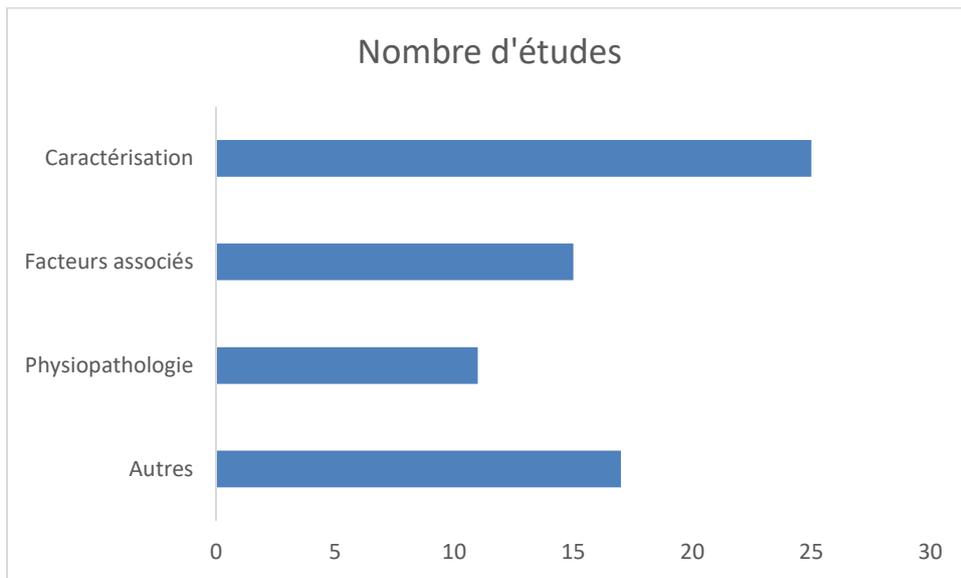


Figure 19 : Différents objectifs des études inclus dans la revue systématique.

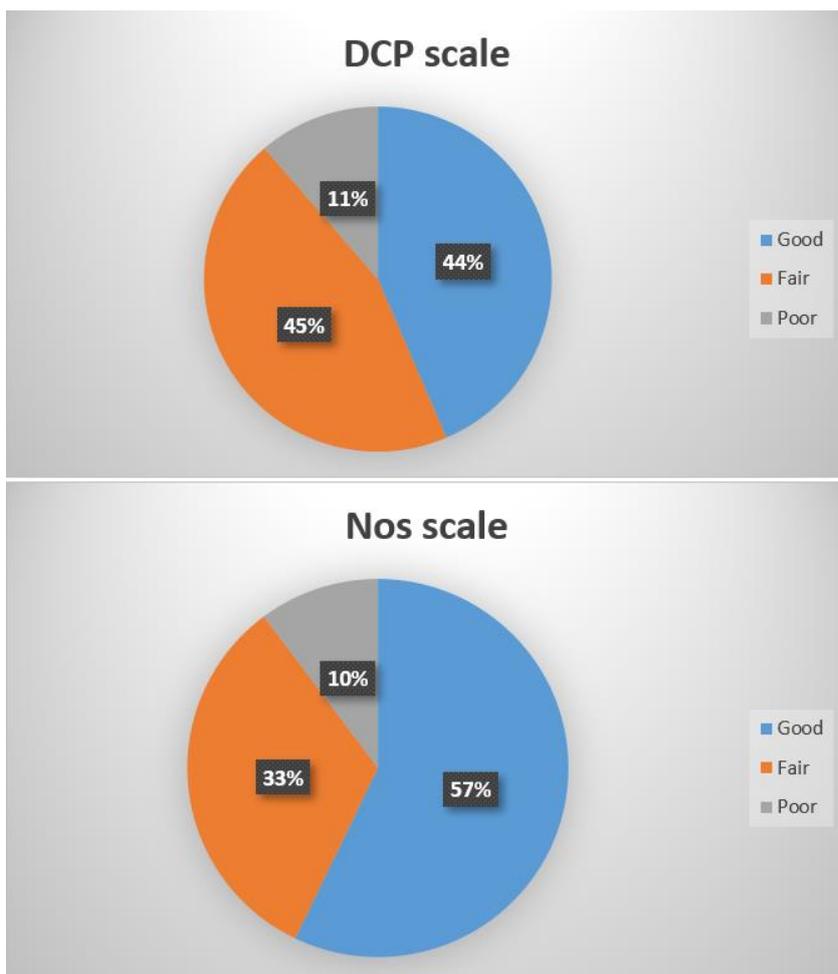


Figure 20 : Classification des articles pour chacune des deux échelles

IV.1.8.2. Classification de l'OMS

Même si la classification de l'OMS est la classification « consensuelle » actuellement la plus utilisée, cette utilisation ou la compréhension de cette classification peut varier d'une étude à une autre. Sur les 36 articles ayant utilisé la définition de l'OMS, seulement 21 ont utilisé les termes « cas suspect, probable et confirmé ». Ces termes sont difficiles à démêler dans la littérature car les termes « suspect » et « probable » en particulier ont aussi été utilisés par quelques auteurs qui n'ont pas utilisé la classification de l'OMS. La différence entre ces articles et ceux ayant utilisé la classification de l'OMS est que dans ces articles ces termes ne correspondent pas à une situation clinique bien définie.

Pour certains articles ayant utilisé la classification de l'OMS, la notion de « confirmé » semble également confuse puisque dans un article par exemple, la confirmation des cas aurait été faite par un agent de santé formé [88].

Dans la définition proposée par l'OMS, un cas est confirmé soit par la confirmation d'une crise de HT soit par des éléments évocateurs aux examens paracliniques. Cependant, parmi les études ayant utilisé la classification de l'OMS, seulement trois ont réalisé des EEG (sur les 8 études qui en ont fait), l'une d'elle a fait l'IRM (sur les 5 qui en ont fait). Le reste des études avec examens complémentaires n'utilisaient donc pas la classification de l'OMS.

Tableau 11 : Récapitulatif des scores des deux échelles et qualités des articles

Premier auteur, année (référence)	Année de l'étude	Score NOS	Qualité NOS	Nouveau score	Qualité du nouveau score
Tumwine, 2012 [3]	2001	7	Good	2	Fair
Nyungura*,2011 [21]	2010	0	Poor	0	Poor
CDC, 2011 [28]	2011	8	Good	2	Fair
De Polo, 2015 [30]	2012	2	Poor	3	Good
Colebunders, 2018 [67]	2018	4	Good	2	Fair
Levite, 2020 [89]		6	Good	2	Fair
Gumisiriza, 2020 [40]	2018	5	Good	3	Good
Kaiser, 2018 [4]	1994/2018		NA	2	Fair
Foltz, 2013 [8]	2009	8	Good	3	Good
Sejvar, 2013 [6]	2009		NA	4	Good
Idro, 2013 [11]	2012		NA	5	Good
Kitara, 2013b [90]	2012	8	Good	4	Good
Iyengar, 2014 [7]	2013	4	Good	2	Fair
Idro, 2018 [27]	2013	4	Good	3	Good
Obol, 2016 [88]	2013	8	Good	2	Fair
Spencer, 2016 [19]	2014	6	Fair	3	Good
Arony, 2018 [91]		3	Poor	2	Fair
Ogwang, 2020 [92]		7	Good	2	Fair
Idro ,2014 [20]	2013	5	Good	3	Good
Kakooza-Mwesige, 2015 [93]	2013	3	Fair	2	Fair
Nakigudde, 2016 [81]			NA	2	Fair
Pollannen, 2018 [15]			NA	2	Fair
Hotterbeekx, 2019 [47]			NA	2	Fair
Ogwang, 2018 [94]	2016	9	Good	3	Good
Spencer, 2013 [32]	1960	4	Good	2	Fair
Winkler, 2008 [10]	2005	4	Good	4	Good
Winkler, 2014 [95]	2009	4	Good	4	Good
Winkler, 2013 [31]		8	Good	4	Good
Mmbando, 2018 [70]	2017	9	Good	4	Good
Bhwana, 2019 [71]	2017	9	Good	2	Fair
Fodjo, 2019 [17]	2018	9	Good	4	Good
Siewe, 2019 [33]	2017	4	Good	4	Good
Fodjo, 2018 [83]	2017	2	Good	2	Fair
Kaiser, 2015 [5]			NA	2	Fair
Kitara, 2013 [77]			NA	2	Fair
König, 2010 [72]	2005	6	Poor	3	Good
Dietmann, 2014 [49]	2005	6	Fair	3	Good
Abd-Elfarag, 2020 [84]	2018	7	Good	1	Fair
Musisi, 2013 [26]	2012		NA	0	Poor
Gazda, 2018 [52]	2012		NA	2	Fair
Colebunders, 2016 [41]	2013	4	Good	4	Good
Echodu, 2018 [79]			NA	3	Good
Lenaerts, 2018 [96]	2016	5	Good	4	Good
Mandro, 2020 [85]		6	Fair	2	Fair
Mukendi, 2019 [34]	2017	6	Fair	3	Good
Boullé, 2019 [86]	2017	5	Fair	2	Fair
Prischich, 2008 [16]	2004	6	Fair	1	Fair
Jada, 2020 [87]	2019	6	Fair	0	Poor
Metanmo, 2021 [63]	2019	4	Good	5	Good
Johnson, 2017 [50]	2009/2011	7	Fair	2	Fair
Benedek, 2020 [73]		5	Fair	2	Fair
Benedek, 2021 [74]		7	Fair	4	Good
Duringer, 2021 [97]		2	Poor	0	Poor
Gumisiriza, 2021 [98]	2016	8	Good	2	Fair
Hotterbeekx, 2020 [99]	2018	3	Fair	1	Poor
Hotterbeekx, 2021 [76]		6	Fair	0	Poor
Vieiri, 2021 [100]	2016	6	Fair	0	Poor
Piloya-Were, 2014 [25]	2012	3	Fair	5	Good
Kitara, 2015 [78]	2012		NA	2	Fair
Kitara, 2014 [80]	2012		NA	2	Fair

Premier auteur, année (référence)	Année de l'étude	Score NOS	Qualité NOS	Nouveau score	Qualité du nouveau score
Kitara, 2017 [101]	2012	7	Fair	4	Good
Gumisiriza, 2020 (b) [102]	2017	5	Good	4	Good
Soldatos, 2015 [82]			NA		NA

NA : not applicable

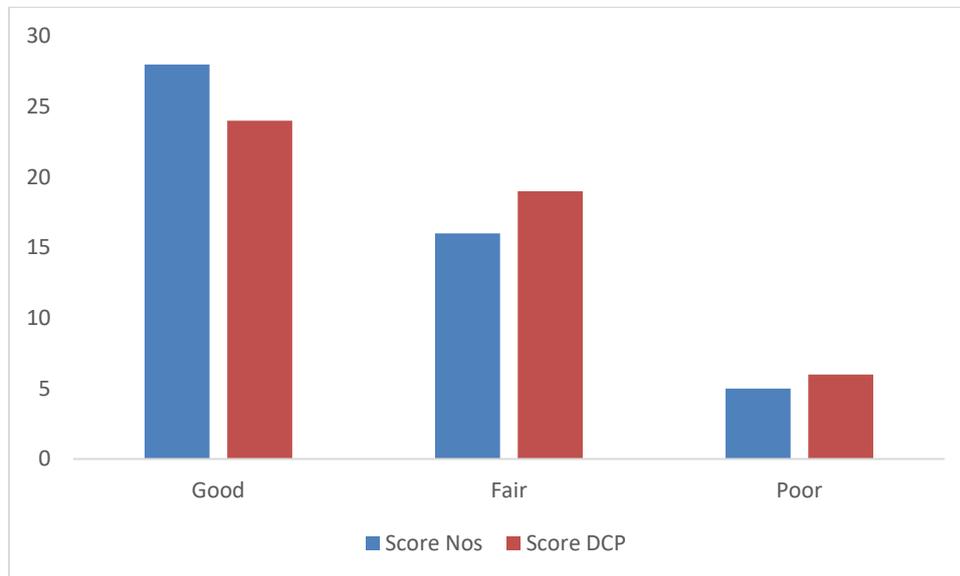


Figure 21 : Qualité des articles selon les deux échelles

Tableau 12 : Nombre de cas en rapport avec la définition et la confirmation de cas utilisée dans chaque étude

N°	Authors	Year of publication	Definition	Clinical confirmation	Paraclinical	Number of cases
1	Nyungura <i>et al.</i>	2011	No definition	Not reported	No	96
2	Tumwine <i>et al.</i>	2012	Occurrence of episodes of involuntary head nodding in a resident of Lui or Amadi.	Not reported	EEG	88
3	Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	2012	onset of repetitive dropping of the head within the preceding 3 years, as reported by a caregiver, in any previously developmentally normal child aged <18 years who had at least one other neurologic or cognitive abnormality or seizure type, based upon investigator observation or caregiver history.	Not reported	No	38
4	De Polo <i>et al.</i>	2015	WHO	Not reported	No	21
5	Colebunders <i>et al.</i>	2016	WHO	Neurologist	No	MD
6	Colebunders <i>et al.</i>	2018	Nodding seizures were defined as the head dropping forward repeatedly during a	Medical doctor	No	335

N°	Authors	Year of publication	Definition	Clinical confirmation	Paraclinical	Number of cases
			brief period of reduced consciousness.			
7	Levite <i>et al.</i>	2020	No information	Neurologist	No	27
8	Abd-Elfarag <i>et al.</i>	2020	No information	Medical doctor	No	158
9	Jada <i>et al.</i>	2020	No information	Not reported	No	36
10	Kitara <i>et al.</i>	2013	WHO	Not reported	No	1
11	Musisi <i>et al.</i>	2013	No information	Not reported	No	11
12	Foltz <i>et al.</i>	2013	previously developmentally normal person of any age with nodding episodes where the head drops forward repeatedly (+ another neurological abnormality)	Medical doctor	No	224
13	Sejvar <i>et al.</i>	2013	case as a child with nodding seen by investigators or reported by caregivers, and who was previously developmentally and neurologically normal, with at least one other objective neurological deficit	Neurologist	EEG, IRM, EMG	35
14	Idro <i>et al.</i>	2013	WHO	Neurologist	EEG, IRM	22
15	Kitara <i>et al.</i> (b)	2013	WHO	Medical doctor	No	101
16	Iyengar <i>et al.</i>	2014	WHO	Not reported	No	300
17	Idro <i>et al.</i>	2014	WHO	Medical doctor	No	484
18	Kakooza-Mwesige <i>et al.</i>	2015	WHO	Not reported	No	33
19	Nakigudde <i>et al.</i>	2016	WHO	Not reported	No	54
20	Obol <i>et al.</i>	2016	WHO	Trained health worker	No	66
21	Spencer <i>et al.</i>	2016	WHO	Medical doctor	No	83
22	Idro <i>et al.</i>	2018	WHO	Medical doctor	No	210
23	Arony <i>et al.</i>	2018	WHO	Not reported	No	47
24	Pollanen <i>et al.</i>	2018	WHO	Not reported	No	5
25	Ogwang <i>et al.</i>	2018	WHO	Not reported	No	240
26	Gazda <i>et al.</i>	2018	WHO	Not reported	No	32
27	Echodu <i>et al.</i>	2018	WHO	Medical doctor	No	62
28	Hotterbeekx <i>et al.</i>	2019		Not reported	No	5
29	Ogwang <i>et al.</i>	2020	WHO	Not reported	No	154
30	Kaiser <i>et al.</i>	2015	WHO	Not reported	No	1
31	Kaiser <i>et al.</i>	2018	WHO	Not reported	No	15
32	Gumisiriza <i>et al.</i>	2020	WHO	Medical doctor	No	1
33	Winkler <i>et al.</i>	2008	No information	Neurologist	EEG, IRM	62
34	Konig <i>et al.</i>	2010	No information	Neurologist	No	51
35	Spencer <i>et al.</i>	2013	WHO	Medical doctor	No	33
36	Winkler <i>et al.</i>	2013	No information	Neurologist	IRM	12
37	Winkler <i>et al.</i>	2014	No information	Neurologist	EEG, IRM	53
38	Dietmann <i>et al.</i>	2014	No information	Not reported	No	22
39	Mmbando <i>et al.</i>	2018	WHO	Neurologist	No	13

N°	Authors	Year of publication	Definition	Clinical confirmation	Paraclinical	Number of cases
40	Bwhana <i>et al.</i>	2019	WHO	Medical doctor	No	31
41	Prischich <i>et al.</i>	2008	No information	Not reported	EEG	4
42	Fodjo <i>et al.</i>	2018	No information	Neurologist	No	12
43	Boullé <i>et al.</i>	2019	No information	Neurologist	No	23
44	Siewe <i>et al.</i>	2019	WHO	Neurologist	No	34
45	Lenaerts <i>et al.</i>	2018	WHO	Neurologist	No	8
46	Mukendi <i>et al.</i>	2019	Nodding seizures were defined as reported repetitive, involuntary drops of the head to the chest in a previously normal person, with onset between the ages of 3 and 18 years	Neurologist	No	9
47	Fodjo <i>et al.</i>	2019	WHO	Neurologist	No	33
48	Mandro <i>et al.</i>	2020	No information	Not reported	No	7
49	Metanmo <i>et al.</i>	2021	WHO	Neurologist	EEG	5
50	Johnson <i>et al.</i>	2017	WHO	Not reported	No	55
51	Benedek <i>et al.</i>	2020	WHO	Neurologist	No	48
52	Benedek <i>et al.</i>	2021	WHO	Neurologist	No	49
53	Duringer <i>et al.</i>	2021	No information	Not reported	No	50
54	Gumisiriza <i>et al.</i>	2021	WHO	Not reported	No	154
55	Hotterbeekx <i>et al.</i>	2020	Nodding seizures were defined as the head dropping forward repeatedly during a brief period of reduced consciousness.	Medical doctor	No	10
56	Hotterbeekx <i>et al.</i>	2021	No information	Not reported	No	16
57	Vieri <i>et al.</i>	2021	No information	Not reported	No	8
58	Piloya-Were <i>et al.</i>	2014	WHO	Neurologist	EEG	8
59	Kitara <i>et al.</i>	2015	WHO	Not reported	No	1
60	Kitara <i>et al.</i>	2014	WHO	Not reported	No	10
61	Kitara <i>et al.</i>	2012	WHO	Neurologist	No	19
62	Gumisiriza <i>et al.</i>	2020 (b)	WHO	Medical doctor	No	MD
63	Soldatos <i>et al.</i>	2015	No information	Not reported	EEG, IRM	3

EEG: électroencéphalogramme; IRM: imagerie par résonance magnétique; WHO: world health organization; MD: missing data.

IV.1.8.3. Les particularités cliniques du NS

Comme présenté dans le chapitre « Généralités » de cette thèse et comme le suggère même la classification de l'OMS, d'autres signes peuvent accompagner les HT chez les enfants atteints de NS. Winkler *et al.* étaient les premiers à proposer une classification du NS prenant en compte la présence ou non d'autres formes d'épilepsie [10]. Elle a appelé « HT seul » les cas de NS uniquement et « HT plus » ceux associés à une autre forme d'épilepsie. En dehors des autres formes d'épilepsie, d'autres signes comme des retards de croissance, des déformations physiques, des signes d'atteintes psychiatriques ont également été décrits et sont communs à de nombreuses études. D'autres signes le sont moins et ont été décrits seulement dans quelques études. En effet, quatre études portant sur 72 cas de NS au total

rapportent chacune des particularités rencontrées dans le tableau clinique de certains enfants. Ce nombre restreint de cas ne permet pas de savoir si ce sont des signes dans l'évolution naturelle du NS ou s'il s'agit d'autres pathologies cohabitant avec les NS.

La **catatonie** est connue comme un syndrome psychomoteur, dont les symptômes vont de l'inhibition à l'agitation, avec des troubles importants de la volition et, dans les cas graves, une dysrégulation du système nerveux autonome [103]. Parmi 33 enfants atteints de NS dans une population ougandaise, 16 souffraient de catatonie avec en moyenne 5 symptômes par enfant. Deux doses de lorazépam permettaient une réduction des signes [93]. À notre connaissance c'est la seule fois où des cas de catatonie chez des personnes souffrant de NS ont été rapportés dans la littérature. Toutefois, la qualité de cette étude est jugée moyenne par les deux échelles utilisées dans notre revue systématique.

La **pyomyosite** également connue sous le nom de myosite suppurée ou myosite purulente tropicale est une infection primaire des muscles squelettiques, souvent associée à la formation d'abcès [104]. Un seul cas de pyomyosite chez un enfant atteint de NS a été décrit dans la littérature en Ouganda [77]. Il s'agissait d'un garçon de 13 ans, cas probable de NS selon les critères de l'OMS et dont les caractéristiques socio-démographiques étaient semblables à celles des autres cas décrits en Ouganda. Il avait reçu un traitement symptomatique du NS et a ensuite développé une pyomyosite du muscle de la paroi abdominale antérieure à la suite d'une chute d'arbre pendant un épisode de HT avec écrasement de l'abdomen sur une branche. Les auteurs révèlent que les facteurs contributifs au développement d'une pyomyosite chez ce garçon étaient ce traumatisme et la malnutrition qui, elle, est commune à la majorité des cas de NS. Une incision chirurgicale avec drainage et administration d'antibiotiques ont permis de guérir cette infection et de rétablir les paramètres biologiques chez cet enfant. Cette étude étant une étude de cas n'a pas été évaluée par l'échelle NOS. Selon l'échelle DCP, elle était de qualité moyenne.

L'**autisme** est un trouble du comportement caractérisé par des déficiences qualitatives en matière de communication sociale, d'interaction sociale et d'imagination sociale, avec une gamme restreinte d'intérêts et des comportements et manières répétitifs souvent stéréotypés [105]. La terminologie « troubles du spectre de l'autisme (TSA) » est maintenant plus utilisée et regroupe des troubles neuro-développementaux définis par le comportement et ayant des conséquences tout au long de la vie [106]. Du fait des anomalies métaboliques et immunologiques observées chez 47 patients souffrant de NS (déficit en biotinidase et en acétyl carnitine, trouble mitochondrial par exemple) en Ouganda et semblables à celles souvent rencontrées dans le TSA, des auteurs ont fait l'hypothèse que le NS pourrait s'apparenter à un TSA [91]. Il s'agit là encore de la seule étude ayant fait ce constat et évoqué

cette hypothèse. Cette étude était de mauvaise qualité selon l'échelle NOS et de qualité moyenne selon l'échelle DCP.

Les **troubles de la croissance** et de la puberté sont également des aspects qui ont attiré l'attention de certains auteurs. Une étude réalisée en Ouganda chez 8 enfants souffrant de NS diagnostiqué selon les critères de l'OMS dont la médiane d'âge était de 15 ans avait révélé que : 5 avaient un retard de croissance modéré ou sévère, l'âge osseux était retardé d'une durée médiane de 3 ans par rapport à l'âge chronologique, tous étaient atteints d'ostéopénie et trois (parmi les 5 avec retard de croissance) avaient un taux bas d'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor One) encore appelée Somatomédine C qui est une protéine jouant un rôle dans la croissance osseuse et la croissance musculaire. Pour autant, les taux d'hormone parathyroïdienne et d'hormone de croissance étaient normaux. Tous sauf un étaient encore au stade de pré-puberté ou en début de puberté bien que la fonction thyroïdienne fût normale chez tout le monde. Les auteurs concluent qu'en dépit du nombre limité de cas dans leur étude, leurs résultats suggèrent que les dysfonctionnements endocriniens dans l'axe de l'hormone de croissance et l'axe gonadique peuvent être un facteur important dans le retard de croissance observé chez les adolescents atteints de NS [25]. Cette étude était de moyenne et bonne qualité respectivement selon l'échelle NOS et l'échelle DCP.

IV.1.9. Les facteurs associés et physiopathologie du Nodding syndrome

L'étiologie du NS reste inconnue et mystérieuse. Plusieurs facteurs de risque ont été évoqués depuis sa découverte. Ils peuvent être regroupés en facteurs infectieux, facteurs environnementaux et contexte socio-politique, facteurs alimentaires, facteurs génétiques. La piste de maladie auto-immune ou maladie dégénérative a également été évoquée.

IV.1.9.1. Les pistes infectieuses

IV.1.9.1.1. Infections parasitaires

Parmi les infections, la piste parasitaire a été la plus étudiée. En effet, une association épidémiologique entre l'onchocercose (cécité des rivières) et l'épilepsie a été évoquée pour la première fois dans l'Ouest de l'Ouganda dans les années 90 [107,108] et une étude cas-témoins menée plus tard dans la vallée du Mbam au Cameroun a rapporté une microfilarémie significativement plus élevée dans le groupe des personnes atteintes d'épilepsie par rapport au groupe des témoins [109]. Une méta-analyse d'études en population dans des zones d'hyper-endémicité de l'onchocercose a montré que la variation de la prévalence de l'épilepsie était hautement corrélée à celle de l'onchocercose [110] et c'est ainsi que le terme « Onchocercose associée à l'Epilepsie (OAE) » a été proposé pour la première fois en 2013 pour décrire l'ensemble des épilepsies dont la microfilaire *Onchocerca volvulus* (responsable de la cécité des rivières) serait à l'origine [111]. Le NS aussi est apparu dans des zones

d'hyper endémicité à l'onchocercose et s'inscrit ainsi dans le cadre des épilepsies qui peuvent être associées à l'onchocercose.

De nombreuses études cas-témoins ont été réalisées pour rechercher un lien entre onchocercose et NS et ces études rapportent pour la plupart, une association positive et significative entre les deux [3,8,28,90,92,98]. D'après ces études cas-témoins, le risque associé à l'onchocercose est variable d'une étude à l'autre et cette variabilité est fonction des zones d'études mais aussi et surtout des tests utilisés (**Tableau 13**). Le rapport de cote pouvait aller de 3,14 à 29 chez ceux qui avaient l'onchocercose par rapport à ceux qui ne l'avaient pas [3]. Les différents tests utilisés étaient : la Biopsie Cutanée Exsangue (BCE) et les tests sérologiques (détection des IgG Ov16 par ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) et détection des OvFAR/MSA par le système d'immunoprécipitation à la luciférase). Il faut également noter que deux études cas-témoins n'ont pas retrouvé d'association entre le NS et l'onchocercose [8,28] à certains endroits de leurs études ou selon le test utilisé. Le **Tableau 13** nous montre que les études individuelles (avec des cas et leurs témoins) ayant porté sur l'association entre l'OV et le NS se sont toutes déroulées au Sud Soudan et en Ouganda. Les 6 études individuelles sus-mentionnées étaient de bonne qualité selon l'échelle NOS. Par contre, selon l'échelle DCP, deux étaient de bonne qualité et les quatre autres de qualité moyenne.

Une méta-analyse des études ayant exploré l'association entre l'onchocercose et le NS a été réalisée et la **Figure 22** nous présente le Forrest Plot de cette méta-analyse stratifié sur le type de test utilisé pour le diagnostic de l'onchocercose. Quel que soit le test utilisé pour le diagnostic de l'onchocercose, l'*O. volvulus* reste associé au NS.

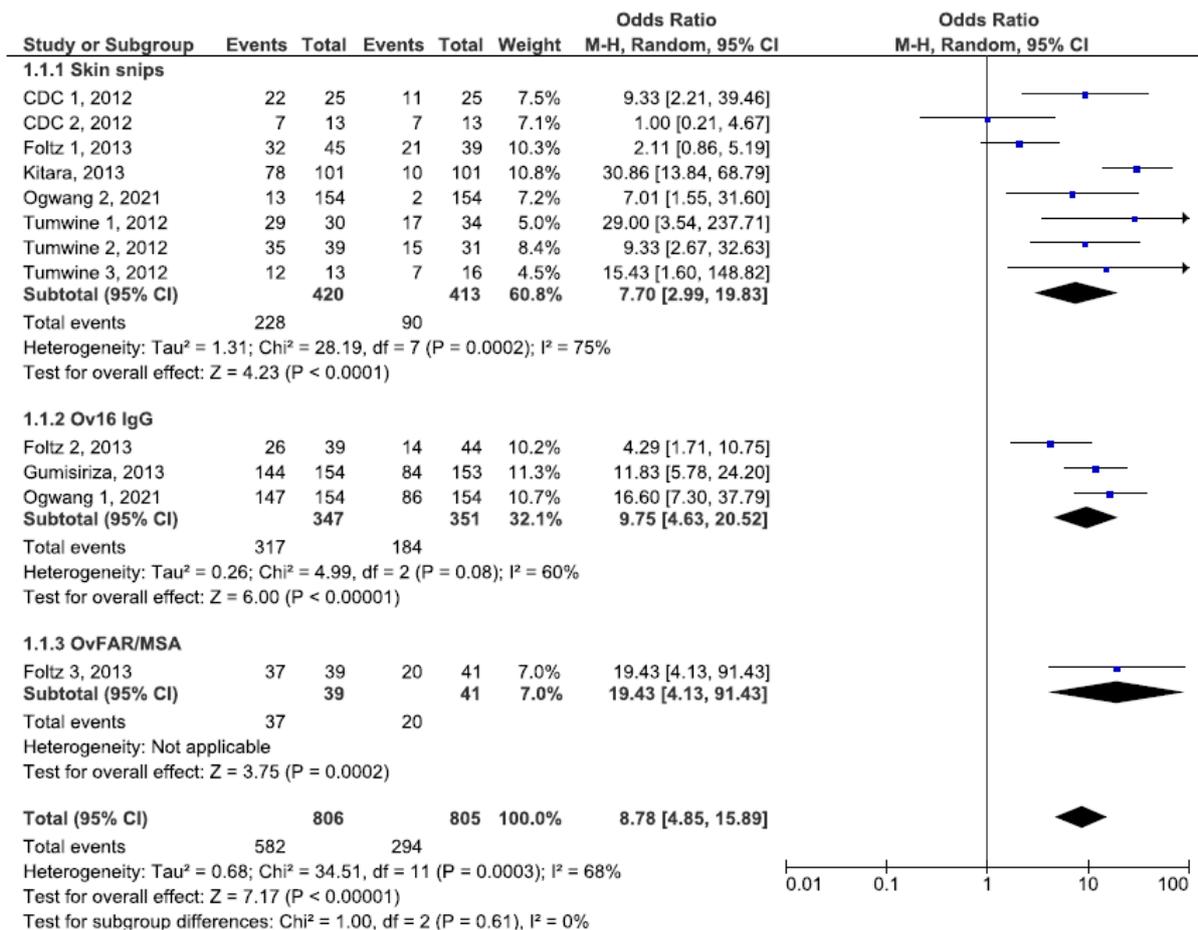


Figure 22 : Forrest Plot de l'association entre l'onchocercose et le NS.

Par ailleurs, quelques études dans la littérature ont recherché la présence de l'OV dans le LCR des personnes atteintes de NS par Polymerase chain reaction (PCR) et aucun matériel génétique de l'OV n'a été retrouvé [10,31,45,99]. Si l'association épidémiologique entre le NS et l'OV semble patente, il n'y a à ce jour aucune évidence d'une activité neuroinvasive directe du parasite ; ce qui a donné lieu à plusieurs hypothèses sur le mécanisme physiopathologique dans l'onchocercose. L'une de ces hypothèses est que le NS soit une épilepsie auto-immune causée par mimétisme moléculaire avec les antigènes d'*O. volvulus* (réaction croisée entre les antigènes d'*O. volvulus* et les anticorps de la léiomodine-1 qui sont neurotoxiques) et a récemment été évoquée par Johnson *et al.* suggérant ainsi des traitements immunomodulateurs dans le traitement du NS [50]. Ces hypothèses physiopathologiques seront présentées plus en détail plus bas.

L'infection à *Mansonella perstans*, un autre nématode filaire humain transmis par un insecte a également été décrite dans une étude (sur deux sites différents au Sud Soudan) comme **parasitose associée au NS (Tableau 13)**. Cette étude était de bonne et moyenne qualité selon l'échelle NOS et l'échelle DCP respectivement. C'est dans cette même étude au Sud Soudan que l'association entre le NS et d'autres parasites tels que *Loa loa*, *Wuchereria bancrofti*,

Trypanosomia brucei a été évaluée et aucune d'elle n'était significative [45]. En dehors de *Trypanosomia brucei*, aucune autre étude n'a été menée sur ces parasites pour confirmer ou infirmer ces résultats. Une autre étude (de bonne qualité peu importe l'échelle) menée en Ouganda a rapporté que le *Taenia Soleum* (parasite responsable de la cysticerose) et *Trypanosomia brucei* (responsable de la maladie du sommeil) diagnostiqués par tests sérologiques n'étaient pas non plus associés au NS [8].

IV.1.9.1.2. Infections virales

Le rôle de certains virus dans la survenue du NS a également été recherché. Le virus de la rougeole est celui qui a été le plus étudié du fait de la controverse scientifique qu'il entraîne. En effet, la première fois que son rôle dans le NS a été étudié c'était en 2002 au Sud Soudan et l'étude avait révélé qu'un antécédent de rougeole était un facteur protecteur du NS (Erreur ! Source du renvoi introuvable.) [3,45]. En 2009 en Ouganda, une autre étude rapportait que bien qu'un antécédent de rougeole semblât augmenter le risque d'avoir un NS en analyse univariée, cette association disparaissait quand on prenait en compte d'autres facteurs dans l'analyse multivariée. De plus, aucun matériel génétique du virus de la rougeole n'avait été retrouvé par PCR dans le LCR des cas comme des témoins [8]. La dernière étude en date sur le sujet a eu lieu en 2014 et avait retrouvé qu'un antécédent de rougeole était finalement un facteur de risque du NS [19]. Du fait des similarités entre le NS et la Panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS) (entre autres l'âge du début, une préférence pour le sexe masculin, le temps de latence qui sépare les épidémies de rougeole de celles du NS ou de la PESS, l'existence de convulsions fébriles dans l'enfance, la ressemblance entre les crises convulsives, les ressemblances d'images radiologiques à l'IRM etc.) ont conduit les auteurs à faire l'hypothèse que le NS pourrait être un désordre post-rougeole comme la PESS. D'autres virus tels que l'hépatite E (par recherche d'IgG et IgM) [8] et le virus de la varicelle (antécédent d'infection) [19] ont été étudiés mais aucun n'était associé au NS. Aucune étude sur les infections bactériennes n'a encore été faite dans le cadre de l'étiologie du NS. Tous les résultats sont visibles dans le **Tableau 13**. Parmi les trois études qui traitent des infections virales [3,8,19], deux sont de bonne qualité selon l'échelle NOS et deux sont de bonne qualité selon l'échelle DCP. Un article a été jugé de qualité moyenne pour chacune des deux échelles. Les antécédents de certaines maladies comme la méningite (pouvant être causée par différents germes) ont également été étudiés mais aucune association significative n'a été retrouvée avec le NS. Un antécédent de paludisme n'était pas non plus associé au NS dans plusieurs études en Ouganda. Par contre, un frottis sanguin positif au moment de l'enquête, lui, était associé au NS dans une étude de bonne qualité selon l'échelle NOS et de qualité moyenne selon l'échelle DCP (**Tableau 13**).

La **Figure 23** présente une synthèse graphique des OR (accompagnés de leurs IC 95%) des facteurs infectieux étudiés dans le NS. Sur cette figure, ne sont représentées que les études dans lesquelles un IC95% a été fourni et une valeur poolée de l'OR pour un agent infectieux lorsque cela est possible. Sur cette figure, on constate qu'après méta-analyse, seulement l'onchocercose et la mansonellose restent associés au NS.

Tableau 13 : Infections associées au NS

Pathogen/pathology	Country (publication year) Citation	Location (study year)	Assessment of exposition	Cases		Controls		Odds Ratio (95% CI)
				N	% positive	N	% positive	
<i>Onchocerca Volvulus</i>	SS (2012) [3]	Amadi (2001)	Skin snips	30	96.7 (29/30)	34	50 (17/34)	29.0 (3.5-237.7)
		Lui (2001)		39	89.7 (35/39)	31	48.4 (15/31)	9.3 (2.7-32.6)
		Lui (2002)		13	92.3 (12/13)	16	43.8 (7/16)	15.4 (1.6-148.8)
	SS (2012) [28]	Maridi (2011)	Skin snips	25	88.0 (22/25)	25	44.0 (11/25)	9.3 (1.9-52.3)
		Witto (2011)		13	53.8 (7/13)	13	53.8 (7/13)	1.0(0.2-6.2)
	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	Skin snips	45	71.1 (32/45)	39	53.9 (21/39)	1.11 (0.37-3.27)
			Ov16 IgG	39	66.7 (26/39)	44	31.8 (14/44)	3.14 (1.08-9.13)
			OvFAR/MSA	39	94.9 (37/39)	41	48.8 (20/41)	14.40 (2.65-78.31)
			Skin snips	101	77.22 (78/101)	101	9.90 (10/101)	7.02 (3.89-12.68)
	Uganda (2013) [90]	Odek and Atiak sub counties (2012)	Skin snips	101	77.22 (78/101)	101	9.90 (10/101)	7.02 (3.89-12.68)
Uganda (2021) [92]	Kitgum, Lamwo and Pader (NA)	Ov16 IgG	154	95.4 (147/154)	154	55.8 (86/154)	17.04 (7.33-45.58)	
		Skin snips	154	8.4 (13/154)	154	1.3 (2/154)	7.0 (1.53-64.70)	
Uganda (2021) [98]	Kitgum and Pader (2016)	Ov16 IgG	154	93.5 (144/154)	153	54.9 (84/153)	8.79 (4.15-18.65)	
<i>Loa loa</i>	SS (2012) [3]	Amadi and Lui (2001)	Blood microscopy	69	0.0 (0/69)	65	0.0 (0/65)	-
<i>Mansonella perstans</i>	SS (2012) [3]	Amadi (2001)	Blood microscopy	30	66.6 (20/30)	17/34	50 (17/34)	3.22
		Lui (2001)	Blood microscopy	39	41.0 (16/39)	31	9.6 (3/31)	
<i>Wuchereria bancroftia</i>	SS (2012) [3]	Amadi and Lui (2001)	Immuno-Chromographic-Test (ICT)	26	0.0 (0/18)	24	8.4 (2/24)	-
<i>Trypanosoma brucei</i>	SS (2012) [3]	Amadi (2001)	Card Agglutination Trypanosomiasis Test (CATT)	30	0.0 (0/30)	34	5.8 (2/34)	0.84
		Lui (2001)	CATT	39	12.8 (5/39)	31	9.6 (3/31)	
	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	CATT	36	0.0 (0/36)	40	0.0 (0/40)	-
<i>Taenia Soleum</i>	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	Antibody	36	0.0 (0/36)	40	0.0 (0/40)	-
Measles virus	SS (2012) [3]	Lui (2002)	Past history	13	15.38 (2/13)	19	58 (11/19)	0.13 (0.02-0.76)
	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	Past history		23.5		6.1	3.3 (0.3-3.8)
			PCR	16	0.0 (0/16)	0	-	-

Pathogen/pathology	Country (publication year) Citation	Location (study year)	Assessment of exposition	Cases		Controls		Odds Ratio (95% CI)
	Uganda (2016) [19]	Tumangu (2014)	Past history	50	-	50	-	6.0 (1.025-113)
chicken pox	Uganda (2016) [19]	Tumangu (2014)	Past history	50	-	50	-	0,50 (0,023–5,22)
Hepatitis E virus	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	IgM/G	38	47.4 (18/38)	31	41.9 (13/31)	1.03 (0.33-3.21)
Meningitis	SS (2012) [3]	Lui (2002)	Past history	13	0.0 (0/13)	19	5.56 (1/19)	-
	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	Past history	50	43.1	-	59.2	0.7 (0.2-1.9)
	Uganda (2013) [90]	Odek and Atiak sub counties (2012)	Pas history	101	15.84 (16/101)	101	1.98 (2/101)	0.107 (0.02-0.48)
Malaria	Uganda (2016) [19]	Tumangu (2014)	Past history	50	-	50	-	0.93 (0.431-1.99)
	Uganda (2021) [92]	Kitgum, Lamwo and Pader (NA)	Blood smear	154	72.7 (112/154)	154	55.5 (84/154)	2.2 (1.34-3.68)
	Uganda (2021) [98]	Kitgum and Pader (2016)	Past history	154	16.9 (26/154)	153	28.1 (43/153)	0.57 (0.30-1.07)

NA : not available ; PCR : polymerase chain reaction

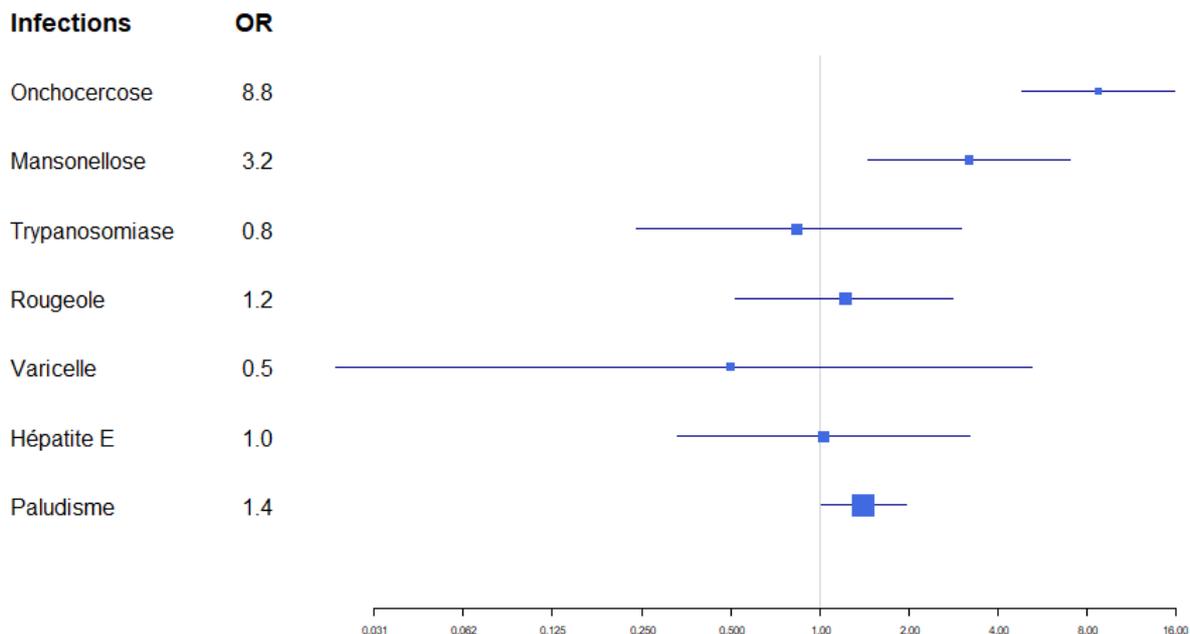


Figure 23 : Odds Ratio et intervalles de confiance des agents infectieux étudiés dans le NS

IV.1.9.2. Les troubles géopolitiques.

Des auteurs ont recherché le lien entre les conflits civils (guerre) et la survenue du NS. C'est ainsi qu'une étude s'est intéressée à l'exposition aux munitions et a retrouvé que le risque de faire le NS augmentait chez ceux qui déclaraient avoir été exposés aux munitions (OR = 13,9 (1,4 – 135,3)). Les auteurs de cette étude ont ainsi émis l'hypothèse que l'exposition aux munitions pourrait indiquer une exposition chimique potentielle [8]. Ces guerres civiles ont entraîné des déplacements massifs des populations vers l'intérieur du pays en Ouganda comme au Soudan et une autre étude menée en 2002 au Sud Soudan avait évalué l'association entre ces déplacements internes et le NS mais cette dernière était non significative (OR = 4,29 (0,44 – 41,95) [3]. De même, une étude plus récente menée en 2021 au nord de l'Ouganda ne retrouvait pas plus de risque d'avoir le NS chez les enfants nés après que leur famille ait vécu dans les camps de réfugiés par rapport à ceux dont les familles n'y avaient jamais vécu. Par contre les enfants nés avant que leurs familles n'aillent vivre dans les camps de réfugiés voyaient leur probabilité d'avoir le NS augmenter (OR = 4,28 (IC 95% 1,20–15,15 ; p = 0.024)) par rapport à ceux dont les familles n'y avaient jamais vécu [98]. Les symptômes psychiatriques tels que la dépression régulièrement retrouvés chez les enfants atteints de NS ont aussi été attribués à la guerre dans le cadre du syndrome post-traumatique [26]. Les trois articles inclus dans notre revue et ayant évoqué la place des troubles géopolitiques dans le NS [3,8,98] étaient tous de bonne qualité selon l'échelle NOS.

Selon l'échelle DCP, deux d'entre eux étaient de qualité moyenne et le troisième de bonne qualité.

IV.1.9.3. Malnutrition, troubles ou facteurs nutritionnels et alimentation

Les **Figure 24**, **Figure 25** et **Figure 26** synthétisent graphiquement les OR (accompagnés de leurs IC 95%) respectivement des aliments, plantes médicinales et des micronutriments étudiés dans le NS. Sur la **Figure 24**, aucun OR poolé n'est représenté (chaque aliment est donc représenté le nombre de fois qu'il a été étudié) car nous n'avions pas à disposition les données nécessaires pour construire l'OR poolé. De même sur la **Figure 25** aucun OR est poolé car chaque herbe médicinale n'a été étudiée qu'une seule fois. Enfin, sur la **Figure 26**, ne sont représentées que les études dans lesquelles un IC95% a été fourni et une valeur poolée de l'OR pour un micronutriment lorsque cela est possible. On constate qu'un déficit en vitamine B6 reste un facteur associé positivement au NS.

Les guerres et les déplacements fréquents des ménages vers les camps de réfugiés étaient souvent accompagnés d'une insécurité alimentaire subsidiaire, ce qui a également orienté la communauté scientifique vers une éventuelle étiologie alimentaire [18]. Plusieurs facteurs nutritionnels ont ainsi été étudiés. La première étude cas-témoins est probablement celle ayant eu lieu dans le Comté de Mundri, Sud-Soudan en 2001 [3,45]. Parmi les facteurs qui ont été étudiés (**Tableau 14**), seul un type de **sorgho spécifique (Serena)** consommé par les enfants, était associé au NS (OR = 6,22 (IC 95% ; 1,2 – 32,3)). Plus tard en 2013, une étude menée dans le nord de l'Ouganda rapportait également que la consommation d'aliments tels que le manioc, le sorgho rouge, la viande de brousse, la cervelle de pintade ou de rongeur, le poisson de rivière, etc. n'étaient pas associés au NS [8]. Toujours en Ouganda, la **consommation de nourriture d'urgence** a été identifiée comme facteur de risque du NS dans deux études différentes [19,88]. De même un **antécédent de consommation de maïs ou de maïs moisi** était également associé au NS en Ouganda [19]. En effet, la guerre ayant obligé bon nombre de familles à se déplacer vers les camps de réfugiés et à vivre d'aide alimentaire, les familles dans lesquelles des cas de NS ont été retrouvés étaient plus exposées à la consommation de cette nourriture d'urgence (souvent moisie) [19]. En dehors des racines broyées, l'utilisation d'aucune autre plante médicinale n'était associée au NS [8]. Peu importait sa source, l'eau utilisée pour l'usage domestique n'était pas associée au risque de développer le NS [8]. Des quatre articles inclus dans cette revue et ayant étudié l'alimentation, trois sont de bonne qualité et un de qualité moyenne selon l'échelle NOS ; deux sont de bonne qualité et deux de qualité moyenne selon l'échelle DCP.

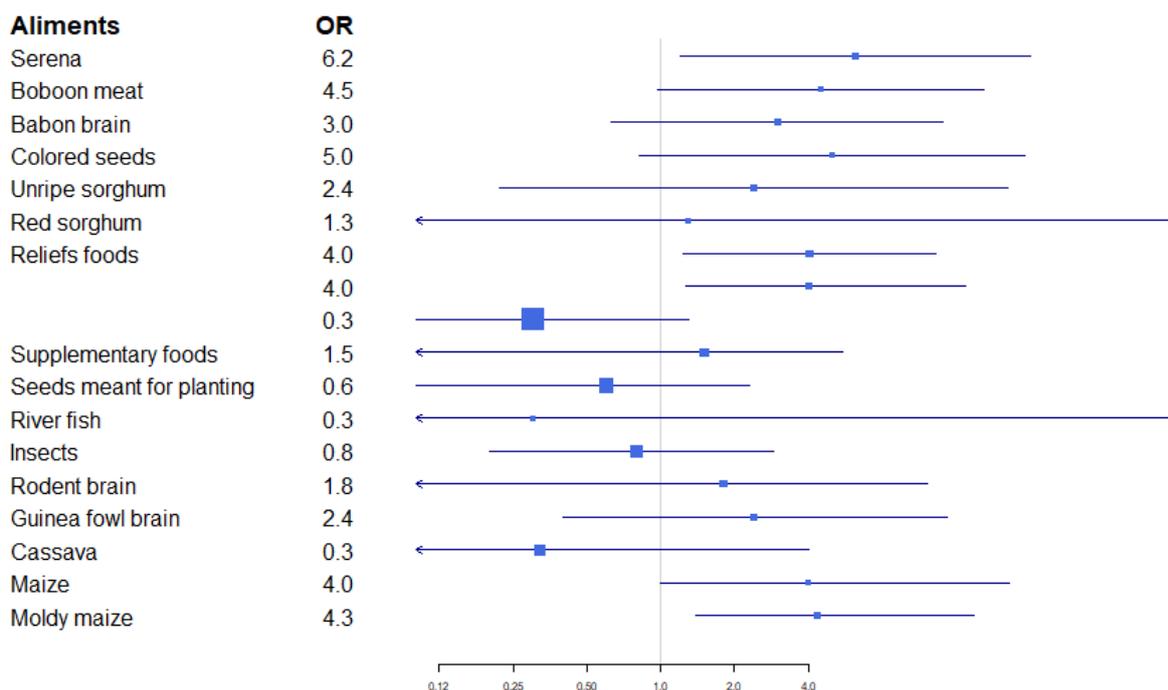


Figure 24 : Odds Ratio et intervalles de confiance des aliments étudiés dans le NS

Concernant les micronutriments dans l'organisme, la vitamine B6 (pyridoxine) a été la plus étudiée. Dans deux études menées en Ouganda dans deux zones et sur deux périodes différentes, l'une ne trouvait aucune association [8], tandis que l'autre trouvait une forte association [88] (**Tableau 14**). Une étude antérieure menée en Tanzanie ne trouvait pas de différence entre la moyenne de pyridoxine mesurée chez 10 cas (2,11µg/L (étendue 1,0-4,86)) et celle retrouvée chez leurs 10 témoins (2,76µg/L (étendue 1,07-6,33)) [49]. Les vitamines A (rétinol) et B12 (cobalamine), le zinc, le cuivre et le sélénium n'étaient pas associés au NS [8] (**Tableau 14**). Deux études fournissent donc les informations sur les micronutriments ; l'une d'elle est de bonne qualité selon les deux échelles [8] et l'autre de qualité moyenne selon l'échelle de NOS et de bonne qualité selon l'échelle DCP [49].

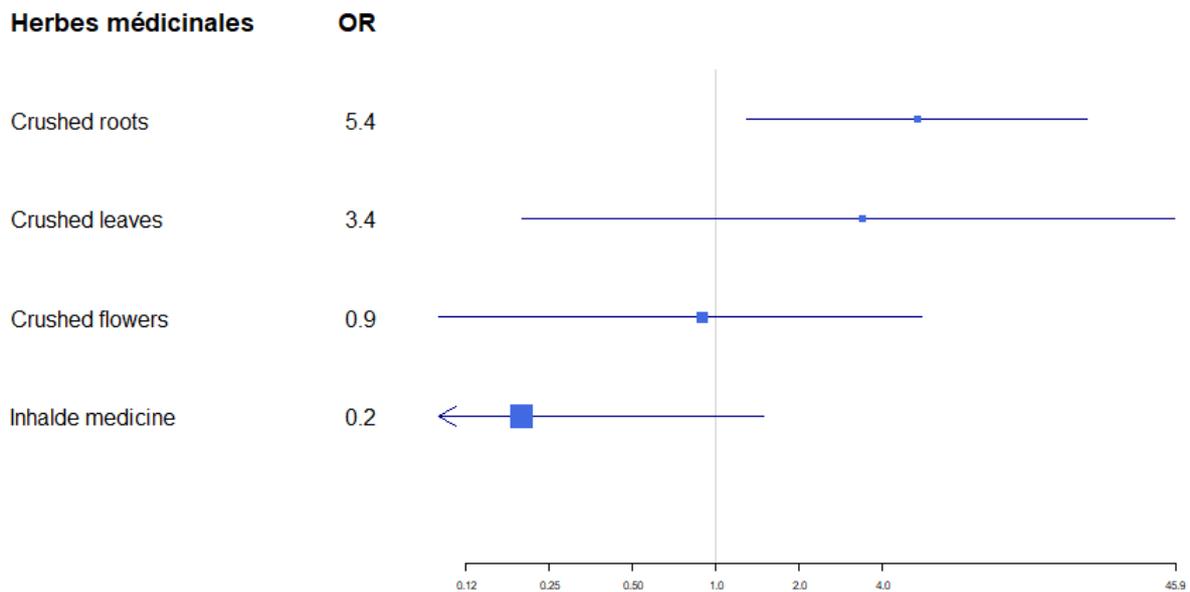


Figure 25 : Odds Ratio et intervalles de confiance des Herbes médicinales étudiées dans le NS.

La malnutrition elle-même n'était pas associée au NS dans une étude en Ouganda [8]. Dans une autre étude encore, il n'y avait pas d'association entre le statut nutritionnel des cas de NS et des témoins en analyse bivariée (**Tableau 14**), mais en régression logistique multivariée, une corrélation positive et une différence statistiquement significative avaient été observées entre le statut nutritionnel des cas de NS et des témoins ($t=0,142$; $p=0,044$) [90]. Ces deux articles étaient de bonne qualité selon les deux échelles utilisées.

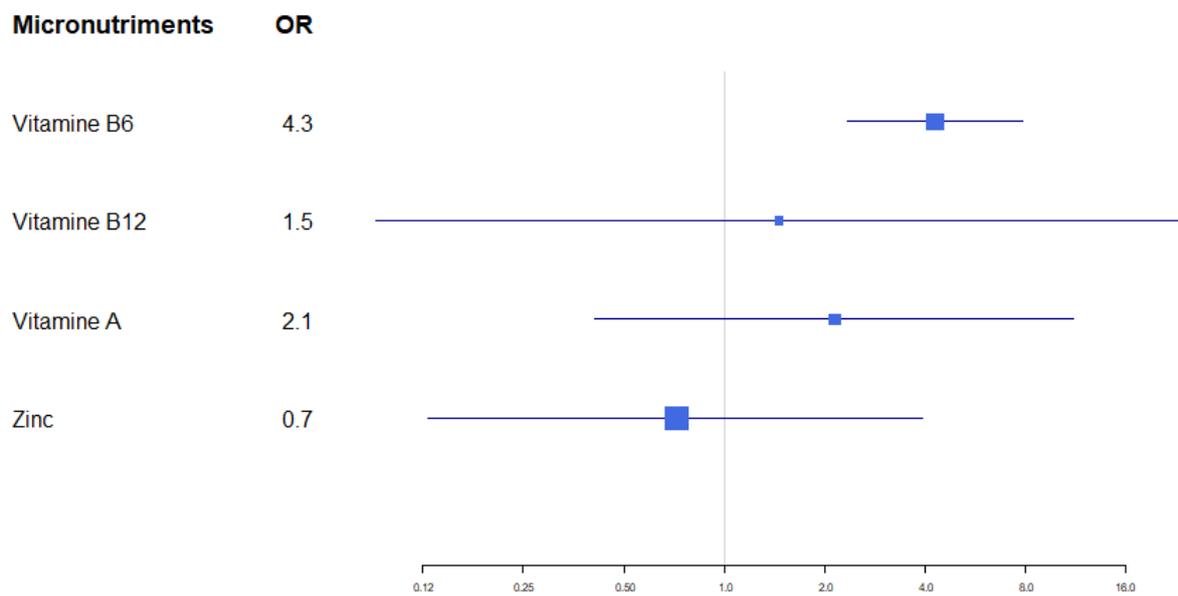


Figure 26 : Odds Ratio et intervalles de confiance des micronutriments étudiées dans le NS.

Tableau 14 : Troubles ou facteurs nutritionnels associés au NS.

Factor	Country (publication year) Citation	Location (study year)	Assessment of exposition	Cases		Controls		Odds Ratio (95% CI)
				N	% positive	N	% positive	
Malnutrition	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	Past history	-	3.9	-	4.1	1.0 (0.2-4.8)
	Uganda (2013) [90]	Odek and Atiak sub counties (2012)	Laboratory investigations	101	47.52 (48/101)	101	35.64 (36/101)	1.63 (0.93-2.87)
Micronutrients								
Vitamin B6 (Pyridoxal-5'-phosphate)	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	HPLC fluorometric detection	41	73.2 (30/41)	42	64.3 (27/42)	1.22 (0.41-3.59s)
	Uganda (2016) [88]	Paicho and Atiak sub counties (2013)	ELISA assay	66	88.0 (58/66)	73	42.0 (31/73)	7.22 (2.24-23.26)
	Tanzania (2014) [49]	Mahengue (2005)	HPLC fluorometric detection	10	2.11µg/L (range 1.0-4.86)	10	2.76µg/L (range 1.07-6.33)	No difference
Vitamin B12 (Cobalamin)	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	Immunoassay	25	8.0 (2/25)	12	8.3 (1/12)	1.46 (0.09-22.82)
Vitamin A (Retinol)	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	HPLC-UV/VIS	25	40.0 (10/25)	12	33.3 (4/12)	2.15 (0.41-11.12)
Vitamin B9 (Folate)	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	Microbiological assay	11	9.1 (1/11)	9	0.0 (0/9)	-
Zinc	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	-	17	47.1 (8/17)	12	66.7 (8/12)	0.72 (0.13-3.94)
Selenium	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	-	17	100 (17/17)	12	100.0 (12/12)	-
Copper	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	-	17	0 (0/17)	12	0.0 (0/12)	-
Foods								
Serena (sorghum type)	SS (2012) [3]	Lui (2002)	Past history	-	53.85	-	15.79	6.22 (1.20-32.3)
Baboon meat	SS (2012) [3]	Lui (2002)	Past history	-	69.23	-	33.33	4.50 (0.97-20.83)
Baboon brain	SS (2012) [3]	Lui (2002)	Past history	-	46.15	-	22.22	3.00 (0.63-14.23)
Colored seeds	SS (2012) [3]	Lui (2002)	Past history	-	83.33	-	50.00	5.00 (0.82-30.46)
Unripe sorghum	SS (2012) [3]	Lui (2002)	Past history	-	92.3	-	83.33	2.40 (0.22-26.12)
Red Sorghum	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	Past history	-	98.0	-	100	1.3 (0.0-125.9)
Relief foods	Uganda (2016) [88]	Paicho and Atiak sub counties (2013)	Past history	66	64.0 (40/66)	73	27.0 (18/73)	4.05 (1.23-13.28)
	Uganda (2016) [19]	Tumangu (2014)	Past history	50	-	50	-	4.0 (1.27-17.6)
Spoiled relief foods	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	Past history	-	43.1	-	46.9	0.3 (0.1-1.3)
Supplementary foods	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	Past history	-	21.6	-	12.2	1.5 (0.0-5.5)

Factor	Country (publication year) Citation	Location (study year)	Assessment of exposition	Cases		Controls	Odds Ratio (95% CI)	
Seeds meant for planting	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	Past history	-	60.8	-	65.3	0.6 (0.1-2.3)
River Fish	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	Past history	-	96.1	-	100	0.3 (0.0-125.9)
Insects	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	Past history	-	41.2	-	32.7	0.8 (0.2-2.9)
Rodent brain	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	Past history	-	54.9	-	51.0	1.8 (0.3-12.3)
Guinea fowl brain	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	Past history	-	7.8	-	4.1	2.4 (0.4-14.8)
Bush meat	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	Past history	-	100	-	100	-
Cassava	SS (2012) [3]	Lui (2002)	Past history	-	84.62	-	94.44	0.32 (0.03-4.01)
	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	Past history	-	100	-	100	-
Maize	Uganda (2016) [19]	Tumangu (2014)	Past history	50	-	50	-	4.0 (1.002-26.5)
Moldy maize	Uganda (2016) [19]	Tumangu (2014)	Past history	50	-	50	-	4.33 (1.39-18.9)
Use of traditional or herbal medicines								
Crushed roots	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	Past history	-	39.2	-	16.3	5.4 (1.3-22.1)
Crushed leaves	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	Past history	-	7.8	-	2.0	3.4 (0.2-45.8)
Crushed flowers	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	Past history	-	0.0	-	2.0	0.9 (0.1-5.6)
Inhaled medicine	Uganda (2013) [8]	Kitgum (2009)	Past history	-	2.0	-	0.0	0.2 (0.0-1.5)

HPLC : High performance liquid chromatography ; HPLC-UV/VIS : HPLC method with ultraviolet-visible spectrophometry detection ; ELISA : enzyme-linked immunosorbent ; SS = South Sudan, NU = Northern Uganda

IV.1.10. Physiopathologie

La physiopathologie du NS est souvent confondue à l'étude des facteurs de risque dans la littérature. En effet, certains facteurs sont souvent étudiés pour essayer de comprendre leur rôle dans la pathogenèse du NS. Dans la foulée, nous allons présenter ces facteurs, ainsi que leur éventuel rôle dans la pathogenèse du NS.

IV.1.10.1. Les toxines

L'idée que les toxines pourraient être en cause dans le NS vient également des nombreux conflits auxquels étaient exposées les familles touchées par le NS. En effet, il a été précédemment dit que l'association positive retrouvée entre les munitions et le NS en Ouganda était en rapport avec les toxines chimiques libérées par ces munitions [8]. Cette association n'a pas été retrouvée au Soudan [28,45]. De même le mécanisme proposé pour expliquer l'association entre le NS et les aliments cités plus haut (maïs moisi [19], aliments d'urgence [19,88] et le sorgho [3,45]) ou la consommation de racines broyées utilisées dans la médecine traditionnelle [8] est la contamination de ceux-ci par des toxines. Une étude menée en Ouganda (et jugée de bonne qualité selon l'échelle DCP) a essayé de mettre en évidence des toxines présentes dans certains de ces aliments qui pourraient être en cause dans le NS. Des niveaux élevés similaires d'aflatoxine totale et d'ochratoxine, principalement dans le mil, le sorgho, le maïs et les arachides ont été relevés dans les maisons avec ou sans enfants souffrant de NS. De plus, ils n'avaient pas trouvé d'association significative entre le NS et les concentrations d'aflatoxine totale, d'ochratoxine et de doxynivalénol concluant ainsi qu'ils n'apportaient aucune preuve de l'association entre le NS et la consommation de mycotoxines dans les aliments contaminés [79]. Une autre étude (portant cette fois-ci sur des individus) a mesuré la quantité d' α -zéaralénol, de toxine T-2 et d'aflatoxine M1 dans les urines de 50 enfants atteints de NS et de 50 témoins. La moyenne de ces toxines chez les cas n'était pas différente de celle qu'on trouve chez les témoins. Toutefois, 95% de tout l'échantillon (100 enfants) était positif à au moins une toxine et 87% à deux ou trois [97]. Cette étude a montré que les enfants avec et sans NS étaient porteurs de mycotoxines d'origine alimentaire et que même si une association est retrouvée dans certaines études entre le NS et certains aliments, la toxicité de ces derniers n'a pas encore été démontrée. Notons que cette étude était notée de mauvaise qualité selon nos deux échelles.

IV.1.10.2. NS et auto-immunité/immunité

Étant donné qu'une preuve de la neurotoxicité directe de l'OV n'a pu être démontrée malgré les arguments épidémiologiques de son association avec le NS, certains chercheurs ont émis l'hypothèse qu'un mécanisme à médiation immunitaire pourrait être impliqué [50]. Ils ont ainsi

réalisé au cours d'une étude cas-témoins un profilage d'auto-anticorps à l'aide d'une matrice de protéines et se sont rendu compte que seuls des anticorps dirigés contre la léiomodine-1 étaient détectés dans le LCR des patients atteints de NS. En comparant les taux sériques des anticorps anti-léiomodine-1 entre les cas (52,7%) et les témoins (30,9%), la différence était significative ($p = 0,024$) et ces anticorps étaient associés au NS (OR = 2,7 (1,1 – 6,5)). Ils ont ensuite confirmé que la léiomodine (protéine intracellulaire) n'est pas seulement exprimée dans le tissu musculaire lisse et la thyroïde mais aussi dans le système nerveux central (SNC) et les neurones. La diminution de la viabilité des neurones humains cultivés in vivo et traités avec les anticorps anti-léiomodine-1 comparée à ceux traités avec du sérum contrôle a prouvé la neurotoxicité de ces anticorps et suggère qu'ils pourraient jouer un rôle dans la pathogenèse du NS. Finalement, ils ont montré que les anticorps de la leiomodine-1 purifiés à partir de patients atteints de NS présentaient une réaction croisée avec les antigènes de OV. **Ils concluent ainsi que le NS pourrait être un trouble épileptique auto-immun causé par un mimétisme moléculaire avec les antigènes de OV.** Cette étude était jugée de qualité moyenne selon les deux échelles.

La précédente étude ayant eu lieu en Ouganda et au Soudan du Sud, une autre étude cas-témoins visant à confirmer cette association a eu lieu en RDC (Afrique centrale) pour la collecte de sérum d'enfants atteints de NS et au Sud Soudan pour la collecte de LCR d'enfants atteints. La détection d'anticorps anti-Leiomodine-1 s'est faite par un test cellulaire et Western Blot dans les sérums et LCR des participants et **aucune association n'avait été retrouvée entre la présence d'anticorps anti-léiomodine-1 et l'OAE (y compris le NS)**. De plus ces anticorps n'ont été retrouvés ni dans le LCR des personnes atteintes d'épilepsie ni dans celles de leurs contrôles. Enfin, la protéine léiomodine-1 a été retrouvée dans les capillaires des tissus cérébraux post mortem et non dans les cellules cérébrales. Les auteurs ont conclu que **le NS n'était pas causé par des anticorps anti-Léiomodine-1** [76]. Dans cette même étude, les personnes positives à l'onchocercose n'avaient pas plus d'anticorps léiomodine-1 que les personnes négatives à l'onchocercose. Toutefois cette étude était jugée de qualité moyenne selon l'échelle NOS et de mauvaise qualité selon l'échelle DCP.

D'autres auto-anticorps ont été étudiés dans la pathogenèse du NS en Tanzanie. Il s'agit des anti-NMDA (N-methylDAspartate) et des anti-VGKC (voltage gated potassium channel) mais aucun de ces anticorps n'a été retrouvé dans le sérum des patients souffrant de NS seul ($n = 6$) ou de NS accompagné d'autres types d'épilepsie ($n = 16$). Seuls les anticorps VGKC ont été retrouvés chez un témoin sur 7 [49]. Il s'agit là d'une étude de qualité moyenne selon l'échelle NOS et de bonne qualité selon l'échelle DCP.

IV.1.10.3. Troubles métaboliques

La concentration plasmatique d'une substance neurotoxique, la 3-hydroxykynurénine (3-HK) était plus élevée chez les enfants atteints de NS contrairement à leurs contrôles. Le rapport de cote était de 4,5 (1,37-14,77) entre les enfants chez qui cette substance était détectable et chez ceux chez qui elle ne l'était pas. Il a été émis l'hypothèse que la diminution plasmatique de la concentration de la vitamine B6 était liée à une augmentation de celle de la 3-HK ce qui expliquerait que ces deux paramètres biologiques soient inversement associés au NS [88]. Ces résultats proviennent d'une étude de bonne qualité selon l'échelle NOS et de qualité moyenne selon l'échelle DCP.

D'autres troubles métaboliques ont été observés chez des patients atteints de NS, notamment des taux sériques faibles de calcium et de bicarbonates et un trou anionique (différence entre la somme des cations et celle des anions du plasma sanguin) élevé chez 10 enfants atteints de NS [80]. Une étude cas-témoins (jugée de bonne qualité selon les deux échelles) dans les comtés d'Odek et Atiak en Ouganda réalisée chez 101 cas de NS et leurs 101 témoins, **avait retrouvé que le trou anionique élevé était associé au NS** [90].

Toujours sur le plan métabolique, une **déficiencia en biotinidase et en acetyl carnitine** (impliquées dans le métabolisme mitochondrial des cellules) **étaient associées au NS en Ouganda** [38]. Cependant il s'agissait d'une étude de mauvaise qualité moyenne selon l'échelle NOS et de qualité moyenne selon l'échelle DCP.

IV.1.10.4. Génétique

Du fait de la présence de plusieurs cas dans une même famille et de l'absence de NS dans certaines familles voisines vivant dans le même environnement [3,6,8,63], le rôle de la génétique dans la physiopathologie du NS a également été étudié. Une étude récemment publiée menée au Sud Soudan chez 48 cas de NS et leurs 48 témoins a découvert que le NS s'associe de manière significative à la fois à l'haplotype HLA protecteur : HLA-B*42:01, C*17:01, DRB1*03:02, DQB1*04:02 et DQA1*04:01, et au motif sensible : Ala24, Glu63 et Phe67, dans le sillon de liaison au peptide de HLA-B. Ces acides aminés créent une poche HLA de liaison peptidique hydrophobe et stériquement fermée, favorisant le résidu proline. **Ces résultats suggéraient que les empreintes immunogénétiques dans les sillons de liaison peptidique HLA sont provisoirement associées à la protection ou à la susceptibilité au NS.** En conséquence, différentes molécules HLA peuvent expliquer pourquoi, sous des facteurs environnementaux similaires, seuls certains enfants, au sein des mêmes familles, tribus et districts, développent la NS, alors que d'autres ne le font pas [73]. Cette étude était jugée de qualité moyenne selon les deux échelles.

IV.1.10.5. Autres éléments de la physiopathologie du NS

Les prémices de l'hypothèse d'une maladie neuro-dégénérative se sont faits en 2013 lorsque certains auteurs ont remarqué une différence statistique qui approchait la significativité de consommation de viande du singe entre des cas et leurs témoins en Ouganda (OR = 4,5 ; IC 95% 0,97 – 20,83 ; p= 0.07) [45]. Les auteurs ont précisé que les tissus neuronaux des singes peuvent héberger des prions, des protéines infectieuses qui, chez l'homme, provoquent des troubles neurodégénératifs mortels comme la maladie de Creutzfeldt-Jakob. En 2018, la première étude post-mortem sur le NS a été publiée [15]. Elle portait sur 5 cas de NS dans trois districts de l'Ouganda (Kitgum, Pader et Gulu) et avait pour but de rapporter les résultats neuropathologiques chez les Acholi (peuple du nord de l'Ouganda). Ils avaient retrouvé des enchevêtrements neurofibrillaires neuronaux immunoréactifs à la protéine tau, des pré-enchevêtrements, des fils neuropilaires et des lésions en forme de points dans le cortex cérébral, les noyaux sous-corticaux et le tronc cérébral. Les lobes frontaux et temporaux étaient préférentiellement touchés. Ils avaient **conclu que le NS était une tauopathie et pourrait être une maladie neurodégénérative**. Un an plus tard, les résultats d'une autre étude contredisaient cette hypothèse [47]. En effet, cette étude réalisée chez 5 cas de NS et 4 cas d'OAE de Kitgum et Pader rapportait que des structures et des fils de type enchevêtrement neurofibrillaire AT8-positifs légers ou épars ont été observés dans 4/5 cas de NS et 2/4 cas d'OAE, de préférence dans le cortex frontal et pariétal, les régions thalamiques et hypothalamiques, le mésencéphale et le corps calleux. De plus, des signes inflammatoires tels que des amas de macrophages CD68-positifs ont été observés. Les auteurs concluent donc qu'il pourrait y avoir un **processus de neuro-inflammation impliqué dans le NS mais qu'il ne s'agit pas d'une tauopathie généralisée**. Ces deux études post-mortem n'ont pas été évaluées par l'échelle NOS et étaient jugées de qualité moyenne par l'échelle DCP.

L'impact que pourrait avoir pour le système de complément (dont le rôle dans l'organisme est de relier l'immunité innée à l'immunité active) dans le NS a également été étudié chez 154 cas atteints de NS et leurs 154 témoins en Ouganda [92]. L'étude avait retrouvé que le taux de C5a était élevé dans le LCR des enfants atteints du NS par rapport aux témoins ($p < 0,0001$). Les niveaux des autres marqueurs du LCR testés étaient comparables entre les cas et les témoins après ajustement. Les enfants atteints du NS présentaient des taux plasmatiques plus faibles d'interleukine 10, d'APRIL (A proliferation-inducing ligand), de CCL5 (RANTES) [chemokine ligand 5 (regulated on activation, normal T cell-expressed and secreted)], de CCL2 (chemokine ligand 2), de CXCL13 (chemokine ligand 13) et de MMP-9 par rapport aux témoins de la communauté ($p < 0,05$ pour tous ; comparaisons multiples). La CRP (C-reactive protein) plasmatique était élevée chez les enfants atteints du NS par rapport aux témoins et était corrélée à la gravité de la maladie. Les auteurs concluent que leurs résultats suggèrent un

rôle possible de l'activation du complément du système nerveux central dans la pathogénie du NS chronique. Cette étude était de bonne qualité selon l'échelle NOS et de qualité moyenne selon l'échelle DCP.

La sérotonine (un neuromodulateur) a été identifiée comme un important neurotransmetteur chez les nématodes, y compris l'*O. volvulus*, et lorsque son taux sérique est élevé, elle peut traverser la barrière hématoencéphalique. Dans le cadre du rôle de l'*O. volvulus* dans la pathogénèse du NS, certains chercheurs ont émis l'hypothèse que des niveaux élevés de sérotonine dans le sérum pourraient jouer un rôle dans la pathogénèse des OAE. Contrairement à leurs attentes, ils ont retrouvé que l'épilepsie était associée à de faibles taux de sérotonine ($\beta = -2.967$; $p = 0.017$). **Des niveaux élevés de sérotonine ne sont donc pas impliqués dans la pathogénèse des OAE (y compris le NS) [100].** Cette étude était de qualité moyenne et mauvaise respectivement selon l'échelle NOS et l'échelle DCP.

Le facteur d'inhibition de la migration des macrophages (MIF) est un catalyseur métabolique qui joue un rôle dans l'inflammation. Il est exprimé dans le système nerveux central (SNC) et contribue au bon fonctionnement du cerveau sain. Il jouerait un rôle 1) dans des infections causées par différents parasites tels que les protozoaires, les bactéries, les virus ; 2) dans certaines maladies auto-immunes (soit en tant que facteur de susceptibilité soit en tant que facteur de progression de la maladie) comme la sclérose multiple ou l'hépatite auto-immune ; 3) Un taux élevé de MIF semble jouer un rôle néfaste dans les pathologies neurodégénératives, notamment l'épilepsie, les lésions cérébrales traumatiques, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique ; 4) Enfin, il a été démontré que MIF est un gène de susceptibilité pour les troubles du spectre autistique (TSA), qui pourraient se développer en raison d'un événement inflammatoire prénatal [74]. Pour toutes ces raisons, Benedek *et al.* avaient émis l'hypothèse que le MIF pourrait jouer un rôle dans l'apparition du NS. Ils ont découvert que la fréquence du génotype contenant le MIF -173C à haute expression était significativement plus faible chez les patients NS que chez les témoins sains. Toutefois, les taux plasmatiques de MIF étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de NS que chez les témoins sains. Ils ont également démontré que les associations HLA de protection et de susceptibilité sont dominantes par rapport à l'association MIF avec le NS. **Leurs résultats suggéraient donc que le MIF pourrait jouer un double rôle dans le NS. Le génotype de MIF à haute expression est associé à la protection de la maladie. Cependant, un taux élevé de MIF dans le plasma peut contribuer à l'auto-immunité, à la neuro-inflammation et à l'épilepsie [74].** Cette étude était de qualité moyenne selon l'échelle NOS et de bonne qualité selon l'échelle DCP.

IV.1.11. Prise en charge et traitement du NS

Si beaucoup reste encore à découvrir sur le NS, en particulier sa physiopathologie et son étiologie, de nombreuses études ont permis de faire un pas considérable en matière de prise en charge de la maladie. Certains essais cliniques ont même été faits sur le sujet et ont permis de faire des recommandations sur la prise en charge de la maladie. Elles se sont donc penchées spécialement sur la question de la prise en charge du NS sous plusieurs aspects : physiologique, psychique et même social. Comme pour plusieurs autres aspects du NS, la majorité de ces études a eu lieu en Ouganda.

Dans le cas de la lutte contre le NS, le Ministère de la Santé de l'Ouganda avait demandé à une équipe multidisciplinaire de proposer des guidelines pour la prise en charge du NS. Cette équipe en avait développé [56] qui peuvent être résumés comme suit : Lorsqu'un cas de NS est suspecté, il doit être évalué et classé dans un groupe selon la classification de l'OMS. Si ce n'est pas un cas de NS, il est transféré dans le circuit médical habituel. S'il s'agit d'un cas probable ou confirmé de NS, une évaluation de ses risques et besoins médicaux doit être faite ; le patient est ensuite classé à haut ou bas risque et le choix du type et du lieu de la prise en charge est fait. Ci-dessous la conduite à tenir selon le type de risque :

- *Risques et besoins médicaux élevés avec soins d'urgence* → traitement du statut épileptique à base de diazépam (0,3 mg/kg) + traitement d'une anémie sévère (hémoglobine < 5g/dl) par une transfusion sanguine (5-7mL/kg) + traitement d'une dénutrition et déshydratation à base de ReSoMal + prise en charge psychiatrique.
- *Risques et besoins médicaux élevés avec soins hospitaliers non urgents* → Rechercher la cause de l'augmentation soudaine du nombre de crises convulsives chez un patient et la traiter car il est à risque de blessures et d'évolutions vers un état épileptique ; la dose d'anticonvulsivants peut aussi être précautionneusement augmentée + Pour les patients avec brûlures ou plaies multiples, soin des plaies avec un pansement approprié et un débridement si nécessaire, administration d'antibiotiques rappel de l'anatoxine tétanique + Prise en charge psychiatrique chez des patients avec symptômes graves comme l'errance ou l'agitation + Prise en charge habituelle pour les pathologies associées telles que pneumonie, paludisme grave ou diarrhée avec déshydratation.
- *Risques et besoins médicaux faibles avec soins ambulatoires nécessaires* → ils sont proposés aux patients chez qui le pronostic vital n'est pas engagé. Le traitement comprend une pharmacothérapie antiépileptique, une thérapie nutritionnelle et une réadaptation avec des aliments thérapeutiques prêts à l'emploi (ATPE), des soins infirmiers, une stimulation cognitive, une thérapie physique, professionnelle et orthophonique, ainsi que la prise en charge des problèmes sexuels et reproductifs.

- *Risques et besoins médicaux faibles avec soins et prévention au niveau communautaire* → Il s'agit ici de répondre aux besoins à long terme et à la réadaptation des patients. Il s'agit de soins de physiothérapie, d'ergothérapie, d'orthophonie, de services d'adaptation, de soutien au retour à l'école et à l'éducation spécialisée, de prévention des facteurs de risque de maladies et de blessures, notamment en cas de handicap.

Une étude avait eu lieu en mars 2012 pour observer la réponse à cette prise en charge avec début en milieu hospitalier et le suivi en ambulatoire [20]. Cette étude de bonne qualité selon nos deux échelles portait sur 484 patients atteints de NS d'une part et sur 476 patients atteints d'autres épilepsies convulsives d'autre part qui ont été réévalués 12 mois après le début de la prise en charge. Le critère de jugement principal était l'arrêt des crises (sur une période ≥ 1 mois) et 25 % (121/484) des patients souffrant de NS avaient atteint cet objectif. Les résultats des critères de jugement secondaires étaient : la fréquence des crises avait été réduite de plus de 70 % ; les difficultés comportementales et émotionnelles ont été résolues chez 194/327 (59 %) des patients ; 193/484 (40 %) des patients ont été inscrits à l'école, dont 17,7 % avaient abandonné l'école en raison de crises graves, et plus de 80 % ont atteint l'indépendance dans les soins de base.

Une autre étude menée par la même équipe en Ouganda évaluait la relation entre *P. falciparum* et le contrôle des crises chez les enfants atteints de NS [94]. Il s'agissait d'une étude transversale effectuée chez les patients de l'essai DONS (Doxycycline for the treatment of nodding syndrome) réalisée en Ouganda. Sur les 240 patients atteints de NS inclus dans l'essai, 164 (68,3 %) ont été testés positifs au paludisme et 160 (67 %) étaient asymptomatiques (sans fièvre). Chez les cas de NS sans paludisme, le nombre de crises le mois précédent était significativement plus bas que chez ceux ayant une parasitémie positive ($p=0,017$). Chez les patients asymptomatiques, il y avait une corrélation positive entre la densité parasitaire et le nombre de crises ($r = 0,33$; $p = 0,002$). Les auteurs avaient conclu que **chez les patients atteints de NS, le paludisme tant asymptomatique que symptomatique est associé à un risque accru de crises et à un moins bon contrôle des crises**. Il serait donc important de renforcer la prévention du paludisme chez ces patients. Cette étude aussi était de bonne qualité selon les deux échelles.

Une autre étude, descriptive et rétrospective, avait pour but de décrire les présentations et les résultats de la réadaptation d'une série de 32 cas d'enfants souffrant de NS au centre « Hope for Humans (HfH) » de Gulu de septembre 2012 à octobre 2013 [52]. Les détails de la prise en charge n'ont pas été fournis mais de façon générale, les statistiques de croissance s'étaient améliorées. En effet, ils avaient observé qu'après 13 mois de supplémentation nutritionnelle et multivitaminique régulière ainsi que de traitement à base d'anticonvulsivants, l'émaciation

sévère avait été réduite de 9,7 % à 2,6 % et l'émaciation modérée de 19,7 % à 2,6 % respectivement, tandis que le retard de croissance sévère et modéré a été réduit d'une prévalence combinée de 54,8 % à 12,8 % et 7,7 % respectivement. Les auteurs concluent que : **une alimentation locale régulière et de qualité, une supplémentation en multivitamines, des anticonvulsivants, un suivi régulier et la prévention des maladies peuvent aider à réduire voire stopper complètement les crises des enfants.** Cette étude était de qualité moyenne selon l'échelle DCP.

Le lien géographique et l'association épidémiologique retrouvée à de maintes reprises entre l'épilepsie et l'OV ont conduit quelques équipes à évaluer le rôle du traitement de l'OV dans la prise en charge des OAE. C'est ainsi qu'un essai clinique randomisé a été mis sur pied en RDC Octobre 2017 pour évaluer si l'ivermectine pouvait diminuer la fréquence des crises [85]. Il s'agissait d'un essai clinique portant sur 90 personnes vivant avec l'épilepsie dont 7 NS répartis en deux groupes. Le premier groupe prenait le phénobarbital : 5mg/kg pour les enfants de moins de 15 kg, 3mg/kg pour ceux pesant entre 15 et 35 kg et 2mg pour ceux de plus de 35 kg. En plus du phénobarbital, le second groupe prenait une dose unique de 150 µg/kg d'ivermectine. L'étude a duré 4 mois avec un suivi mensuel des patients. Ils ont retrouvé une **association limite entre le traitement à l'ivermectine et le fait d'être exempt de crises au quatrième mois de suivi (OR = 1,652, IC 95 % 0,975-2,799 ; p = 0,062).** Pour ce qui est de la probabilité d'observer une diminution de >50% de la fréquence des crises après quatre mois, elle n'était pas différente entre les deux groupes. **Enfin, le traitement par l'ivermectine n'avait pas augmenté de manière significative la probabilité de ne pas avoir de crise au cours des visites de suivi individuelles.** Cette étude était de qualité moyenne selon les deux échelles.

Dans une autre étude ougandaise, l'objectif était de décrire les résultats de la réadaptation des enfants NS traités au centre de réadaptation HfH dans le district de Gulu sur une étude longitudinale de 9 mois [101]. Dix-neuf patients atteints de NS ont été mis sous Valproate de sodium 200 mg avec ou sans carbamazépine 200mg, suppléments alimentaires et multi vitaminiques et support psychosocial. Ils rapportaient que le **NS était associé à un meilleur statut nutritionnel** évalué par une **augmentation de la taille, du poids et du tour de bras** même si le changement moyen du tour de bras n'était pas significatif entre les mesures à baseline et celles au cours du suivi, en prenant en compte l'âge et le sexe. Le **trou anionique quant à lui avait significativement augmenté.** Cette étude était de qualité moyenne selon l'échelle NOS et de bonne qualité selon l'échelle DCP.

En dehors de ces études qui traitaient spécifiquement de la prise en charge du NS, certains auteurs mentionnent parfois les molécules prises par leurs patients, que ce soit dans le cadre de l'étude ou non. Toutes les études ne différençaient pas forcément le NS des autres formes

d'épilepsie, mais de façon générale, les personnes vivant avec l'épilepsie prenaient souvent de la carbamazépine et du phénobarbital au Cameroun par exemple [16,33], du phénobarbital [34,96] ou de la phénytoïne [96] en RDC, du phénobarbital en RCA [63], phénobarbital, phénytoïne et carbamazépine en Tanzanie [71] avec parfois des résultats satisfaisants [95]. Le Lorazépam pour le cas ougandais de catatonie [93] ou un traitement traditionnel [33,96]. Le dosage et la régularité dépendaient souvent de la disponibilité [16,33,63,96].

IV.2. Discussion

Afin de fournir au lecteur une synthèse des résultats issus de cette revue systématique, nous nous proposons de l'organiser en cinq principales parties qui sont :

- Ce que l'on sait sur le NS
- Ce qui reste en suspens et devrait être davantage exploré
- Ce sur quoi on pourrait ne pas s'attarder
- Les recommandations
- Les forces et limites

IV.2.1. Ce que l'on sait sur le NS

Nos résultats nous permettent de rapporter avec un certain niveau de certitude les aspects qui sont bien connus sur le NS. Il s'agit notamment de sa répartition spatio-temporelle, de certains facteurs associés, de la qualité des articles publiés sur le NS et de la prise en charge du NS.

IV.2.1.1. La distribution spatio-temporelle du NS

Les résultats de notre revue systématique suggèrent que le NS n'est présent qu'en ASS, plus spécifiquement en Afrique Centrale et en Afrique de l'Est. Contrairement à ce qui est souvent retrouvé dans la littérature [57], le Libéria en Afrique de l'Ouest n'a pas été inclus dans cette étude. En effet, une étude réalisée là-bas [35] est souvent citée dans la littérature comme présentant des cas d'épilepsie avec hochement de tête qui seraient survenus même avant ceux de la Tanzanie décrits par Aall-Jilek [1] et considérés comme les tous premiers cas de NS. Après avoir lu cet article nous avons décidé de ne pas l'inclure parce qu'il n'y a pas vraiment de description de ces cas et la symptomatologie n'est pas assez claire. Les cas précédemment décrits par Aall-Jilek alors qu'on ne connaissait pas encore le NS ont été revus plus d'une fois par d'autres chercheurs (même en rétrospective) après que la maladie ait été mieux définie et le diagnostic a pu être « confirmé » chez eux [32] ; ce qui n'a pas été le cas au Libéria. Une autre raison de la non-inclusion de cet article est le fait qu'il n'existe pas de description d'autres cas apparus plus tard et qui auraient été confirmés à un autre endroit du

Libéria. Au Cameroun par exemple, même si des HT ont été rapportés dans certains articles [16] sans trop de description, l'existence de cas plus récents et mieux décrits [83] nous a fait penser que les précédents pouvaient bien être des cas de NS mal connus à cette époque-là. Même si l'article du Libéria a été enlevé de cette revue systématique, la possibilité que d'autres cas de NS soient apparus ailleurs et peut-être même plus tôt qu'en Afrique de l'Est ne peut pas être écartée.

Un autre article dans un tout autre endroit du monde a été également retiré de cette revue systématique. Il s'agit d'un article décrivant un cas de NS en Inde [112] ; les raisons de son exclusion sont évoquées plus bas dans la discussion.

En Afrique Centrale, on pensait que l'apparition des cas de NS était toute nouvelle et datait d'un peu moins de 5 ans, mais cette revue systématique nous montre que des cas existaient probablement déjà bien avant et avaient été publiés au Cameroun en 2008 sur des études réalisées en 2004. Ce constat nous fait penser qu'il y a probablement quelques petites erreurs dans la temporalité du NS. Peut-être qu'en essayant de remonter un peu le temps de nouvelles pistes étiologiques ou du moins de nouveaux éléments dans le mécanisme physiopathologique du NS pourraient apparaître.

Cependant, la **Figure 14** qui présente l'évolution de l'intérêt que revêt le NS dans la littérature doit être interprétée avec précaution, étant donné qu'il ne s'agit pas des moments de réalisation des études, et qu'on sait qu'il peut exister un grand décalage entre le moment où est réalisée une étude et le moment où sont publiés ses résultats. En effet, le moment de réalisation de l'enquête n'étant pas marqué pour chaque article, nous avons quelques données manquantes, notamment pour les études réalisées sur plusieurs sites et/ou à différents moments. Toutefois, le fait que la **Figure 15** (montrant la cinétique des différents moments de réalisation des études) aille dans le même sens que la **Figure 14** nous conforte dans notre interprétation.

Ces observations sur la temporalité sont davantage soutenues par la **Figure 18** qui présente l'évolution de l'épidémie en fonction du temps. Le découpage temporel a été fait en fonction de la première rencontre scientifique internationale sur le sujet qui s'est tenue en 2012. Il était question de cibler une dizaine d'années autour de cette date, ce qui explique que la deuxième période va de 2006 à 2015. De plus il était important de montrer le nombre d'études à partir de 2016 ; étant donné que le financement sur le sujet a quelque peu évolué comme vu précédemment, d'où la troisième période (2016 à 2021). La première période concerne donc les années avant 2006 et représente aussi la période pendant laquelle la maladie était encore en découverte. Comme on pouvait s'y attendre, le nombre de cas augmente considérablement d'une période à l'autre. L'explosion du nombre de cas dans la deuxième période en Ouganda

et au Sud Soudan en particulier est contemporain des guerres civiles qui y ont eu lieu. En effet, il a été dit précédemment que c'est au cours de ces guerres que les premiers cas de NS ont été observés dans cette partie de l'Afrique et que le nombre de cas évoluait rapidement. C'est ce qui a poussé à multiplier le nombre d'études pour mieux cerner la pathologie qu'on croyait alors en rapport avec la guerre. Cette deuxième période correspond également à la période post conférence internationale directe. En effet, cette conférence a été un fait marquant dans l'histoire du NS étant donné qu'elle lui a donné plus de visibilité sur le plan politique et qu'elle a fourni la première classification consensuelle de la maladie permettant ainsi aux chercheurs d'aborder les études épidémiologiques plus sereinement. La troisième période est la concrétisation de cette visibilité puisque le financement sur le NS a augmenté et qu'on s'intéresse de plus en plus aux cas de l'Afrique centrale d'où l'augmentation importante des études dans cette partie de l'ASS.

De même que la temporalité de l'apparition des cas de NS ait probablement pu être faussée, il est possible que leur spatialité l'ait aussi été ou du moins qu'elle soit incomplète. Nous sommes en effet particulièrement intrigués par le Burundi et le Rwanda. Notre étude récemment réalisée en RCA [63] avait rapporté que le premier cas de NS (parmi ceux publiés) datait de 2011 et donc peut-être existerait-il des cas encore plus anciens ! Pourtant ce n'est qu'en 2019 qu'ils ont été recherchés et diagnostiqués parce qu'une alerte avait été lancée à un congrès sur le sujet (comme il a été dit précédemment). Le NS est donc peut-être présent dans d'autres pays mais puisqu'aucune recherche n'y a été menée, on a l'impression que la maladie est limitée aux pays susmentionnés. De plus, l'existence de la maladie n'est pas assez vulgarisée et donc peu de médecins/personnels de santé en dehors de ceux qui travaillent sur le sujet ou qui sont présents dans les zones à forte prévalence la connaissent. Il se pose donc la question du sous diagnostic dans certaines zones de l'Afrique ? Les cartes présentes dans ce travail reflètent la situation connue par la communauté scientifique jusqu'à ce jour mais reflètent-elles vraiment la réalité ? Le NS n'est-il vraiment présent qu'en Afrique de l'Est et en Afrique Centrale ? Uniquement dans les pays cités ?

Un autre fait marquant relevé dans cette étude est le glissement (dans le sens d'apparition de nouveaux cas) du NS de l'Afrique de l'Est vers l'Afrique Centrale. En effet, plusieurs études rapportent la non-existence de nouveaux cas de NS en Ouganda depuis 2013-2014 [38,40] par exemple ; même si certains cas ont été découverts après cette année-là, le début de la symptomatologie était plus ancien. Pourtant la plupart des cas décrits en Afrique Centrale sont plus récents et la maladie y semble même encore incidente. Les cartes présentant l'évolution temporelle du NS nous permettent également de confirmer ces observations. Il semble donc y avoir un phénomène d'extinction d'un côté (Afrique de l'Est) et d'embrasement de l'autre (Afrique Centrale). La raison de ce phénomène reste encore inconnue mais nous faisons

l'hypothèse qu'elle serait liée à l'étiologie de la maladie ou qu'il s'agisse simplement de l'histoire naturelle du NS. Ce qu'on n'arrive pas non plus à expliquer c'est le fait qu'uniquement certaines zones dans un pays soient affectées. Pourquoi les cas ne sont-ils pas apparus sur toute l'étendue d'un territoire avant d'apparaître dans un autre pays ? Il est bien vrai que les frontières d'un pays ne sont que des délimitations administratives ; il est également possible qu'il y ait effectivement un facteur environnemental encore non identifié commun à ces zones qui favoriserait l'apparition du NS. Ce facteur pourrait tout aussi bien être culturel. Quel que soit ce facteur, il pourrait peut-être aussi expliquer la différence importante du nombre de cas diagnostiqués en Afrique Centrale par rapport à l'Afrique de l'Est mais aussi et surtout la chute de l'incidence du NS dans les pays historiquement touchés.

IV.2.1.2. Qualité des études et définition opérationnelle du NS.

L'évaluation de la qualité des articles inclus dans cette revue n'avait pas pour but d'exclure les articles de « mauvaise qualité » des analyses finales mais bien de montrer les difficultés méthodologiques des études ayant porté sur le sujet dans le but d'attirer l'attention des chercheurs sur les prochaines études.

La New-Castle Ottawa scale (NOS) est une échelle largement utilisée dans la littérature permettant de juger de la qualité d'un article en s'appuyant sur des critères bien définis. Cependant, elle peut avoir quelques limites selon le type d'étude. Pour l'évaluation des études transversales par exemple, l'échelle prévoit la rubrique « comparabilité des groupes » dans le cas où l'étude transversale aurait un objectif analytique. Cette rubrique « comparabilité des groupes » est alors inutile lorsque l'objectif de l'étude transversale reste descriptif. C'est la raison pour laquelle il nous a semblé important d'adapter cette échelle à l'objectif de chaque article (certaines parties sont omises selon le design de l'étude) afin de rendre cette évaluation plus objective. Même si la majorité des études dans cette revue est jugée de bonne qualité, 10% quand même sont de mauvaise qualité et 33% de qualité moyenne. Ces chiffres peuvent refléter les difficultés méthodologiques et logistiques liées aux études sur le NS. Il serait cependant important que les auteurs fassent un effort pour l'amélioration de la qualité de ces études afin d'améliorer la valeur des résultats obtenus. En effet, ces difficultés méthodologiques s'expriment également à travers la différence des résultats souvent observés d'une étude à l'autre, en particulier dans les études de facteurs associés.

Avant le défi méthodologique vient le défi du diagnostic des cas. Même si une étude est bien conçue sur le plan méthodologique, ses résultats auront peu de valeur si elle n'est pas en mesure de prouver qu'elle parle vraiment des cas de NS. La nouvelle échelle Définition Clinique et Paraclinique (DCP) que nous avons proposée a révélé que moins de la moitié des études était de bonne qualité et le pourcentage d'études de mauvaise qualité était semblable

(11%) à celui observé avec l'échelle NOS. Ce résultat montre une fois de plus que plusieurs études dans la littérature doivent être interprétées avec précaution, mais montre surtout la nécessité de proposer une définition juste et efficace du NS qui serait simple, opérationnelle et facile à mettre en œuvre dans une enquête épidémiologique.

IV.2.1.3. Les infections parasitaires

IV.2.1.3.1. L'onchocercose et le NS

Il n'y a plus de doute sur l'association épidémiologique qui existe entre l'onchocercose et le NS et probablement l'épilepsie de façon générale. Pour rappel, les zones où sont apparus les cas de NS sont pour la plupart hyper endémiques à l'onchocercose et les études sur individus ont bien montré une association entre le NS et l'OV. Certaines études n'ont cependant retrouvé aucune association. Toutefois, la méta-analyse réalisée dans cette revue systématique permet de dire que de manière globale l'onchocercose est bien associée au NS (**OR = 8,78 ; IC 95% 4,85 – 15,89**). Cet OR global doit cependant être interprété en prenant en compte la grande hétérogénéité qu'il semble y avoir entre les différentes études. À notre avis, cette hétérogénéité n'est pas liée au diagnostic de l'onchocercose dans les différentes études (puisque'il s'agit de tests standardisés et validés). Elle pourrait être légèrement liée aux différences qui existent entre les populations comme les habitudes alimentaires, les pratiques culturelles et religieuses ou autre spécificité intrinsèque à une population. En effet, les caractéristiques telles que l'âge ou le contexte socio-économique peuvent difficilement être à l'origine de cette hétérogénéité, étant donné que ces populations sont généralement similaires de ce point de vue. Le vrai responsable de cette hétérogénéité est probablement le diagnostic utilisé pour le NS qui est variable d'une étude à l'autre. En appliquant le même diagnostic du NS à toutes ces populations, il est possible d'observer une modification de l'OR global. Ce constat est une autre preuve de l'importance d'homogénéiser la définition et le diagnostic du NS.

La revue révèle également que les études individuelles sur l'onchocercose n'ont eu lieu que dans deux pays : l'Ouganda et le Soudan du Sud. Sur le plan épidémiologique, il serait intéressant d'essayer d'étudier cette relation dans d'autres pays, où les situations géopolitique, socio-culturelle, environnementale, sanitaire, etc. peuvent être différentes. Ces études pourraient davantage nous aiguiller sur les facteurs qui rendent possibles ou non l'association retrouvée entre le NS et l'OV. En effet, malgré cette association, aucun substrat biologique ne vient étayer le rôle de l'OV dans la pathogenèse du NS. Le fait qu'aucun matériel génétique de l'OV n'ait été retrouvé dans le LCR ou le tissu cérébral [47,99] des personnes souffrant de NS (preuve qu'il n'existe aucune invasion directe du SNC par le parasite) questionne sur son rôle dans le NS. En attendant de pouvoir identifier ce rôle, nous pensons qu'il faudrait rester

prudent dans les interprétations de cette association (qui demeure donc épidémiologique) et sur la place que certains auteurs accordent à l'OV qui pourrait laisser sous-entendre un « rôle causal » de ce dernier vis-à-vis du NS.

Comme dit plus haut, certaines équipes accordent une place spéciale à l'onchocercose dans la survenue de l'épilepsie de manière générale et leurs travaux les ont menés à créer un nouveau concept : « Onchocerciasis-Associated Epilepsy (OAE) », épilepsie associée à l'onchocercose en français [113]. Une OAE est une épilepsie définie comme suit : deux crises ou plus sans cause évidente, débutant entre les 3 et 18 ans chez des personnes précédemment en bonne santé ayant résidé pendant au moins 3 ans dans une zone endémique à l'onchocercose. Ce terme regroupe donc le NS et le Nakalanga syndrome par exemple. Le problème avec ce terme est qu'au fil du temps on finit par considérer que toutes les épilepsies ainsi nommées sont en fait dues à l'OV, ce qui prête à maintes confusions. Les auteurs de la Scoping review [57] par exemple ont rapporté qu'aucune association n'avait été retrouvée entre les virus et le NS dans l'article de Roach et *al.* [114], pourtant dans cet article, il s'agissait des OAE parmi lesquels aucun cas de NS n'avait été retrouvé (raison pour laquelle cet article n'est pas inclus dans notre revue systématique). Toujours dans cette scoping review, il est dit que Vieri et *al.* [115] avaient rapporté une diminution des taux d'IL-13 chez les cas de NS mais n'ont pas pu détecter d'IL-5, d'IL-6 ou de TNF- pourtant là encore les auteurs parlaient des OAE sans avoir identifié un cas de NS. On voit bien qu'à force de rassembler ainsi certaines formes d'épilepsie, on s'expose à tirer de mauvaises conclusions.

Un autre exemple du type de confusion que peut créer ce terme dans la littérature est une autre étude de Vieri et *al.* [100]. Dans cette étude, les auteurs concluent que les niveaux de sérotonine sérique ne sont pas associés aux OAE. Ces OAE incluent les 8 cas de « Nodding seizures » qui se retrouvent donc noyés à l'intérieur. Rien ne dit que l'association n'aurait pas été différente si l'étude n'avait porté que sur des cas de NS.

Il est donc primordial que pour les études à venir portant sur l'étiologie et/ou facteurs de risque du NS, la part des choses soit bien faite. L'évènement d'intérêt doit bien être le NS pris comme tel et pas noyé dans d'autres formes d'épilepsies, car les mécanismes physiopathologiques ne sont pas forcément identiques, même si elles ont des points communs.

IV.2.1.3.2. La mansonellose et le NS

En dehors de l'onchocercose, *M. perstans* est le seul parasite retrouvé associé au NS. Cependant, il n'a été évalué que dans une seule étude et donc cette association même si elle est significative, même si elle provient d'une étude jugée de bonne et de moyenne qualité respectivement selon l'échelle NOS et l'échelle DCP, elle ne peut pas être mise au même niveau de confiance que celle retrouvée avec l'*O. volvulus*. Au même titre que les parasites

retrouvés non associés au NS, l'association de *M. perstans* au NS doit faire l'objet d'investigations ultérieures.

IV.2.1.4. La prise en charge du NS

À travers les résultats de cette revue systématique nous pouvons dire qu'une bonne prise en charge est efficace dans la lutte contre le NS. Cette prise en charge se doit d'être précoce et adaptée à la situation clinique de chaque enfant. La prise en charge doit être multifactorielle et multidisciplinaire et reposer sur deux axes principaux : l'axe physiopathologique (ou somatique) et l'axe psychologique.

Sur le **plan physiopathologique**, le traitement est symptomatique.

- Les anticonvulsivants occupent une place importante, qu'on soit « HT seul » ou « HT plus ». Leur administration est facile et peut être faite par des relais communautaires formés une fois que le diagnostic est posé par un neurologue. Le défi dans les zones touchées demeure la disponibilité et la régularité d'une molécule donnée pour un patient donné.
- Un aspect tout aussi important que le traitement des crises est le traitement de la malnutrition. La malnutrition doit être activement recherchée sur le plan clinique et biologique chez les enfants atteints de NS et la prise en charge doit être immédiate lorsqu'elle est diagnostiquée. Beaucoup d'efforts sont faits au niveau des organismes internationaux ou des ONG ainsi qu'au niveau des ministères des pays dans la lutte contre la malnutrition. L'existence du NS dans un pays devrait renforcer ces actions de santé publique. La prise en charge des malnutritions est assez codifiée et des protocoles simples et pouvant être appliqués au niveau communautaire sont mis à disposition par l'OMS.
- De même que la malnutrition doit être activement recherchée, une acidose métabolique ou plus généralement une dysfonction mitochondriale doit être recherchée et prise en charge. Ce niveau de la prise en charge ne peut pas être communautaire et doit se faire dans un hôpital.
- D'après certaines études [REF], le traitement à l'ivermectine dans les zones d'endémicité à l'onchocercose diminuerait l'incidence du NS et devrait donc faire partie du traitement [40,102].

Sur le plan psychologique

Au vu des manifestations du NS, le volet psychologique n'est pas à négliger. Pour certains auteurs, ces manifestations psychologiques semblent être liées à la guerre et les enfants atteints de NS souffriraient de désordre post-traumatique et de dépression [26]. Cette

hypothèse n'est pas applicable à toutes les zones géographiques où est apparu le NS. Cependant, quel que soit la zone géographique, les enfants atteints de NS sont souvent isolés et rejetés sur le plan social, séparés des autres enfants et parfois de leurs frères, sont parfois considérés comme « un poids » par leurs aidants. Une étude avait rapporté que : « sur le plan social, les crises quotidiennes et caractéristiques physiques telles que la salivation ou encore les changements d'humeurs rendent l'interaction difficile avec les enfants atteints de NS. De plus, les enfants malades sont souvent séparés de leurs frères et sœurs par peur d'une transmission de la maladie par la salive » [51]. Ils rencontrent donc bien des difficultés psychosociales qui méritent un suivi spécialisé. Le volet psychologique aidera également à la réinsertion sociale.

Ce volet psychologique concerne aussi, sinon plus d'ailleurs, les aidants [26,51,81] de ces enfants qui sont souvent obligés de faire beaucoup de sacrifices pour le suivi de leurs enfants. En effet, certains auteurs rapportent que l'impact économique du NS est important en ce sens que les activités économiques des personnes en charge des enfants atteints de NS sont très réduites du fait de leur confinement à la maison, ce qui finalement affecte la famille entière, et en particulier l'éducation des enfants en bonne santé [51] ; les contraintes financières et physiques liées à la prise en charge elle-même étant non négligeables [81]. Les principaux thèmes abordés par les aidants au cours d'une enquête avec des groupes de discussions étaient centrés sur le fardeau des soins, l'agonie émotionnelle étant le plus important. D'autres thèmes concernaient les préoccupations relatives à la sécurité des enfants et des soignants, l'épuisement professionnel, l'isolement social et le rejet, et les idées d'homicide. Tout ceci nous permet de proposer une prise en charge psychologique des enfants souffrants de NS mais aussi et surtout de leurs parents/aidants.

IV.2.2. Ce qui devrait être mieux défini et les facteurs associés qui devraient davantage être explorés

Certaines notions telles que la définition de la maladie devraient être clarifiées. Nous discuterons de ce problème dans cette partie. Nous aborderons également les particularités cliniques du NS, certains facteurs associés au NS et la physiopathologie.

IV.2.2.1. Une définition et un diagnostic plus clair pour une meilleure fiabilité des indicateurs épidémiologiques

La définition ou le diagnostic ne fait pas l'unanimité dans la communauté des chercheurs sur le NS. Avant La conférence de l'OMS à Kampala en 2012, il n'existait pas de définition ou classification arrêtée du NS. La classification proposée par Winkler *et al.* en 2008 a permis de clarifier et de distinguer bien le NS comme syndrome à part entière et pouvant survenir seul chez un patient « HT seul » ou pouvant être accompagné d'une autre forme d'épilepsie « HT

plus ». Mais on peut constater que dans cette définition c'est le terme HT qui est utilisé et non le terme NS. En effet, avant que la maladie ne soit davantage connue, la présence de HT seule suffisait à poser le diagnostic de NS. On constate d'ailleurs que la plupart des études qui utilisent une « définition personnelle » datent d'avant cette conférence de l'OMS et que cette définition personnelle est presque uniquement basée sur la présence de HT. Avec l'évolution des connaissances, elle s'améliorait en rajoutant l'âge du début des HT dans la définition (à partir de trois ans et jusqu'à 18 ans, certains s'arrêtant souvent à 15 ans) et l'état neurologique d'avant le début de la symptomatologie devait être normal.

Nous avons retrouvé une part importante d'études (27,1%) qui parlent du NS sans en donner la définition. Ceci pose le problème de la certitude diagnostique. En effet, ces études ont un défaut méthodologique si elles ne définissent pas clairement ce qu'elles considèrent comme cas de NS et peuvent être remises en question. Même si le HT se voudrait être le signe « pathognomonique » du NS, ce symptôme peut survenir dans des contextes autres que le NS. Un de ces contextes souvent rencontrés dans la littérature est l'épilepsie myoclonique dans laquelle des HT ont été décrits à de nombreuses reprises [116–119]. Les HT peuvent aussi se rencontrer dans les crises focales avec altération de la vigilance, notamment quand elles sont d'origine temporale [120,121]. Ces faits marquent bien la complexité de ce syndrome et par conséquent, la difficulté d'en poser un diagnostic certain.

L'unique cas rapporté en Inde que nous évoquions plus haut a été éliminé justement parce que nous pensions que ce qu'ils décrivaient comme cas de NS n'en était pas un [112]. Bien qu'il s'agissait effectivement de HT semblables à ceux décrits en Afrique de l'Est, de nombreuses atypies relevées par les auteurs eux-mêmes font penser que ce n'était pas un cas de NS : un syndrome de Guillain-Barré antérieur et une perte de la parole, une rigidité accrue et des mouvements choréo-athétosiques au début du HT, un HT persistant pendant le sommeil et bien d'autres. Pourtant les auteurs ont maintenu qu'il s'agissait d'un cas de NS. Un autre argument en défaveur de ce diagnostic est certainement l'argument géographique. Même si on ne sait toujours pas clairement quel lien il existe entre l'écologie et la survenue de NS, il n'en demeure pas moins qu'il en existe un. Jusqu'ici les cas de NS sont circonscrits en Afrique et apparaissent par spots et non par cas isolés. Un des critères dans la classification de l'OMS est d'ailleurs le regroupement géographique des cas. Tout ceci prouve bien la complexité du diagnostic de cette pathologie et donc aussi l'incertitude et les limites qui en découlent dans le domaine de la recherche, notamment pour ceux qui ne posent pas une définition claire avant le début de l'étude.

La maladie étant mal connue, il est important que les experts dans le domaine puissent donner leur avis chaque fois que c'est possible. C'est pourquoi pour chaque étude, nous avons relevé si une confirmation des cas a été faite. Si oui, par qui était-elle faite ? Et enfin est-ce que les

auteurs se sont ensuite aidés d'examens paracliniques ? Au total, une confirmation de cas a été faite dans 50,8% des études. Le nombre important d'articles ayant omis de faire ou de rapporter par qui a été faite la confirmation des cas soulève là encore un problème méthodologique. Comme nous l'avons relevé dans le paragraphe précédent, un simple signalement de HT pourrait ne pas suffire à poser le diagnostic de NS chez un patient. Même si dans ces cas, l'argument géographique est probablement soutenu, il est important que tous les cas suspectés se fassent examiner au mieux par un neurologue ou au moins par un médecin généraliste formé en neurologie et plus spécifiquement dans le diagnostic du NS avant toute inclusion dans une enquête épidémiologique.

Les examens paracliniques jouent également un rôle important dans la confirmation du diagnostic de l'épilepsie de manière générale. Ils joueraient par ricochet un rôle important dans celui du NS. Les articles ayant rapporté avoir fait des examens paracliniques ont donc une plus-value quant à la certitude de leur diagnostic. L'examen qui a été le plus souvent fait est l'EEG qui représente pour la neurologie ce que représente l'électrocardiographie pour la cardiologie c'est-à-dire un examen d'entrée de jeu. Toutefois, il n'a été fait que dans 8 études et deux raisons peuvent expliquer cela : premièrement, il est souvent difficile de réaliser certains examens dans les études en population du fait du grand nombre de personnes et deuxièmement, les zones où apparaissent les cas de NS sont souvent des zones précaires. En effet, les cas sont décrits le plus souvent dans des zones rurales pauvres et avec un faible accès aux soins. Il est donc difficile de rendre tous ces soins accessibles le temps d'une enquête. Certaines études en Afrique de l'Est ont réussi à faire des IRM leur permettant de renforcer ou non le diagnostic posé. Il semble évident que l'apport de ces examens complémentaires n'est pas anodin puisqu'une anomalie précise peut donner une idée sur l'étiologie et orienter la prise en charge. L'étude de Winkler *et al.* [10] qui était la première à décrire des IRM chez des cas de NS a joué un rôle important dans la lutte contre le NS puisqu'elle a permis d'entrevoir les différents mécanismes physiopathologiques possibles grâce aux pathologies de l'hippocampe et les changements gliotiques observés à l'IRM.

Tous les points sus-évoqués à savoir l'utilisation d'une définition précise de la maladie, la confirmation des neurologues et ou des médecins généralistes formés au diagnostic du NS, l'utilisation des examens paracliniques en particulier l'EEG contribuent certainement à rendre meilleurs à la fois le diagnostic et la qualité d'une étude portant sur le NS. On peut aisément remarquer dans le **Tableau 12** que les études les plus rigoureuses (type de définition utilisée précise et valide, confirmation clinique faite par un médecin, examen paraclinique) n'ont pas un nombre de cas très importants. Toutes ces remarques suscitent des questionnements quant à la fiabilité des cas rapportés dans la littérature et donc de la réelle prévalence du NS qui pourrait avoir été surestimée dans les zones où la maladie a été étudiée.

Le cas particulier de la classification de l'OMS

La classification de l'OMS issue du consensus d'experts est à ce jour la procédure la mieux structurée pour diagnostiquer un cas de NS. Elle comporte cependant des limites.

La **première limite** est que c'est certes une aide au diagnostic mais ce n'est pas vraiment une définition. En effet, il s'agit plus d'une classification ; il n'existe pas de substrat biologique pour définir la maladie.

La **deuxième limite** se trouve dans la confirmation de cas. En effet, un cas est dit « confirmé », si les crises de HT ont été observées par un professionnel de santé, ou s'il y a un enregistrement vidéo de ces crises ou enfin s'il y a des signes évocateurs à l'EEG ou l'IRM. Les deux premières méthodes (avoir observé une crise ou être en possession d'un enregistrement) ne sont pas très objectives dans le diagnostic si on part du postulat que HT n'est pas nécessairement égal à NS. Dans ce cas, même un personnel de santé entraîné pourrait se tromper. On aurait besoin d'un substrat biologique pour confirmer le diagnostic. Très souvent dans ce genre de cas, la description des parents ou du tuteur du malade suffit à poser le diagnostic si les critères préalables sont vérifiés. C'est d'ailleurs pour cette raison que l'utilisation de cette classification et de ses termes reste floue et vague dans la littérature. Quelques auteurs présentent bien les différentes étapes : cas suspects, cas probables et cas confirmés [7,30,63] alors que la plupart se limitent aux « cas probables » et considèrent d'emblée ceux-ci comme des cas de NS. Ceci montre indirectement que sur le plan clinique comme épidémiologique, on ne considère que très peu cette troisième partie de la classification du NS par l'OMS. De plus, même si des auteurs ont réussi à observer des crises au cours de leurs enquêtes, la probabilité que cela arrive reste plus ou moins faible et dépend de la fréquence des crises de chaque patient. Dans la population que nous avons investiguée en RCA, les crises n'avaient pas une fréquence élevée et nous avons noté la crise de HT chez une seule patiente [63].

La troisième méthode de confirmation (les examens paracliniques) représente certes un plus non négligeable dans le cheminement pour établir un diagnostic, mais reste également **une limite** de cette classification. C'est une limite épidémiologique en ce sens qu'il est souvent compliqué logistiquement et financièrement de mettre en place de tels examens lors d'une enquête observationnelle en population générale comme la plupart des études sur le NS. Cette limite financière impacte aussi la pratique clinique courante. En effet, le NS apparaît très souvent dans des zones et dans des familles pauvres pour lesquelles poser un diagnostic sur la base d'IRM peut s'avérer compliqué. Encore faut-il que le plateau technique le permette ! Pour preuve, aucune structure hospitalière en RCA n'est dotée d'IRM. Pour poser donc un diagnostic de NS avec image radiologique, il faudrait penser à envoyer les familles dans des

pays voisins comme le Cameroun ou le Gabon. Outre la limite logistique et financière de cette méthode de confirmation, se pose à nouveau le problème de consensus. Il n'existe pas d'image radiologique ou de tracé EEG « pathognomonique » du NS. Les similitudes entre les observations faites dans un certain nombre d'études (comme l'atrophie cérébelleuse visible sur l'IRM de certains malades) sont la seule piste à ce jour. Autrement dit, une image normale n'est pas synonyme d'absence de NS et la symptomatologie paraclinique (qu'elle soit radiologique ou électrophysiologique) pourrait tout aussi bien être fonction du stade de la maladie. La classification de l'OMS parle donc d'images « évocatrices » du NS et non d'images qui diagnostiquent le NS.

En définitive, ne pas voir de HT n'est pas synonyme d'absence de NS. De même, une image normale n'est pas synonyme d'absence de NS et inversement une image anormale (jamais observée ailleurs) n'est pas synonyme de NS. L'anamnèse de la maladie et la symptomatologie clinique doivent permettre de se rapprocher au mieux du diagnostic. Ce qui nous semble donc le plus pertinent reste la confirmation par un neurologue ou un pédiatre ou enfin un médecin généraliste entraîné au dépistage de l'épilepsie et du NS. Les examens complémentaires lorsqu'ils sont disponibles viennent conforter le diagnostic mais en aucun cas leur absence ne devrait retarder la prise en charge d'un cas. La définition du NS devrait donc être revue par les experts afin d'en proposer une qui tienne compte de la réalité du terrain et de l'utilisation effective de l'actuelle définition.

Une autre conférence d'experts ayant eu lieu à Gulu en 2015 [23] avait déjà émis l'idée de modifier cette définition mais aucune proposition concrète n'a encore été faite dans ce sens.

C'est la complexité de cette définition qui nous a poussé à proposer une autre échelle d'évaluation pour les études incluses dans cette revue. En effet, les méthodes et procédures diagnostiques nous semblent tout aussi importantes que les méthodes du design de l'étude elle-même lorsque le sujet traité est le NS.

IV.2.2.2. Les particularités cliniques du NS

En dehors des manifestations habituelles dans le NS qui ont été surtout présentées dans le chapitre des généralités de cette thèse, nous avons pu recenser d'autres tableaux cliniques particuliers et rares pouvant accompagner le NS. Il se pose alors la question de savoir si ce sont des manifestations de la maladie à un certain degré d'évolution, ou si ce sont des tableaux cliniques auxquels sont plus exposés les enfants souffrant de NS, ou enfin si ce sont des cas isolés complètement dus au hasard et n'ayant aucun lien avec le NS.

Le nombre de cas étudiés est souvent limité pour pouvoir en tirer des conclusions et c'est la raison pour laquelle ces particularités cliniques sont rangées dans le chapitre des aspects encore en suspens et qui devraient être davantage étudiés. De plus, la qualité des articles qui

évoquent ces aspects cliniques particuliers est pour la plupart moyenne selon nos deux échelles. Ceci justifie donc le besoin de mener d'autres études de meilleure qualité afin de confirmer ou non ces particularités.

Toutefois, certains facteurs évoqués par les auteurs pourraient soutenir l'hypothèse d'un lien entre ces tableaux cliniques et le NS. L'un de ces facteurs est sans aucun doute la malnutrition. À titre d'exemple, il a été retrouvé dans la littérature une forte association entre la pyomyosite et la malnutrition, en particulier dans la population ougandaise (il s'agit bien de la population générale et non des enfants atteints de NS), indépendamment de l'âge et du sexe (OR = 449.875 (CI 79.382, 2549.540)) [122]. Le mécanisme sous-jacent n'est pas bien élucidé mais la malnutrition a été décrite à de nombreuses reprises chez des enfants souffrant de NS [8,63,90] ce qui pourrait donc les prédisposer à la pyomyosite. De plus, un autre facteur souvent associé à la pyomyosite est le trauma ; les enfants atteints de NS et plus généralement les personnes souffrant d'épilepsie sont à risque de chutes et donc de traumatismes.

S'il existe effectivement un lien entre ces tableaux cliniques et le NS, l'hypothèse qu'ils soient survenus avant le NS et donc, qu'ils soient facteurs prédisposants plutôt que conséquences du NS ne doit pas être éliminée. En effet, le design des études au cours desquelles ces facteurs ont été étudiés était transversal et ne permet pas de juger de leur temporalité par rapport au NS. S'il est vrai que les auteurs s'appuient sur l'anamnèse clinique racontée par les aidants des malades, il n'existe pas de moyen de dater l'apparition des symptômes biologiques. Les anomalies métaboliques similaires au TSA retrouvées chez les patients atteints de NS ou les dysfonctionnements endocriniens dans l'axe de l'hormone de croissance et l'axe gonadique peuvent ainsi précéder la symptomatologie clinique du NS. La place de la malnutrition elle-même est mal connue dans la physiopathologie du NS. Est-elle une conséquence du NS due au fait que les enfants s'alimentent mal à cause des crises ou a contrario est-elle un facteur de risque du NS, étant donné que ce dernier survient dans des zones pauvres où l'état nutritionnel des enfants n'est pas toujours optimal ?

Une observation qui soutient cette dernière hypothèse est que les premières études sur les facteurs de risque du NS en Ouganda étaient dans les camps de réfugiés [8] et aucune différence n'était observée entre les enfants souffrant de NS et ceux qui en étaient indemnes.

IV.2.2.3. Les facteurs associés au NS

Comme précisé plus haut, le seul facteur dont on a à ce jour la certitude qu'il soit associé au NS est l'*O. volvulus*. Les autres facteurs étudiés ne l'ont été que très peu et méritent d'être davantage explorés. Parmi eux, certains facteurs comme la rougeole sont même à l'origine de controverses scientifiques.

IV.2.2.3.1. La rougeole et le NS

Le challenge pour l'étude des agents infectieux n'est pas le même. Autant pour l'onchocercose, plusieurs examens permettent de témoigner d'une infection en cours (résultat positif à la BCE) ou une exposition passée (recherche d'anticorps anti onchocercose dans l'organisme), autant il est plus complexe de diagnostiquer une rougeole ancienne au cours d'une enquête épidémiologique. En effet, en plus du fait que les études sont souvent réalisées dans les zones d'endémicité à l'onchocercose, les stigmates de cette infection restent plus longtemps détectables dans le sang sous forme d'anticorps. La rougeole est une infection plus aiguë, son diagnostic sérologique est souvent contemporain de l'infection et est basé sur la recherche d'anticorps IgM dirigés contre le virus de la rougeole. Cette recherche doit se faire idéalement dans les 72 h suivant l'apparition des éruptions cutanées [123]. Les IgM deviennent quasiment indétectables 4 à 8 semaines après leur pic et ce sont les IgG (toujours spécifiques au virus de la rougeole) qui prennent le relais [124,125]. Les IgG par contre peuvent rester détectables tout au long de la vie [125] mais le problème est qu'il est quasiment impossible de dire si leur présence dans le sang est témoin d'une vaccination ou d'une infection passée ; d'autant plus que ce vaccin fait partie des vaccins souvent obligatoires chez les enfants dans la plupart des pays. Même si certaines études rapportent que l'ARN du virus de la rougeole peut être détectable à plusieurs endroits du corps jusqu'à 2 à 4 mois [126] (IgG spécifiques + ARN du virus = infection passée), il demeure très difficile de distinguer les anciens malades des vaccinés lors d'une enquête cas-témoins. C'est ce qui explique que dans les trois études qui ont exploré la relation entre la rougeole et le NS, deux [3,19] d'entre elles ne se soient basées que sur l'anamnèse du patient (auto déclaration) et qu'une seule [8] ait effectuée des PCR sur LCR des cas uniquement.

En effet, une autre difficulté sur le plan méthodologique est la justification d'une ponction lombaire chez des témoins sains. La valeur de l'auto déclaration, en particulier pour ce type d'infection n'est pas négligeable (du fait de sa clinique assez particulière), toutefois il existe des diagnostics différentiels comme le syndrome de Kawasaki [127,128] qui limitent la fiabilité de cette auto déclaration en plus de celles déjà connues. Dans le cas particulier de l'association avec le NS, une étude avait rapporté le rôle protecteur d'un antécédent de rougeole [3] au Soudan du Sud tandis qu'une autre a identifié un antécédent de rougeole comme facteur de risque en Ouganda [19]. Cette contradiction des résultats peut évidemment être liée aux spécificités de chaque zone géographique mais elle pourrait tout aussi bien être liée aux biais créés par l'auto déclaration. Il est donc compliqué de se positionner quant au rôle que pourrait jouer la rougeole dans la pathogenèse du NS même si certains auteurs l'assimilent à la PESS [19] avec des arguments évoqués plus haut dans ce travail. Bon nombre de ces arguments ont d'ailleurs été récemment réfutés [57] ! Un argument en défaveur de

l'association entre la rougeole et le NS est certainement la PCR négative des 16 patients chez qui a été faite une PCR du LCR [8].

Tout comme les autres infections parasitaires, la rougeole devrait faire l'objet de futures études épidémiologiques multicentriques et mieux élaborées (notamment en matière de diagnostic de mesure de l'infection) pour étudier la relation entre le NS et cette dernière avant de tirer des conclusions.

IV.2.2.3.2. Les facteurs nutritionnels

Nous avons bien fait la différence entre les aliments consommés (le type de nutrition) et les anomalies de certains micronutriments dans le sérum qui, accompagnées de certaines caractéristiques cliniques (comme le retard de croissance, un faible poids pour l'âge, un faible IMC pour l'âge etc.) témoignent d'une malnutrition. La consommation de certains aliments a été retrouvée associée au NS ; il s'agissait surtout des aliments de l'aide alimentaire reçus dans les camps de réfugiés. Ce résultat est assez étonnant, d'autant plus que toutes les familles se nourrissaient de cette nourriture d'urgence y compris les familles dans lesquelles aucun cas de NS n'a été diagnostiqué. Le mauvais type de nutrition auquel étaient exposés les réfugiés a pu entraîner un mauvais statut nutritionnel chez ces derniers, en particulier chez les enfants en pleine croissance. Cette hypothèse est l'un des substrats ayant conduit à penser que la malnutrition pourrait être facteur de risque du NS.

Le rôle des toxines présentes dans les aliments (peu importe leur origine) ne peut pas encore complètement être éliminé car même si la seule étude cas-témoins ayant étudié les mycotoxines dans les urines des enfants n'a retrouvé aucune association avec le NS [97], cette dernière a été jugée de mauvaise qualité par nos deux échelles. Il serait nécessaire de réévaluer ces toxines dans des enquêtes cas-témoins ultérieures surtout qu'une autre étude jugée de bonne qualité par l'échelle DCP avait mis en évidence des toxines présentes dans certains aliments consommés dans une région ougandaise [79]. Une revue publiée très récemment (Avril 2022) s'intéresse au rôle clé que pourrait avoir la source de l'alimentation dans l'apparition du NS [129]. Dans cet article, les auteurs s'interrogent sur les sources de nutrition (autres que l'aide alimentaire d'urgence) dans les populations en situation d'insécurité alimentaire exposées au risque de NS. Ils indexent ainsi les champignons sauvages (en particulier *A. bingensis Heinem* ; espèce connue uniquement en ASS) pouvant entraîner une baisse des niveaux de vitamine B6. En effet, *A. bingensis Heinem* abriterait un composé hydrazinique (agaritine phénylhydrazine) ayant le potentiel d'abaisser les niveaux de vitamine B6, de générer des radicaux libres endommageant l'ADN et de moduler l'expression neuronale de la protéine tau. Cependant la teneur en agaritine phénylhydrazine d'*A. bingensis* reste encore inconnue.

Les carences en vitamines sont fréquentes dans les contextes d'insécurité alimentaire [129] mais seule l'hypovitaminose B6 a été retrouvée associée au NS dans une seule étude sur 3 et une fois de plus des conclusions ne sont pas possibles avec si peu de résultats. Des études ultérieures devraient confirmer cette association, d'autant plus que cette hypovitaminose B6 était accompagnée de l'élévation du taux plasmatique moyen de 3-HK, une molécule potentiellement neurotoxique [88].

Quoiqu'il en soit, le volet nutritionnel est un axe fondamental dans la prise en charge d'un cas de NS et a fait ses preuves comme nous avons pu le constater plus haut.

Ce constat nous permet de soutenir davantage l'hypothèse que la malnutrition est plus une conséquence du NS qu'un facteur de risque. Le fait que les HT soient souvent déclenchés par les repas ou alors la présence de troubles psychiatriques chez les enfants atteints de NS sont là des facteurs qui peuvent entraîner un trouble de l'alimentation [63] pouvant conduire à une malnutrition. La malnutrition pourrait également être un facteur aggravant la symptomatologie du NS. Elle pourrait être à l'origine du retard de croissance observé surtout dans les cas où le NS survient précocement dans l'enfance.

IV.2.2.4. La physiopathologie du NS

Le mécanisme par lequel les aliments joueraient un rôle dans la survenue du NS serait toxicologique. En effet, les chercheurs ont pensé que des toxines contenues dans certains aliments auraient pu être à l'origine de la maladie. Des niveaux élevés de certaines toxines ont certes été détectés dans les aliments consommés dans ces zones mais aucune différence de consommation n'a été observée entre les foyers avec NS et ceux sans cas de NS. La toxicité de ces aliments n'étant donc pas encore démontrée, nous pensons que ce résultat soutient notre hypothèse selon laquelle l'alimentation et par ricochet la malnutrition n'est pas à l'origine du NS mais en serait plutôt une conséquence.

Certains troubles métaboliques ont été retrouvés dans le NS. Une fois de plus, il est difficile de dire si ces troubles sont la cause ou la conséquence du NS. De même, le nombre d'études menées sur le sujet est limité et davantage d'études devraient être menées (si possible à un stade plus précoce de la maladie) à différents endroits.

Lorsque sur le plan biochimique des dysfonctions mitochondriales sont mises en évidence dans l'épilepsie, elle est dite mitochondriale [130–132]. Ce type de dysfonction a été retrouvée dans plusieurs formes d'épilepsies comme les épilepsies généralisées ou les épilepsies partielles [133]. La mitochondrie est le lieu par excellence de fabrication de l'énergie nécessaire au bon fonctionnement des cellules. Une diminution de cette énergie nécessaire peut entraîner des convulsions (épilepsies) résultats d'une défectuosité homéostasique et d'une excitabilité tissulaire. Les convulsions à leur tour vont entraîner un stress oxydatif et une

dysfonction mitochondriale qui elle va conduire à une chute de la production d'énergie cellulaire et le cycle recommence. Il s'agit là donc d'un cercle vicieux [131,132] ; dans le NS, il est question de savoir si c'est le NS qui est le point de départ du cercle vicieux ou si c'est une anomalie mitochondriale. Des auteurs ont déjà évoqué l'hypothèse selon laquelle l'acidose métabolique retrouvée dans le NS pourrait être le résultat d'une dysfonction mitochondriale défectueuse [90]. Même si cette hypothèse n'a pas encore été vérifiée, ils font remarquer que la présentation clinique des cas de NS (des retards de développement cérébral, des troubles neuropsychiatriques, un retard mental, des crises d'épilepsie, une dysautonomie (instabilité thermique et autres problèmes dysautonomiques), une faiblesse musculaire, des crampes, une hypotonie) est semblable à celle retrouvée dans les maladies mitochondriales. Ces mêmes auteurs évoquent la possibilité que ces dysfonctions mitochondriales soient en lien avec une exposition familiale spécifique, comme dans le cas de contaminations environnementales ou de rations alimentaires spécifiques contaminées dans les camps de réfugiés [90].

Certaines mutations génétiques sont indexées dans ces dysfonctions mitochondriales associées aux épilepsies. Il s'agit en particulier de l'ADN mitochondrial et l'ADN nucléaire (protéines codées par les gènes situés dans le noyau) [132,134]. Le NS pourrait être causé par ces anomalies mitochondriales et donc faire partie des épilepsies dites mitochondriales. Cette piste pourrait également être explorée dans la physiopathologie du NS.

Il est quasiment certain que des processus inflammatoires soient liés au NS. En effet, le taux plasmatique élevé du MIF chez les enfants atteints de NS, les taux plasmatiques élevés de CRP mais aussi et surtout les amas de macrophages CD68-positifs observés dans les cerveaux d'enfants décédés sont des faits qui soutiennent l'hypothèse d'un mécanisme neuro-inflammatoire sous-jacent dans le NS. La question porte maintenant sur la cause de cette neuro-inflammation. Cette inflammation est probablement elle-même déclenchée par le facteur en cause du NS. L'amélioration de nos connaissances sur l'origine du NS permettra certainement d'élucider le mécanisme physiopathologique qu'il y a derrière cette neuro-inflammation.

Enfin, l'hypothèse que des toxines soient à l'origine du NS doit être explorée. En particulier il faudrait confirmer le rôle neurotoxique de 3-HK, puis son association avec le NS et enfin l'origine de l'hypovitaminose B6.

IV.2.3. Ce sur quoi on pourrait ne plus s'attarder

Il s'agit ici de parler surtout des facteurs qui ont été étudiés et dont on peut dire aujourd'hui qu'ils ne sont pas associés au NS. Le principal facteur qui rentre dans ce cadre c'est la guerre dont le rôle direct peut être éliminé.

Les troubles géopolitiques et le NS.

La plupart des pays d'Afrique de l'Est où le NS a lourdement sévi ont été sujets à de nombreuses guerres, à des déplacements internes, à l'insécurité alimentaire et à la malnutrition [22]. Une étude (non incluse dans notre revue systématique) menée dans le nord de l'Ouganda (zone dans laquelle une guerre civile (1986-2006/2008) entre les forces gouvernementales et l'Armée de résistance du Seigneur a particulièrement fait des ravages) a retrouvé que les pics de NS survenus dans le district de Kitgum de 2003 à 2005 puis en 2008 étaient apparus 5 à 6 ans après les pics de conflits et de morts liés à ces conflits [18]. Ces guerres civiles ont entraîné des déplacements massifs des populations vers des camps de réfugiés dans lesquels régnait une certaine insécurité alimentaire en Ouganda comme au Soudan [22].

Le vécu et la perception vis-à-vis du NS des populations ayant été accablées par ces guerres ont été recueillis et il en ressortait que la majorité des agents de santé pensaient que le NS était le résultat de la guerre prolongée qui a opposé le gouvernement ougandais à l'Armée de résistance du Seigneur dans le nord de l'Ouganda. D'autres encore pensaient qu'il s'agit d'un type d'épilepsie différent qui apparaît dans la période post-conflit [135]. Quoiqu'il en soit, il est sûr que la majorité de la population pense que la guerre a joué un rôle dans la survenue du NS chez les enfants [13,135].

Au final, même si une auto déclaration d'exposition aux munitions a été retrouvée associée au NS dans une seule étude [8], nous pensons que les troubles géopolitiques peuvent être éliminés des facteurs pouvant être en cause dans la survenue du NS. Ils auraient plutôt un possible rôle intermédiaire dans le lien entre la malnutrition et le NS. Les nombreuses guerres dans le Nord de l'Ouganda et le Sud du Soudan avaient poussé de nombreuses familles à se déplacer vers des camps de réfugiés dans lesquels la malnutrition a sévi. Si on suppose que la malnutrition jouerait un rôle dans l'apparition du NS, alors les guerres n'auraient fait que provoquer une situation à risque. Le premier argument épidémiologique en défaveur des guerres dans le NS est que toutes les zones où sont apparus des cas de NS n'étaient pas des zones de conflit (comme au Cameroun ou en Tanzanie) ou dans lesquelles les conflits n'avaient pas la même envergure (ou plutôt n'ont pas entraîné les mêmes situations à risque qu'en Ouganda) comme en RCA. Le deuxième argument épidémiologique est la non association retrouvée entre les déplacements internes et le NS [3].

IV.2.4. Quelques recommandations

En rapport avec tout ce qui a été dit plus haut, nous formulons les recommandations suivantes.

Étant donné que la répartition géographique du NS n'est peut-être pas très juste selon ce que nous avons discuté précédemment et, dans le souci d'améliorer la détection des cas de NS, il

faudrait que les équipes de santé en ASS soient informées de l'existence du NS et formées à son dépistage. Il faudrait donc davantage vulgariser les connaissances sur cette pathologie en l'introduisant (par exemple) dans les programmes de neurologie des facultés de médecine en ASS et multiplier des études sur le sujet à la recherche des cas.

Nous avons évoqué au début de cette discussion le besoin d'avoir une définition plus opérationnelle de la maladie afin d'améliorer la qualité des études sur le sujet tout en les homogénéisant. Nous proposons la définition suivante pour le NS au cours des enquêtes épidémiologiques : **Apparition non isolée (au moins deux personnes dans une zone géographique restreinte comme un village) de HT entre 3 et 18 ans chez une personne précédemment normale. La fréquence de HT peut être variable de 1 à 20 HT/min mais a une meilleure valeur diagnostique si elle est supérieure à 5 HT/min. Les HT peuvent être accompagnés ou non d'autres troubles neurologiques, psychiatriques ou physiques. Les prodromes (notamment la diminution des capacités intellectuelles) peuvent être un symptôme majeur pour le diagnostic. Ce diagnostic doit être posé par un neurologue ou un médecin entraîné.**

Lorsqu'il s'agit du parcours clinique d'un malade (hors enquête épidémiologique), le diagnostic peut être amélioré par des anomalies à l'EEG ou à l'IRM. Toutefois, l'absence de ces examens ne doit en aucun cas empêcher de poser le diagnostic et de prendre en charge le patient.

Nous proposons aux neurologues experts du domaine de réfléchir à la possibilité d'une cohabitation entre une autre pathologie neurologique et le NS chez la même personne. Si cette pathologie partage de surcroît certains symptômes avec le NS, à quel moment l'existence d'une pathologie neurologique avant l'apparition des HT n'élimine-t-elle pas le diagnostic de NS ?

Les particularités cliniques associées au NS qui ont été évoquées dans ce travail devraient faire l'objet de recherches postérieures multicentriques étant donné qu'elles ont été surtout décrites en Ouganda. L'observation d'autres cas dans d'autres pays pourrait renseigner sur la place qu'elles occupent dans l'apparition du NS chez les enfants.

Quelle que soit l'origine du NS, nous pensons qu'elle est multifactorielle et que l'environnement y joue un rôle primordial. En effet, peu importe l'hypothèse étiologique évoquée, elle n'explique pas à elle toute seule pourquoi le NS apparaît dans des zones spécifiques :

- L'onchocercose qui est le facteur le plus étudié n'est pas endémique que dans ces zones du monde ;
- Les troubles nutritionnels souvent liés à la pauvreté ne sévissent pas que dans ces zones et la pauvreté est encore largement présente dans les pays tropicaux ;

- De nombreux pays ont connu et connaissent la guerre et de nombreuses familles dans le monde ont vécu dans les camps de réfugiés et se sont nourris de nourritures d'urgence.

Le NS reste pourtant limité à certains pays de l'Afrique subsaharienne. Il existe donc probablement un facteur environnemental – à découvrir – qui pourrait être la similarité que partagent ces zones et qui favoriserait le développement du NS.

Un autre élément commun à ces zones qui nous semble important à garder à l'esprit et à investiguer davantage est le paludisme. Le paludisme reste probablement le principal caillou dans la chaussure de l'ASS. IL ne serait pas surprenant que tout phénomène qui ne survient que dans cette partie du monde soit étroitement lié à cette tare. Cependant, il est difficile d'étudier son rôle en tant qu'étiologie dans le NS du fait de son endémicité en Afrique. Certaines modifications génétiques en lien avec le paludisme ont pu survenir chez certains enfants et accroître la sensibilité au NS. Ce phénomène serait similaire au phénomène de « sélection naturelle » déjà observé dans le cas de la drépanocytose [136,137].

Trouver l'étiologie du NS est donc toujours au cœur des recherches sur le sujet et demeure un vrai challenge pour les épidémiologistes. En épidémiologie observationnelle, l'étude qui a le meilleur niveau de preuve quand il s'agit de facteurs étiologiques est l'étude de cohorte. Seulement, ce design reste difficile à concevoir dans le cadre du NS. Cette difficulté est due à certains aspects :

- L'aspect le plus important est probablement l'aspect éthique. À titre d'exemple, si on veut étudier l'onchocercose comme facteur de risque dans une étude longitudinale, il faudrait alors laisser un groupe d'enfants exposés à l'onchocercose sans traitement à l'ivermectine, ce qui n'est éthiquement pas possible.
- Le deuxième aspect est surtout statistique. Cette revue nous montre que le NS n'est plus incident dans les trois pays de l'Afrique de l'Est et qu'il est très peu prévalent dans ceux de l'Afrique Centrale ; on risque donc de manquer de puissance statistique ou de devoir attendre trop longtemps pour observer suffisamment de cas nécessaires à obtenir la puissance statistique nécessaire.
- Le troisième aspect est méthodologique : le flou qui existe sur l'étiologie du NS actuellement inciterait à étudier plusieurs facteurs, c'est-à-dire à surveiller plusieurs expositions dans le temps, ce qui peut s'avérer difficile du point de vue logistique et nous ramènerait de toute façon au problème de puissance statistique.

En attendant d'élucider le mystère autour de l'étiologie du NS, la communauté scientifique avec l'aide des pouvoirs publics peut et doit s'atteler à proposer une prise en charge efficace des enfants souffrant de NS.

IV.2.5. Limites de la revue systématique

La principale limite de cette revue systématique est l'agrégation des données. En effet, des données comme les moyennes d'âge et surtout le nombre de cas sont certainement faussées du fait que plusieurs études ont eu lieu aux mêmes endroits et certainement sur les mêmes participants dans certains cas. Toutefois, il s'agissait de donner un ordre de grandeur de ce qui a été fait sans rechercher l'exactitude parfaite des chiffres. De plus, lors de l'agrégation des données, nous avons raisonné en études et non en articles, ce qui nous a permis de limiter les doublons. Le choix de ne pas inclure des articles d'études qualitatives pourrait être considéré comme une limite mais demeure un choix méthodologique et nos résultats sont en rapport avec ce choix. Enfin, nous sommes conscients que les différents lieux d'études ne correspondent pas toujours au même niveau administratif dans chaque étude. Nous avons en effet fait le choix d'indiquer le lieu d'étude tel que mentionné dans l'article indépendamment de son niveau administratif.

IV.3. Conclusion

En dehors de la RCA, le NS existe bel et bien en Afrique Centrale, notamment au Cameroun et en RDC. Le NS n'est donc plus limité en Afrique de l'Est où l'incidence semble être nulle désormais. Le nombre de cas en Afrique Centrale est encore bien loin de ce qui a été trouvé en Afrique de l'Est mais les cas semblent encore y être prévalents et nécessitent d'être identifiés et soignés. De nombreuses études ont montré qu'une prise en charge précoce est efficace dans la lutte contre le NS et peut se faire selon les cas, même au niveau communautaire.

L'impact psychosocial et économique du NS est important, et il revient donc aux pouvoirs publics de concevoir des programmes de prises en charge de ces enfants (selon l'ampleur du problème dans chaque zone géographique).

Le principal challenge de la communauté scientifique dans la lutte contre ce syndrome reste l'identification de son étiologie qui améliorerait certainement la prise en charge mais aussi et surtout permettrait probablement de prévenir la maladie – rôle principal de la santé publique. Le **Tableau 15** récapitule la liste des principaux facteurs étudiés notamment ceux pour lesquels une association avec le NS a été retrouvée et ceux qui ont été étudiés au moins deux fois. Certes, aucun facteur n'a été identifié comme cause du NS mais certains méritent une attention particulière. La plupart des études étiologiques ayant été faites en Afrique de l'Est, nous proposons dans la suite de ce travail une étude multicentrique à visée étiologique qui essaiera de prendre en compte plusieurs facteurs potentiels dans différents contextes environnementaux et sociaux. Les différents facteurs recensés à travers notre revue systématique et qui seront explorés dans cette étude multicentrique sont :

- Facteurs infectieux : *Onchocerca volvulus*, *Mansonella perstans*, *Loa loa*, *Wuchereria bancroftia*, *Trypanosoma brucei*, le virus de la rougeole, les hépatites, le plasmodium
- Facteurs nutritionnels : aliments consommés et habitudes alimentaires, déficits en Vit A, B6, B9 et B12 ; évaluation de la malnutrition.
- Facteurs métaboliques : Acidose (Gap anionique), évaluation de la fonction mitochondriale, anomalie de l'ADN mitochondrial et de l'ADN nucléaire
- Facteurs génétiques
- Les toxines : *A. bingensis*, α -zéaralénol, toxine T-2 et aflatoxine M1.

Tableau 15 : Synthèse des résultats sur les études associées au NS

Facteur	Résultat	OR poolé/Différence de moyenne	Nombre d'études
<i>Onchocerca volvulus</i>	Association	8,78 [4,85 – 15,89]	12
<i>Mansonella perstans</i>	Association	3,22 [1,46 – 7,07]	2
<i>Trypanosoma brucei</i>	Pas d'association	0,86 [0,24 – 3,03]	3
Measles virus	Pas d'association	1,22 [0,52 – 2,83]	3 (2)*
Malaria	Association	1,41 [1,02 – 1,95]	5 (3)*
Serena (type de sorgho)	Association	6.22 [1.20-32.3]	1
Nourriture d'urgence	Association	-	2
Maïs	Association	4,0 [1,002-26,5]	1
Maïs moisi	Association	4,33 [1,39-18,9]	1
Malnutrition	Association	-	2
Racines broyées	Association	5,4 (1,3 – 22,1)	1
Déficiencia en Vitamine B6	Association	4,28 [2,34 – 7,83]	3 (2*)
Augmentation de 3-hydroxykynurénine	Association	4,5 [1,37-14,77]	1

Trou anionique	Association	6,31 [4,03 – 9,89]	1
Déficiencia en biotinidase	Association	1,98 [1,61 ;2,34] **	1
Déficiencia en Acétyl carnitine	Association	4,68 [4,02 ; 5,34] **	1
Diminution de la sérotonine	Association	$\beta = -2,97$ (5,41 ; -0,52)***	1

(*) Nombre d'études dont les données ont permis d'obtenir un OR poolé

(**) Différence de moyenne

(***) Coefficient issu d'une régression linéaire

(-) Absence de données exploitables

Partie III. Partie conclusive

Chapitre V. Perspectives

V.1.1. Conception d'une étude à visée étiologique

De tous les facteurs de risque étudiés dans la littérature, aucun n'a été identifié comme étant à l'origine du NS. Certains de ces facteurs créent même des désaccords entre certains auteurs parce qu'ils sont tantôt facteurs de risque, tantôt protecteurs ; tantôt associés au NS tantôt non associés. C'est le cas de l'onchocercose et de la rougeole par exemple [3,8,19]. Notre revue systématique nous a permis de recenser la majorité des facteurs étudiés dans la littérature à ce jour. Tous ne présentent pas le même intérêt (certains sont beaucoup plus étudiés que d'autres, c'est le cas de l'onchocercose par exemple) et tous ne sont pas étudiés dans toutes les régions où sévit le NS, en particulier en Afrique Centrale.

De même, la définition du NS a évolué avec le temps et malgré l'existence d'une classification proposée par l'OMS, les définitions utilisées peuvent varier d'une région à l'autre ou d'une étude à l'autre. Outre la définition du NS, la revue systématique nous a aussi permis de recenser les différents protocoles utilisés dans les études portant sur le NS. Nous proposons donc de mettre sur pied une étude étiologique et multicentrique du NS. L'objectif de cette étude étant d'étudier les facteurs associés les plus pertinents avec les méthodes de mesure les plus adéquates et identiques dans les différentes zones touchées par le NS.

V.2. Le protocole de l'étude à visée étiologique

À titre de rappel, le Nodding Syndrome (NS) est une encéphalopathie épileptique pédiatrique idiopathique qui a touché des milliers d'enfants en Afrique de l'Est [23]. Ce syndrome qui atteint les enfants de 3 à 18 ans a d'abord été décrit en Tanzanie en 1960 [1], puis au Sud du Soudan [3] et en Ouganda [6] dans les années 90 et des milliers de morts ont été décomptés dans ces pays [13]. La maladie ou plus précisément son diagnostic est resté longtemps limité à ces pays de l'Afrique de l'Est ; mais récemment des cas ont été découverts en Afrique Centrale [33,96] où ils deviennent de plus en plus nombreux.

L'évolution du NS peut être fatale s'il n'est pas pris en charge. De nombreux enfants deviennent complètement dépendants de leurs familles et de leurs proches. Cette dépendance est en majorité due aux symptômes physiques (trouble de la station debout ou de la marche, retard de croissance, émaciation, déformations thoracique et dorsal) et aux symptômes psychiatriques [22]. Même si la recherche sur le sujet a permis de savoir que la progression de la maladie peut être ralentie par l'utilisation des antiépileptiques usuels (comme le valproate de sodium) [20], elle n'a pas encore pu déterminer ce qui était à l'origine du NS. Des études ont été menées pour déterminer la cause du NS, et le facteur qui revient le plus souvent

comme associé à l'apparition du NS dans une zone est le parasite *Onchocerca volvulus* responsable de l'onchocercose encore appelée cécité des rivières. C'est cette association à la fois sur le plan géographique et sur le plan individuel entre le NS et l'onchocercose qui a récemment poussé un groupe de chercheurs à inscrire le NS sur la liste des épilepsies associées à l'onchocercose [43]. Cependant aucune preuve d'invasion du système nerveux central par le parasite n'a pu être démontrée. L'association entre celui-ci et le NS reste donc épidémiologique. D'autres pistes infectieuses ont été explorées, notamment les infections virales à l'instar de la rougeole ; des pistes nutritionnelles, toxiques, auto-immunes sans qu'aucune ait été identifiée comme cause du NS.

V.2.1. Justification

Les associations retrouvées dans la littérature sur le NS ne vont pas toujours dans le même sens, et quand c'est le cas, elles n'ont pas toujours la même force. Il existe donc des points d'ombre et des débats scientifiques quant au rôle de certains facteurs dans la survenue du NS. Nous pensons que trois principales raisons peuvent expliquer ces incohérences : la première concerne les différences intrinsèques à chaque population ; différences qui peuvent elles-mêmes être liées à leur environnement de vie. Dans un article précédent publié par notre équipe, des analogies comme les caractéristiques sociodémographiques des enfants atteints de NS, le déclin cognitif, les troubles psychiatriques et des différences telles que le moment de l'apparition des crises convulsives chez les cas « HT plus », la fréquence des HT ont été décrits entre le petit échantillon de la RCA et les populations d'Afrique de l'Est [63]. Ces différences dans la symptomatologie clinique peuvent être un reflet des différences entre les populations comme le suggèrent les auteurs.

La deuxième raison pouvant être à l'origine des incohérences à propos de certains facteurs de risque réside dans la définition même du NS qui est souvent variable d'une étude à l'autre. Toutefois, depuis la première conférence de l'OMS, la plupart des études utilisent la classification qui y a été proposée.

La troisième raison, et à notre sens la plus importante, est méthodologique : il s'agit de la méthode de mesure de l'exposition et plus globalement des méthodes (procédures d'enquêtes) des différentes études faites sur le sujet. A titre d'exemple, parmi les études ayant exploré l'association entre le NS et la rougeole, celles qui se sont basées sur un antécédent (auto-déclaré) de la rougeole rapportent tantôt qu'il aurait un rôle protecteur, tantôt qu'il n'y a pas d'association entre rougeole et NS [8] et finalement que la rougeole serait un facteur de risque du NS [19] pourtant aucun matériel génétique du virus de la rougeole n'a été retrouvé par Polymerase Chain Reaction (PCR) dans le Liquide céphalo-rachidien (LCR) des cas comme des témoins [8,19]. Dans une revue systématique que nous avons menée récemment

sur le NS (données pas encore publiées), nous avons identifié les pays où des cas de NS ont été décrits (voir **Figure 27**). Ces pays se trouvent en Afrique Centrale et en Afrique de l'Est. Nous proposons de mener une étude multicentrique (en Afrique subsaharienne) voire multidisciplinaire dont l'objectif sera d'explorer certains facteurs associés au NS en standardisant à la fois le diagnostic de la maladie, les méthodes de mesure des différentes expositions et les procédures d'enquêtes.

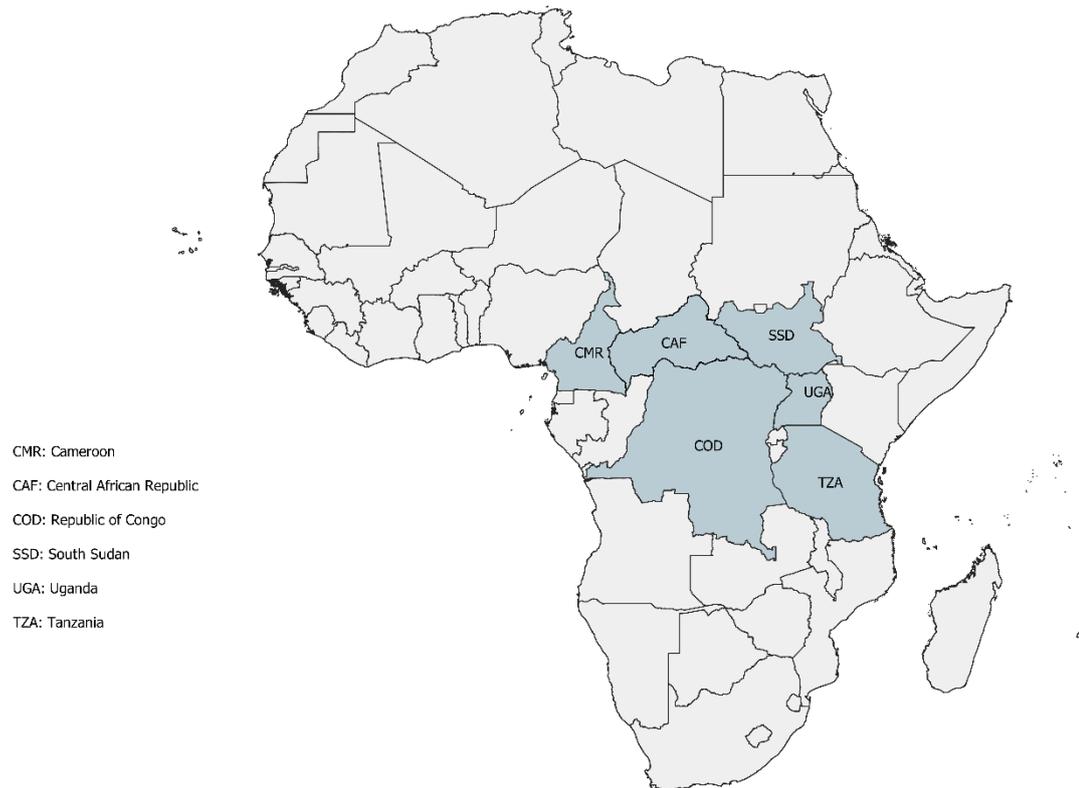


Figure 27 : Carte de l'Afrique présentant la RCA et ses pays limitrophes.

V.2.2. Objectifs

Objectif général

L'objectif général de cette étude est d'investiguer certains facteurs qui joueraient un rôle dans la survenue du NS en Afrique subsaharienne.

Objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques découlant de l'objectif général sont :

- Identifier des cas dans les zones nouvellement touchées et identifier de nouveaux foyers.
- Faire une description clinique et paraclinique détaillée de ces cas.

- Etudier les facteurs associés au NS dans les pays d’Afrique de l’Est et d’Afrique Centrale.

V.2.3. Méthodes

V.2.3.1. Type d’enquête

Deux types d’enquêtes seront utilisés en fonction des objectifs spécifiques. Dans les pays où il n’existe pas encore de registres de cas ou du moins une documentation systématisée et un suivi des cas, une enquête transversale populationnelle sera faite pour rechercher ces cas et établir une prévalence du NS dans ces zones. Ensuite ces cas et ceux déjà connus et identifiés dans les zones dans lesquelles il existe un suivi participeront à une enquête cas-témoins.

V.2.3.2. Lieu de l’étude

Cette étude se déroulera dans les pays présentés plus haut à savoir : la République Démocratique du Congo (RDC), le Cameroun, la République Centrafricaine (RCA) pour l’Afrique Centrale et la Tanzanie, l’Ouganda, le Soudan du Sud pour l’Afrique de l’Est. Nous rajouterons à titre exploratoire deux pays d’Afrique de l’Est dans cette liste à cause de leurs positions géographiques. Il s’agit du Burundi et du Rwanda. Comme pour les pays d’Afrique Centrale, il est possible qu’aucun cas n’ait été découvert dans ces deux pays d’Afrique de l’Est parce qu’aucune recherche n’y a été menée. Ils seront donc inclus dans la première phase et si des cas sont diagnostiqués, ils seront également inclus dans la seconde phase. La **Figure 28** présente donc l’ensemble des pays qui seront inclus dans cette étude. Le choix du lieu exact où se dérouleront les études dans chaque pays se fera en accord avec les experts en la matière desdits pays. Ainsi, en Afrique de l’Est où il existe des hôpitaux spécialisés dans la prise en charge du NS, le recrutement des cas (pour l’étude cas-témoins) se déroulera certainement dans un ou plusieurs de ces centres de suivi tandis qu’en Afrique centrale, les cas seront issus des enquêtes populationnelles.

Les zones précises où se dérouleront ces études sont listées ci-dessous. Quelques références d’études ayant été menées dans ces zones sont listées à titre d’exemple.

a) Pour l’Afrique de l’Est

- **En Tanzanie** : Clinique de l’Epilepsie de Mahengue [10].
- **En Ouganda** : Hôpital Mulago à Kampala [11]; Centre Hope for HumaNs (HfH) situé à Odek (Région de Gulu) [38] ; Hôpital général de Kitgum [92] ; Centre de traitement du NS à Pader [90] ;
- **Au Soudan du Sud** : service d’épilepsie d’Usratuna situé à Juba, au Sud-Soudan [30]

Notons qu'il s'agit d'inclure des patients suivis en ambulatoire dans ces centres et non les patients hospitalisés. Ces centres de suivi nous permettront donc surtout d'établir une liste de personnes souffrant de NS et d'avoir leurs contacts pour les recruter.

b) Pour l'Afrique Centrale

Dans les pays d'Afrique Centrale, nous nous sommes servis de notre revue systématique pour identifier des zones où des cas ont déjà été diagnostiqués. Nous avons choisi principalement les villages dans lesquels au moins deux études ont été menées.

- **En RDC** : Province du Bas-Uele (Nord de la RDC) notamment dans le territoire d'Aketi [34] et Province d'Ituri (Nord-Ouest de la RDC) notamment dans la zone de santé de Logo [17,85] ; Dans tous les cas, logo health zone ituri province
- **En RCA** : Notre équipe est la seule à avoir mené une étude sur le NS en RCA [63] et lors de cette enquête une zone d'alerte a été définie par les riverains. Il s'agit de la commune de Bimbo 5 située dans la préfecture de Ombella-M'Poko. C'est cette zone qui constituera notre lieu d'étude pour l'enquête multicentrique.
- **Au Cameroun** : Kelleng, Ngongol, Nyamongo, Bayomen, Bilomo [33,83].

c) Burundi et Rwanda

Pour le Burundi et le Rwanda, le choix des zones sera fonction des enquêtes préliminaires.

Dans tous les cas, dans les pays d'Afrique de l'Est, le Ministère de la Santé publique sera contacté pour s'assurer que nous avons bien la liste de tous les centres chargés du suivi des patients atteints de NS et dans les pays de l'Afrique Centrale, nous nous rapprocherons des équipes sur le terrain pour affiner les zones de l'enquête populationnelle au besoin.

V.2.3.3. Période de l'étude

Idéalement, l'étude devra se dérouler à une période pendant laquelle les routes sont praticables et pendant laquelle il est plus sûr de rencontrer les riverains. Cette période devra donc être en saison sèche (les villages avec routes non bitumées sont très difficiles d'accès pendant les pluies) et en dehors des vacances (c'est-à-dire avant les grandes migrations d'été). Ainsi, nous pensons que la saison de Mai à Juillet serait la plus convenable pour les enquêtes en population générale. Les enquêtes cas-témoins sont moins impactées par ces difficultés logistiques. Nous pensons établir toute l'étude multicentrique (la partie concernant la récolte des données) sur une période minimum de 9 mois allant de Février à Octobre selon le chronogramme du projet présenté au **Tableau 16**. Toutefois, la période d'enquête idéale sera discutée et choisie avec les autorités locales du village en fonction de leurs habitudes et des mouvements des populations.

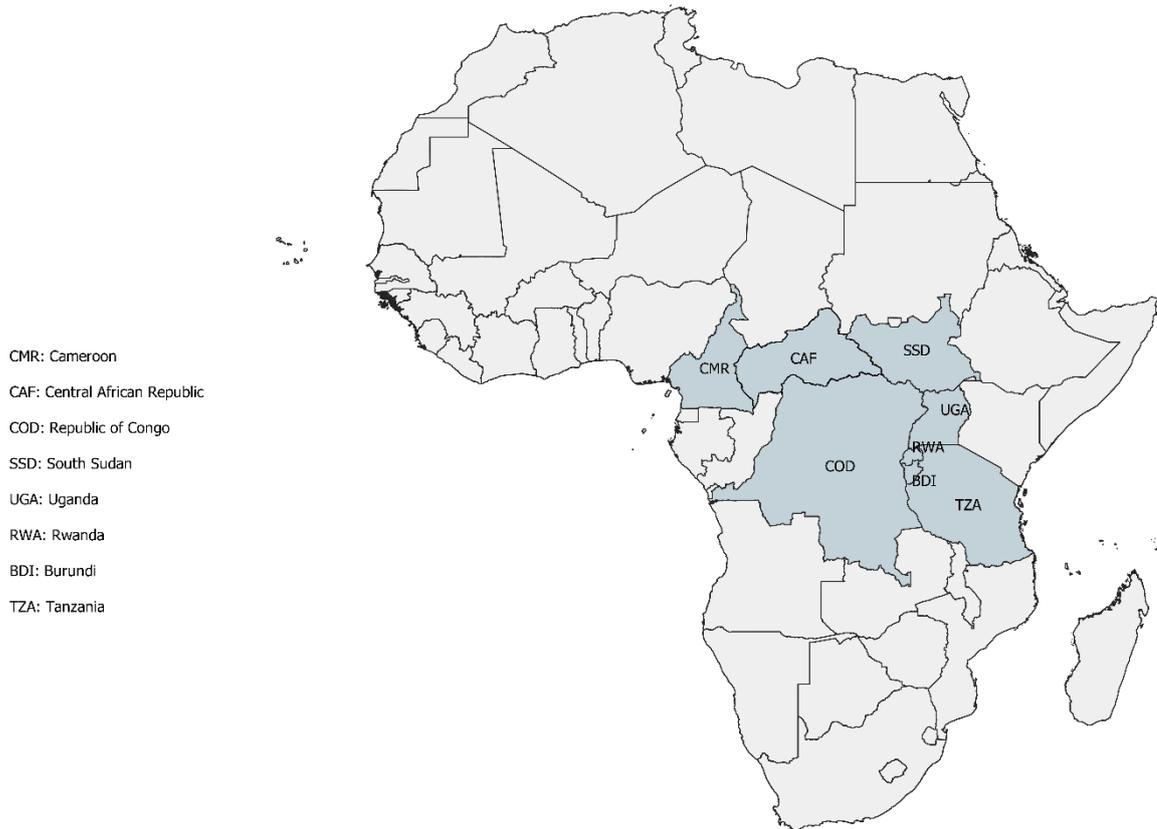


Figure 28 : Pays impliqués dans l'enquête multicentrique

V.2.3.4. Calcul de la taille d'échantillon

Il y a deux façons de mener la réflexion sur la taille d'échantillon. Nous pouvons calculer une taille d'échantillon à obtenir dans chaque pays de l'enquête multicentrique (nombre de sujets stratifié par pays) ou alors calculer une taille d'échantillon globale à avoir puis chaque pays contribuera à hauteur du nombre de sujets qu'il pourra fournir. Le choix que nous ferons dépendra des modalités pratiques. Dans les lignes suivantes nous proposerons plusieurs tailles d'échantillon avant de sélectionner celle qui sera retenue pour l'étude.

La **Tableau 17** présente les différentes tailles d'échantillons obtenues pour différents facteurs étudiés. L'idéal serait d'utiliser le facteur pour qui la plus faible taille d'effet a été obtenue. Il s'agit de la vitamine B6 (OR = 1,5 (0,1-22,8)) dans l'étude de Foltz *et al.* [8] en Ouganda. Il faudrait donc 894 personnes au total. C'est un chiffre qui semble surréaliste au vu de l'épidémiologie du NS mais aussi et surtout à cause des coûts que cela engendrerait.

Tableau 16 : Chronogramme des activités

Activités	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Processus Delphi	■	■	■	■	■																			
Prise de contact avec les différentes équipes				■	■	■	■																	
Validation et traduction du protocole					■	■	■	■																
Obtention des autorisations administratives							■	■	■															
Phases préparatoires, sélection et formation des enquêteurs									■	■	■													
1 ^{ère} phase : enquête au Burundi et au Rwanda										■	■													
2 ^{ème} phase : enquête de prévalence											■	■	■											
3 ^{ème} phase : enquêtes cas-témoins													■	■	■	■	■							
Constitution d'une base de données										■	■	■	■	■	■	■	■							
Acheminement du matériel biologique												■	■	■										
Analyses statistiques												■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Production des premières données scientifiques																■	■	■	■	■				
Organisation de symposiums																	■	■	■	■	■			
Participation à des congrès et colloques																	■	■	■	■	■	■	■	■
Rédaction d'articles																		■	■	■	■	■	■	■

Une autre option serait de ne considérer que les facteurs infectieux en assumant qu'on risque manquer de puissance pour l'association entre le NS et les autres facteurs. Dans ce cas on pourrait utiliser le paludisme (266 ou 302 personnes au total selon le ratio cas-témoins) ou le virus de la rougeole (24 personnes par groupe). Le problème avec le paludisme c'est qu'il est endémique et qu'il est possible de faire plusieurs infections. Il est donc difficile de s'y fier. De même l'OR obtenu pour le virus de la rougeole est issu d'une étude où l'exposition (antécédent de rougeole) était auto déclarée, ce qui limite sa fiabilité.

Il nous reste donc l'onchocercose. L'étude ayant fourni l'OR le plus petit était celle de Foltz *et al.* [8] et nous obtenons selon les paramètres fixés soit 74 personnes soit 221 personnes pour l'ensemble des deux groupes.

Notre proposition

Au vu des différents résultats obtenus, nous proposons ce qui suit :

- Si on considère une taille d'échantillon globale à répartir ensuite par pays (option non stratifiée), nous utiliserons les données de l'onchocercose soit 74 cas et 147 témoins pour un total de 221 cas et témoins pour toute l'étude multicentrique.
- Si on veut un échantillon par pays (option stratifiée), alors nous proposons d'utiliser les données de la vitamine B6 mais en prenant en compte l'étude avec l'OR significatif (OR = 7,2 (2,2-23,3)) [88] soit 15 cas de NS pour 29 témoins dans chaque pays.

Les arguments méthodologiques en faveur du choix d'utiliser l'onchocercose ou la vitamine B6 sont :

- Les tests utilisés pour la mesure des expositions sont des tests fiables et couramment utilisés. Il s'agit de la recherche d'anticorps (Ov16 IgG) pour l'onchocercose et du test ELISA pour la vitamine B6
- Les deux études dont sont issues les données utilisées sont, pour l'une [8] de bonne qualité selon nos deux échelles, et pour l'autre [88] de bonne qualité selon NOS et de qualité moyenne selon DCP.

Tableau 17 : Calcul de la taille d'échantillon selon le facteur considéré

Facteur [Ref]	Proportion attendue		OR _a [IC 95%]	Risque α	Puissance 1- β	Ratio cas : témoins	Nombre de sujets nécessaires		
	Cas	Témoins					Cas	Témoins	Total
Vitamine B6									
Foltz, 2013 [8]	73,2	64,3	1,5 (0,1-22,8)	0,05	80%	1 : 1	447	447	894
Obol, 2016 [88]	88,0	42,0	7,2 (2,2-23,3)	0,05	80%	1 : 1	20	20	40
						1 : 2	15	29	44
Virus de la rougeole									
Tumwine, 2012 [3]	15,4	58,0	0,13 (0,02-0,8)	0,05	80%	1 : 1	24	24	48
Paludisme									
Ogwang, 2021 [92]	72,7	55,5	2,2 (1,3-3,7)	0,05	80%	1 : 1	133	133	266
						1 : 2	101	201	302
Onchocercose									
Foltz, 2013 [8]	66,7	31,8	3,1 (1,1-9,1)	0,05	80%	1 : 1	37	37	74
				0,01	99%	1 : 2	74	147	221

V.2.3.5. Déroulement/organisation de l'enquête

Cette enquête se fera en trois phases selon le pays concerné.

- La première phase sera une enquête transversale populationnelle à visée exploratoire. Cette phase concernera les deux pays dans lesquels aucun cas n'a encore été déclaré à savoir le Burundi et le Rwanda. Il sera question dans ces pays d'identifier et de confirmer ou non l'existence des cas de HT. Autrement dit, il s'agira d'une phase pilote dans ces pays.
- La deuxième phase sera également une enquête transversale populationnelle dont le but sera d'établir la prévalence du NS dans les pays nouvellement touchés à savoir les pays d'Afrique Centrale : RDC, Cameroun et RCA.
- La troisième phase sera l'enquête cas-témoins pour l'étude des facteurs associés. Cette phase se déroulera dans les pays historiques d'Afrique de l'Est que sont le Soudan du Sud, l'Ouganda et la Tanzanie mais aussi au Burundi et au Rwanda (Si des cas y sont confirmés) et enfin dans les pays d'Afrique Centrale.

Pour mener à bien cette enquête, les différentes tâches seront réparties dans des groupes de travail appelés « Work Packages (WP) ». Chaque WP sera responsable d'une tâche précise et travaillera en collaboration avec les autres WP. Quatre WP seront mis sur pied comme suit :

- Le premier (**WP1**) intitulé « Recensement des cas » s'occupera de recenser tous les cas nécessaires à l'enquête cas-témoins dans tous les pays inclus dans l'étude.
- Le deuxième (**WP2**) intitulé « Etude cas-témoins » s'occupera de la recherche des témoins et de l'étude cas-témoins proprement dite.
- Le troisième (**WP3**) intitulé « Examens biologiques » sera en charge d'assurer le prélèvement, la conservation, le transport et l'analyse du matériel biologique.
- Le quatrième (**WP4**) intitulé « Echantillonnage et traitement des données » sera en charge de l'échantillonnage, de la création d'une base de données et de sa gestion, et de la réalisation des analyses statistiques.

Le rôle de chaque WP sera détaillé plus bas.

Étant donné que la première phase au Burundi et au Rwanda est une phase pilote, elle n'est pas concernée par l'organisation en WP. Elle se déroulera comme suit.

V.2.3.5.1. Première phase : l'enquête populationnelle à visée exploratoire

Une recherche rapide sur PubMed permet de constater que l'épilepsie est également présente dans ces deux pays. À titre d'exemple, une étude très récente a retrouvé une prévalence de 47,7‰ (IC 95% : 3,8-56,8) dans le Nord du Rwanda [138] alors que la prévalence nationale était estimée à 0,7% (IC 95% : 0,5-0,9) en 2008 [139]. Au Burundi, notre équipe a beaucoup travaillé sur l'épilepsie et ses travaux portaient sur des thématiques telles que l'exploration de son lien avec la toxocarose [140], avec la cysticercose [141] ou même encore l'évaluation économique de l'épilepsie [142]. Nous prévoyons de recenser les équipes locales ayant travaillé sur l'épilepsie dans ces pays et d'établir un contact avec elles. Il leur sera ensuite proposé un questionnaire pour évaluer leurs connaissances sur le NS et rechercher s'ils ont déjà eu à rencontrer des enfants présentant un HT.

- Si des HT ont déjà été notifiés chez certains enfants et, qu'il existe un dossier médical ou une façon de contacter les familles, une équipe locale accompagnée d'un membre de notre équipe descendra sur le terrain pour rencontrer ces familles, confirmer ou infirmer le diagnostic et proposer des groupes de discussion avec ces familles et certaines personnes ressources (points de relais santé dans la localité) du village.
- Si des HT n'ont pas encore été identifiés, la descente s'effectuera d'abord chez les autorités traditionnelles, toujours accompagnés de certaines personnes ressources pour discuter et rechercher la présence de HT chez certains habitants du village. Si des cas sont suspectés pendant ces discussions, la visite continuera dans les familles concernées.

Dans tous les cas, lorsque deux cas de NS au moins auront été diagnostiqués dans une zone, nous procéderons à une véritable enquête de prévalence dans ces pays. Ces enquêtes se dérouleront de la même manière que dans la deuxième phase.

V.2.3.5.2. Deuxième et troisième phases

Le NS étant une forme d'épilepsie, il nous semble important de le classer dans son contexte. L'un des objectifs de cette enquête multicentrique sera non seulement d'établir la prévalence du NS, mais aussi celle de l'épilepsie de façon plus générale. Ensuite une description des cas de NS sera faite.

V.2.3.5.2.1. Définition opérationnelle des termes

Les définitions suivantes sont celles qui seront utilisées au cours de cette enquête.

Épilepsie : La définition opérationnelle de 2014 de la Ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE) sera utilisée pour le diagnostic d'épilepsie : deux crises non provoquées ou plus avec au moins 24 heures séparant les deux événements [143].

Nodding syndrome : Lors de notre revue systématique (pas encore publiée), une définition a été proposée pour le diagnostic du NS et c'est elle qui sera utilisée pour le diagnostic des cas de NS au cours des trois phases de l'enquête. La définition opérationnelle d'un cas de NS sera donc : Apparition non isolée (au moins deux personnes dans une zone géographique restreinte comme un village) de HT entre 3 et 18 ans chez une personne précédemment normale. La fréquence de HT peut être variable de 1 à 20 HT/min mais a une meilleure valeur diagnostique si elle est supérieure à 5 HT/min. Les HT peuvent être accompagnés ou non d'autres troubles neurologiques, psychiatriques ou physiques. Les prodromes (notamment la diminution des capacités intellectuelles) peuvent être un symptôme majeur pour le diagnostic. Ce diagnostic doit être posé par un neurologue ou un médecin entraîné.

Déroulement de l'enquête populationnelle/ Organisation en groupe de travail

V.2.3.5.2.2. Work Package 1 (WP1) : Recensement des cas

Afin de s'assurer de l'exhaustivité de la recherche des sujets atteints de NS ou d'une autre forme d'épilepsie dans les villages investigués, une recherche des cas sera effectuée à 2 niveaux : une recherche active et une recherche passive des cas.

a) Recherche active

Elle sera entreprise au travers d'une approche porte-à-porte avec des équipes de dépistage comprenant chacune deux enquêteurs, dont un issu de la communauté et l'autre du staff sanitaire. C'est, du moins, l'idéal. La localisation des foyers dans les villages sera facilitée par un GPS inclus dans les tablettes qui seront remises aux enquêteurs. L'étude sera présentée à la famille et on procèdera ensuite au dépistage de toute la famille après accord du chef de famille ou de son représentant. Si personne n'est présent dans le foyer, l'équipe pourrait y repasser une fois le village totalement investigué.

Chaque foyer (et chaque individu dans le foyer) sera identifié par un code unique. Une fois les codes attribués, le questionnaire (**Annexe 4**) de dépistage de l'épilepsie et du NS comprenant au total 8 items sera administré aux membres du foyer.

L'item 1 du questionnaire en **Annexe 4** est spécifique au NS et recherche des HT chez un individu. Si le sujet répond "**oui**" à cette question, le NS sera suspecté chez lui.

Les sept autres questions concernent l'épilepsie de manière plus générale (items 2 à 8), et portent sur différents aspects pouvant évoquer une atteinte épileptique du sujet. Si le sujet répond "**oui**" à au moins une des questions posées, l'épilepsie est alors suspectée chez lui. Ce questionnaire de dépistage a déjà été utilisé dans une enquête antérieure [63].

En présence d'un ou plusieurs cas suspect(s) de NS ou d'épilepsie dans un foyer, ces derniers seront invités à se rendre dès le lendemain dans le centre de santé du village ou à l'hôpital où un examen clinique complet sera effectué pour confirmer ou infirmer la présence de la maladie.

b) Recherche passive

La recherche passive des cas d'épilepsie et de NS se fera au niveau du centre de santé de chaque village (ou dans un hôpital s'il n'est pas situé loin du village) où une autre équipe (constituée de la même manière que les précédentes) attendra sur place des personnes qui viendront en consultation spontanément. Les centres de santé drainent en effet la majeure partie des malades du village et de la zone alentour, et il s'agit donc d'un lieu essentiel pour la détection des nouveaux cas. De plus, nous savons par expérience qu'il est important lors d'une enquête populationnelle d'avoir toujours une base dans le village donnant ainsi une possibilité aux personnes non disponibles chez elles pendant les heures de l'enquête de se rendre dans le centre de santé si elles sont concernées par la problématique d'enquête. Les participants reçus directement dans ce centre de santé se verront attribuer un code temporaire jusqu'à ce qu'on puisse les relier à un foyer. Ils seront directement inclus et pris en charge sur place avec réalisation du questionnaire de dépistage décrit précédemment.

c) Confirmation du Nodding Syndrome et des autres formes d'épilepsie

Des équipes de confirmation, seront également présentes au niveau des centres de santé. Elles seront constituées chacune d'un neurologue (ou d'un médecin formé au diagnostic et à la prise en charge de l'épilepsie) et d'un enquêteur issu de la communauté. Leur rôle sera de confirmer ou d'exclure la présence d'épilepsie ou de NS chez l'ensemble des sujets suspectés lors de l'enquête de dépistage.

Les cas seront définis tels que présenté plus haut. La confirmation des cas suspects se fera par le neurologue à l'aide d'un questionnaire présenté en **Annexe 5**. Ce dernier permet le recueil de données concernant les caractéristiques socio-démographiques du patient, une description détaillée des crises, et le recensement des résultats d'un examen clinique global.

Si le neurologue retient le diagnostic de NS chez un patient, il lui sera proposé d'être gardé en observation au centre de santé une partie de la journée, afin que les deux équipes de confirmation du NS puissent avoir une chance de documenter la crise. Il lui sera ensuite proposé une inclusion dans l'étude cas-témoin. En cas de réponse favorable du sujet, ses données seront rentrées dans une base de données prévue à cet effet.

Pour l'ensemble des cas (autres formes d'épilepsie et NS), seront ensuite évalués :

- Le degré d'incapacité pour les activités quotidiennes via l'échelle modifiée de Rankin (mRS) présentée en **Annexe 6**,

- La stigmatisation perçue via l'échelle de Kilifi validée présentée en **Annexe 7**.

Ces données aideront à mesurer le fardeau social de l'épilepsie dans ces zones.

L' échelle de Rankin modifiée (mRS) est une échelle couramment utilisée pour mesurer le degré d'incapacité ou de dépendance dans les activités quotidiennes des personnes qui ont subi un accident vasculaire cérébral ou d'autres causes d' incapacité neurologique [144].

L'échelle de Kilifi a été validée au Kenya, et a montré une très bonne cohérence interne, ainsi qu'une excellente fidélité test-retest [145]. Cette échelle est composée de 15 questions, chacune notée sur une échelle de Likert allant de 0 à 2 (score maximum de 30). La notation se fait en fonction des réponses aux questions, comme suit : 0 pour « pas du tout », 1 pour « parfois » et 2 pour « toujours ». Les sujets présentant des scores ≥ 20 (c'est-à-dire le 66ème percentile de 30) seront considérés comme étant fortement stigmatisés. En plus des 15 questions standard, deux questions supplémentaires seront posées pour compléter l'évaluation de la stigmatisation : premièrement, si le sujet a été victime de harcèlement sexuel et deuxièmement, si le sujet a déjà été agressé physiquement. Les réponses à ces questions supplémentaires suivront également le format de score de Likert 0-2 [87]. Cependant, il faut noter que les performances de l'échelle de stigmatisation Kilifi validée sont possiblement dépendantes du contexte (croyances, sensibilisation de la population à ce sujet...), et ses résultats doivent donc être interprétés avec prudence lorsqu'elle est utilisée hors de sa zone initiale d'élaboration (Kenya) [87].

Examens morphologiques

Certains examens complémentaires seront utiles pour une meilleure description de la maladie. C'est pourquoi ils seront proposés à quelques patients.

Du fait des coûts et de l'importante logistique à mettre en œuvre, ces examens ne pourront être réalisés chez tous les cas participants. Le choix de ceux qui pourront en bénéficier se fera aléatoirement. Ils seront proposés à des cas de NS et à des participants avec une autre forme d'épilepsie pour pouvoir noter les différences et les similitudes paracliniques entre le NS et les autres formes d'épilepsie.

- **L'électroencéphalogramme (EEG)**

Cet examen sera proposé à certains cas choisis soit aléatoirement, soit par le neurologue s'il estime que ce sont des présentations cliniques particulières. L'EEG sera réalisé au centre de santé/hôpital où aura lieu l'enquête. L'examen sera réalisé par un infirmier spécialisé dans les EEG sous la supervision d'un neurologue. Seuls les neurologues impliqués dans l'enquête seront habilités à interpréter les EEG et à en tirer des conclusions. Chaque EEG fera l'objet

d'une double, voire une triple interprétation par des neurologues différents à l'insu du statut du patient.

➤ **L'imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Grâce à certaines études réalisées en Afrique de l'Est, on sait à présent que le NS pourrait avoir une certaine signature à l'IRM (comme l'atrophie cérébelleuse) et qu'associée à certains tracés EEG, l'IRM pourrait renforcer le diagnostic du NS [6]. Il permettrait également de mieux le décrire et c'est pourquoi il sera proposé à quelques cas de NS. Le choix se fera également aléatoirement et selon l'avis du neurologue. Cependant, dans certains pays comme la RCA, aucun centre de radiologie n'est équipé d'une IRM, il faudra donc se déplacer avec quelques cas choisis aléatoirement vers un pays voisin de la RCA. Nous sélectionnerons le pays qui sera le moins contraignant pour les patients et si possible le moins coûteux pour l'équipe de recherche. Les sujets sélectionnés seront accompagnés par au moins deux membres de l'équipe d'investigation à la fin des différentes enquêtes. Le transport, le gîte et le couvert seront pris en charge pour tous ceux qui se déplaceront (sujet enquêté et/ou équipe de santé).

Sélection des cas en Afrique de l'Est

Dans les pays d'Afrique Centrale, étant donné que le nombre de cas attendu n'est pas très important, l'enquête cas-témoins sera systématiquement proposée à tous les cas de NS. Dans les trois autres pays d'Afrique de l'Est, les cas seront tirés au sort parmi les cas suivis dans les centres de prise en charge de NS qui y existent. La définition utilisée pour le diagnostic des cas de NS au cours de cette enquête sera également appliquée à ces cas d'Afrique de l'Est avant leur inclusion dans l'enquête cas-témoins. Ce WP1 aura la charge de recenser les cas dans les différents centres de suivi, d'établir une liste de ces cas et de les contacter pour les inviter à participer à l'étude. Ils seront contactés dans l'ordre dans lequel ils ont été recensés et la recherche des cas s'arrêtera une fois le nombre de sujets atteints.

V.2.3.5.2.3. Work Package 2 (WP2) : Etude cas-témoins

Comme son nom l'indique, ce WP a pour rôle d'organiser la phase clinique de l'enquête cas-témoins.

Population d'étude

Les cas seront choisis parmi les cas répertoriés et leurs témoins seront choisis en population générale. Deux témoins seront choisis par cas. Nous recruterons environ 15 cas et 30 témoins dans chaque pays.

Sélections des témoins en population

Pour le choix des témoins, il s'agira de tout sujet tiré au sort parmi les individus n'ayant jamais été victimes de malaise avec perte de connaissance, ne présentant pas de signes évocateurs du Nodding syndrome et indemnes de toute autre forme d'épilepsie ou d'atteinte neurologique. Ces témoins devront être issus de foyers sans cas de Nodding syndrome et devront avoir une similarité avec les cas selon les critères d'appariement ci-dessous :

- Le sexe,
- L'âge +/- 2 ans,
- Le lieu de résidence.

En fonction des pays et des contextes, le témoin d'un cas donné sera choisi soit dans une école de la place, soit dans une maison voisine de la sienne.

Sélection des cas d'autres formes d'épilepsie

Des cas d'autres formes d'épilepsie seront également inclus dans l'étude. Ils seront eux aussi appariés aux cas de NS sur le sexe, l'âge et le lieu résidence. Ces cas seront choisis parmi les cas recensés par le WP1. Ils permettront d'étudier les facteurs de risque communs au NS et aux autres formes d'épilepsie. Un cas d'épilepsie sans HT sera choisi pour un cas de NS. Si on considère 15 cas de NS pour 30 témoins dans chaque pays par exemple (voir plus haut), il faudra alors 120 cas de NS, 240 témoins et 120 cas d'une autre forme d'épilepsie, soit un total de 480 participants pour toute l'étude.

Procédures de l'enquête

Cette phase de l'enquête sera constituée d'un examen clinique complet, de prélèvements de matériels biologiques d'examens morphologiques (IRM) et d'examens électro physiologiques (EEG).

L'examen clinique

Après avoir vérifié les critères d'éligibilité, les équipes en charge de réaliser l'enquête cas-témoins procéderont à l'examen clinique. Chaque équipe sera formée d'un neurologue (ou d'un médecin généraliste formé au diagnostic de l'épilepsie et du NS) assisté d'un riverain ou d'un membre du staff sanitaire capable de parler la langue locale. Cet examen débutera par un interrogatoire à la recherche des caractéristiques sociodémographiques, les antécédents familiaux de NS et d'épilepsie, et enfin les antécédents personnels médicaux (en particulier pour plusieurs affections graves), médicamenteux, chirurgicaux, vaccinaux ainsi que les complications survenues au cours de la grossesse. Les antécédents de consommation de certains aliments, notamment des graines telles que le sorgho, le maïs, les arachides et le haricot seront également recherchés. Les médecins et leurs assistants seront formés à

l'examen dermatologique à la recherche d'éléments précis pour le diagnostic clinique des filarioses et des séquelles liées aux crises convulsives.

À l'examen clinique proprement dit, il s'agira de mesurer et relever les paramètres vitaux (fréquence cardiaque, tension artérielle, pouls) et anthropométriques (poids, taille, périmètre brachial) afin d'évaluer l'état nutritionnel, de rechercher une fièvre au moment de l'examen puis de réaliser un examen dermatologique recherchant des nodules sous-cutanés par palpation des crêtes iliaques, des trochanters, des membres, de l'abdomen, du gril costal et du crâne, ainsi que d'autres lésions évocatrices d'une filariose.

À la fin de l'examen clinique, tous les participants seront invités à réaliser un examen ophtalmologique qui sera effectué par un ophtalmologue, qui évaluera d'abord l'acuité visuelle du sujet via l'échelle d'Armaignac [146]. La valeur de la pression intraoculaire sera ensuite évaluée, la présence ou l'absence de microfilaires d'*O. volvulus* et de lésions oculaires sera recherchée grâce à l'examen à la lampe à fente chez les sujets de 15 ans ou plus de manière systématique, et chez les sujets plus jeunes en cas d'anomalies de l'acuité visuelle. Après cet examen clinique approfondi, les participants seront soumis à des examens complémentaires biologiques et morphologiques.

V.2.3.5.2.4. Work Package 3 (WP3) : Examens biologiques

Ce WP intervient aussi dans l'enquête cas-témoins mais spécifiquement pour le bon déroulement des examens biologiques.

Ces examens seront effectués sur des échantillons biologiques prélevés sur les participants. Il s'agira d'échantillons de sang, d'urines et de LCR (uniquement chez les malades).

Facteurs nutritionnels et métaboliques

Des carences en vitamines Vit A, B6, B9 et B12 seront recherchées dans le sérum par la méthode immuno-enzymatique ELISA. Le dosage des ions sériques (K⁺, Na⁺, HCO₃⁻, Cl⁻) sera également effectué et le gap anionique sera calculé (différence qui existe entre la mesure des cations et celle des anions dans le sang et le plasma). L'ADN mitochondrial et l'ADN nucléaire seront prélevés et seront analysés dans des centres spécialisés à la recherche de possibles mutations à l'origine d'anomalies mitochondriales.

Les anticorps anti Léiomodine-1 et le facteur d'inhibition de la migration des macrophages (MIF) seront également recherchés dans le sérum des participants.

Les toxines α -zéaralénol, la toxine T-2, l'aflatoxine M1 et la toxine *A. bingensis* seront recherchées dans les urines des cas de NS et de leurs témoins.

Sur le plan génétique, l'association entre le NS et les empreintes immunogénétiques de liaison peptidique HLA récemment découverte dans une étude précédente sera recherchée dans tout notre échantillon. De plus, des analyses à visée exploratoire seront menées sur ces échantillons d'ADN à la recherche d'une mutation génétique chez les participants souffrant de NS, de similarités génétiques entre les cas de NS ou de différences génétiques entre les cas et les témoins.

Les facteurs infectieux

Diagnostic de l'onchocercose

Plusieurs méthodes diagnostiques de l'onchocercose ont été recensées dans la littérature, dont certaines se trouvent encore au stade expérimental. Deux de ces méthodes seront utilisées au cours de cette enquête. Une basée sur la détection des anticorps dirigés contre les antigènes de *Onchocerca volvulus* (le test rapide IgG4 Ov16 SD Biotin) et l'autre basée sur le diagnostic des microfilaries (analyse en microscopie optique des Biopsies Cutanées Exsangues (BCE)).

Les tests antigéniques seront proposés à tous les participants et c'est seulement lorsqu'un test antigénique sera positif qu'on proposera de faire une BCE. En effet, les tests antigéniques ne permettent pas de différencier une infection active d'une infection pré-patente ou d'une infection passée, ni de différencier les filarioses co-endémiques.

La recherche de microfilaries par examen d'une BCE à l'état frais au microscope est considérée comme l'examen de référence et permet un diagnostic qualitatif et quantitatif. La microscopie est cependant inefficace en cas d'infections précoces ou passées sans distinction possible entre les deux à cause de l'absence de microfilaries à ces stades.

Mansonella perstans et Loa loa : Des tests sérologiques pour la détection d'anticorps dirigés contre *M. perstans* et *Loa loa* seront effectués. Ces tests ne permettent pas de distinguer une infection ancienne d'une infection récente. La confirmation du diagnostic sera donc basée sur la détection, l'identification et la quantification des microfilaries circulants par microscopie du sang concentré [147]. Deux échantillons de sang seront collectés en journée et dans la nuit pour augmenter la probabilité de capturer les filaires dans le sang.

Wuchereria bancrofti : Le dépistage de l'antigène de *Wuchereriabancrofti* se fera par immunochromatographie sur carte, puis une recherche d'anticorps IgG4 se fera par le test SD BIOLINE LF IgG4 (Wb123)15 [148]. Les microfilaries de *Wuchereriabancrofti* seront ensuite recherchées et décomptées au microscope sur un frottis sanguin [149].

Trypanosoma brucei (responsable de la maladie du sommeil): le test d'agglutination sur carte pour la trypanosomiase (CATT) sera utilisé pour la détection d'anticorps dirigés contre

Trypanosoma brucei [150,151]. Une recherche microscopique du parasite dans le sang et le LCR sera ensuite effectuée [151].

Virus de la rougeole : Des tests sérologiques seront effectués pour la recherche d'anticorps IgG dirigés contre le virus de la rougeole dans le sérum et dans le LCR quand cela sera possible. En fonction de la clinique et des résultats de ce test sérologique, une PCR des différents échantillons biologiques pourra être réalisée pour la recherche d'une infection active.

Les hépatites virales : Pour l'hépatite B, une recherche d'anticorps anti-HBc, d'antigène HBs et d'anticorps anti HBs sera effectuée. Pour l'hépatite C, il s'agira de rechercher les anticorps contre l'hépatite C dans le sérum. Une recherche des anticorps IgG et IgM dirigés contre l'hépatite E sera également effectuée. Les transaminases (ASAT, ALAT, Gamma GT), la bilirubine totale, les phosphatases alcalines seront également dosées dans le sérum pour évaluer la fonction hépatique.

Le plasmodium : Un frottis sanguin et une goutte épaisse seront réalisés pour rechercher une infection au plasmodium.

Les tests rapides, les gouttes épaisses et les frottis sanguins seront effectués dans un laboratoire agréé (si possible au Centre Pasteur) dans chaque pays par des techniciens chevronnés et interprétés par des médecins biologistes en aveugle du statut de cas ou témoins. Une partie des prélèvements biologiques sera envoyée dans des laboratoires CDC spécialisés dans la réalisation des tests sérologiques. Ces laboratoires font partie de ceux qui avaient déjà été identifiés dans la revue de la littérature comme ayant travaillé sur le sujet. Les recherches de mutations génétiques se feront aussi dans des centres agréés.

V.2.3.5.2.5. Work Package 4 (WP4) : Échantillonnage et traitement des données

Ce WP sera composé comme suit :

- Deux concepteurs de base
- Deux data manager
- Un statisticien
- Un épidémiologiste

Les concepteurs de bases de données seront chargés de l'élaboration d'un cahier électronique répertoriant l'ensemble des données récoltées par les autres WP et de la surveillance de son bon fonctionnement, mais aussi de l'élaboration des différents questionnaires sous format électronique, de la synchronisation de leurs données et du bon fonctionnement du logiciel KOBOLLECT.

Les data managers seront en charge de la surveillance et de la cohérence des différentes informations récoltées sur le terrain, avec notification à l'enquêteur concerné en cas de données manquantes ou incohérentes, mais aussi de leur traitement.

Le statisticien sera quant à lui chargé de l'échantillonnage, de la sélection des villages et des participants des différentes enquêtes quand cela est nécessaire, de la réalisation de l'analyse statistique et de la gestion des données manquantes. Il interviendra donc au début de l'enquête mais surtout à la fin de l'enquête une fois que toutes les données seront collectées. Il sera en charge des différentes analyses pour les publications scientifiques.

L'épidémiologiste sera le porteur du projet. C'est lui qui le conçoit, le suit et propose la méthode adéquate pour répondre aux objectifs de l'étude en limitant au mieux les biais. C'est aussi lui qui sur le terrain sera à même de modifier cette méthode pour l'adapter à la situation réelle. Il aura enfin la charge d'écrire et de coordonner les publications scientifiques autour de cette investigation.

Ce WP a donc pour rôle

- L'informatisation et protection des données personnelles
- Les différents tirages au sort et sélection des patients par enquête
- La conception et le traitement des bases de données tout au long de l'enquête
- L'analyse statistique
- La production scientifique

Toutes les analyses seront réalisées à l'aide du logiciel R (version 4.0.3) et R Studio (version 2022.07.1+554).

V.2.3.6. Considérations éthiques

V.2.3.6.1. Autorisations et consentements

Les autorisations administratives nécessaires à la réalisation de cette étude seront obtenues auprès du Ministère de la Santé Publique de chaque pays. Des clairances éthiques seront demandées aux universités compétentes dans chaque pays. L'enquête ne débutera qu'après l'obtention de tous ces documents.

D'autre part, les autorités traditionnelles, civiles et religieuses, seront sollicitées afin d'obtenir leur autorisation, mais aussi leur aide, qui sera précieuse pour la bonne réalisation de l'étude.

Lors de l'enquête sur le terrain, une note d'information traduite en langue locale sera lue à l'ensemble des participants, et leur consentement oral sera d'abord recueilli. Pour les enfants de moins de 21 ans (âge de la majorité dans la plupart des pays), le consentement oral des

parents et l'assentiment de l'enfant seront nécessaires. Ce premier consentement/assentiment atteste que le sujet accepte de participer à l'ensemble des investigations menées. Puis, à chaque étape de l'enquête, un formulaire de consentement écrit sera signé (par le sujet lui-même ou par son représentant) avant la réalisation d'une étape de l'enquête, aucune d'entre elles n'étant obligatoire. Le traitement et le suivi médical ne seront pas entamés par un quelconque refus de participation.

Un protocole de stérilisation du matériel sera mis au point, afin de diminuer les risques de transmission du VIH, des virus des hépatites B et C et autres agents infectieux diffusant par voie hématogène, lorsque le matériel est potentiellement en contact avec le sang des sujets.

V.2.3.6.2. Informatisation et Protection des données personnelles

Afin de garantir une meilleure collecte, pérennité et sécurité des données, celles-ci seront collectées grâce à l'outil KOBOLLECT qui est un logiciel de saisie des données en online et offline qui sera installé sur les tablettes prévues pour les enquêteurs. Cet outil de collecte permettra en outre d'envoyer systématiquement les questionnaires remplis vers un serveur à distance lorsqu'il est connecté à internet, ce qui sécurise davantage les données. Le serveur en question est une propriété de l'Université de Limoges qui en assure la sécurité (cryptage des données et connexion sécurisée) et qui répond aux normes françaises en vigueur de confidentialité des données médicales.

Concernant la protection des données personnelles, il y aura un accès limité aux données et seuls l'investigateur principal et ses assistants y auront accès. La connaissance de ces données sera soumise au respect de la confidentialité dans le cadre du secret professionnel auprès de qui les droits d'accès, de rectification et d'opposition seront applicables.

Aucune donnée nominative, directement ou indirectement, ne sera transmise à quiconque. Seules des données codées et résumées seront communiquées dans le cadre de l'analyse statistique. Les documents seront stockés dans un lieu sécurisé à accès restreint. L'ordinateur utilisé pour entrer et stocker des données aura un mot de passe sécurisé.

V.2.3.6.3. Prise en charge des malades

Plusieurs ONG œuvrent pour la santé des populations dans certains pays à l'instar de l'ONG Fracarita en RCA. Nous pensons prendre contact avec ce type d'institutions afin de leur proposer d'être partenaires de notre équipe pour cette étude et de combiner leurs efforts avec les nôtres pour être plus efficaces. Un budget devra alors être alloué au traitement médicamenteux des malades de sorte que tous les malades reçoivent un traitement sur au moins un mois. Ensuite, un counseling sera fait aux patients pour leur expliquer l'intérêt d'un suivi le plus régulier possible à l'hôpital de Bangui et la prise mensuelle de médicaments très

souvent proposée de manière gratuite par ces ONG. Enfin nous aborderons la question de la formation du personnel déployé sur le terrain par les ONG pour les inciter à les former. Des séminaires de formation continue de ces agents de terrain peuvent être mis en place pendant la durée de l'enquête et être assurés par les neurologues exerçant sur place.

V.3. La validation du protocole : la méthode « Delphi »

Vu le challenge à relever quant à l'étude des facteurs associés et l'étiologie du NS, il est important que le protocole étiologique que nous avons proposé soit le meilleur design d'étude possible à réaliser. Pour parfaire ce protocole, nous pensons le faire valider par les experts en la matière à travers un processus de validation appelé « méthode Delphi ». Le choix des experts (qui fait partie du processus Delphi) permettra de créer un consortium autour de cette réflexion.

V.3.1. Principe de la méthode Delphi

Les origines de la méthode Delphi remontent aux années 1950 à la suite d'une série d'études menées par Dalkey et Helmer de la RAND Corporation [152]. Cette méthode a pour but de rassembler les avis d'un groupe d'experts sur un sujet précis, souvent à caractère prospectif important afin d'obtenir le consensus d'opinion le plus fiable en les soumettant à une vague successive de questionnaires approfondis entrecoupés d'un retour d'opinion contrôlé. Le terme « experts » ici fait référence à toute personne ayant une bonne connaissance sur le sujet et ayant une légitimité suffisante pour exprimer un avis représentatif du panel d'experts qu'ils pourraient représenter et auquel ils appartiennent. Le choix de ces experts est donc une étape importante pour la méthode Delphi.

Les experts sont les personnes ressources qui sont consultées, c'est-à-dire qui participent à l'enquête. Ainsi, leur choix doit prendre en compte :

- Leur connaissance sur le sujet traité,
- Leur légitimité par rapport au groupe d'acteurs qu'ils pourraient représenter,
- Leur disponibilité dans le processus Delphi,
- Leur indépendance par rapport à des pressions politiques, commerciales ou autres.

Il n'existe pas un nombre prédéfini d'experts à contacter lors de la conception de la méthode Delphi. Tout dépend de l'ampleur du problème traité et de la répartition. Plus que le nombre donc, ce qui importe vraiment ici c'est surtout la qualité de ces experts et leur légitimité dans le domaine. La méthode Delphi ne repose donc pas sur la sélection d'un échantillon représentatif de la population (d'experts) ce qui demeure l'une de ses principales critiques et limites. Au mieux, la représentativité repose sur l'expertise des participants.

V.3.2. Les étapes de la méthode Delphi

Conventionnellement, la méthode Delphi comporte 4 étapes

Le **choix de l'objet** : Il s'agit ici de définir avec précision le problème ou les questions à examiner par le panel d'experts. La définition de la problématique doit être claire et concise car c'est elle qui permettra d'établir un questionnaire adéquat et orienté pouvant répondre à la question. Le choix de l'objet est donc la première étape du processus et doit être mûri.

La deuxième étape consiste à **choisir les experts**. Il convient tout d'abord d'établir des critères de sélection d'experts, puis de dresser une liste des experts répondant à ces critères. Un numéro d'anonymat devra être attribué à chaque nom de cette liste pour assurer l'anonymat lors de l'envoi des questionnaires. Les experts sont ensuite contactés soit par email soit par téléphone pour leur proposer l'étude. Idéalement, il faudra avoir fait une liste dont le nombre est supérieur au nombre final qu'on voudrait avoir pour anticiper les refus.

La troisième étape (qui peut se faire concomitamment avec la deuxième) consiste en **l'élaboration des questionnaires**. L'élaboration du questionnaire doit être rigoureuse, les questions devant être précises et concises ; elles peuvent être fermées ou ouvertes et peuvent même prendre la forme d'une échelle.

Le début de la quatrième étape consiste en **l'administration des questionnaires aux experts**. Ils peuvent être envoyés par courrier physique ou électronique mais dans tous les cas doivent être envoyés individuellement à chaque expert pour éviter l'influence des uns sur les autres liée à un effet de groupe. C'est ce questionnaire qui servira tout au long du processus, il sera modifié, enrichi en fonction des réponses et commentaires des experts à chaque tour. Lorsque les experts ont répondu au premier tour, leurs résultats sont analysés et ce qui en ressort permet de modifier le questionnaire et de le leur renvoyer pour un second tour accompagné des réponses et commentaires groupées et anonymisées. Les experts doivent de nouveau répondre aux questions en tenant compte des réponses du précédent tour. Ils doivent en particulier dire s'ils maintiennent leur opinion, commenter les opinions déviantes de l'opinion du groupe, répondre aux questions le cas échéant. Les résultats du deuxième tour sont également analysés et synthétisés, l'opinion du groupe est de nouveau mise en exergue. Les experts doivent à nouveau fournir leurs réponses en fonction de cette opinion de groupe et ceux dont la réponse reste trop déviante des réponses médianes doivent les justifier. La procédure peut prendre fin à ce niveau ou on pourrait être obligé d'arriver à un quatrième tour si le niveau de consensus n'est pas jugé assez satisfaisant. Dans tous les cas, un rapport d'analyse synthétique doit être fourni à la fin du Delphi. Ce rapport doit reprendre les opinions consensuelles dégagées au sein du groupe d'experts avec les explications et

commentaires autour de ces opinions ; il doit également contenir la composition du groupe d'experts et éventuellement le questionnaire qui leur a été soumis.

V.3.3. Déroulement de notre enquête Delphi

Nous respecterons les étapes énoncées plus haut. Le choix de l'objet a déjà été fait ; il s'agit de trouver le meilleur design pour mener une enquête étiologique sur le NS et de proposer un protocole adapté à ce design. La liste des experts est en cours de réalisation. Seront considérés comme experts les auteurs remplissant les conditions de publication dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture suivantes :

- Avoir au moins cinq publications sur le NS en premier, deuxième ou dernier auteur
- Avoir au moins deux publications en premier auteur
- Avoir participé au moins à deux publications originales sur le NS dont l'une en tant que premier ou dernier auteur

Nous essayerons d'avoir un représentant dans chaque équipe ayant travaillé sur le sujet.

Nous présenterons dans les lignes qui suivent le questionnaire qui a commencé à être élaboré. Ledit questionnaire sera en fait les différentes parties de notre protocole mises sous forme de questions. Le protocole sera joint au questionnaire (**Tableau 18**) afin que les participants puissent s'en approprier.

Tableau 18 : Questionnaire de l'enquête Delphi pour la validation du protocole de l'étude étiologique sur le Nodding syndrome.

Item	Questions	Réponses ouvertes
1. Justification	1.1 Pensez-vous qu'il soit utile de mener une étude étiologique multicentrique sur le NS ?	
	1.2 Pourquoi ?	
2. Type d'étude	2.1 L'étude Cas-témoins nous semble être le meilleur design pour cet objectif. Pensez-vous qu'on puisse mettre sur pied un autre type d'étude ?	
	2.2 Argumentez votre réponse.	
3. Lieu de l'étude	3.1 Pensez-vous que les lieux proposés dans le protocole pour mener cette enquête soit adéquats ?	

Item	Questions	Réponses ouvertes
	3.2 Argumentez votre réponse.	
4. Période de l'étude	4.1 Que pensez-vous du choix de mener toutes les études à la même période et de la période choisie ?	
	4.2 Avez-vous une autre proposition ?	
5. Taille d'échantillon	5.1 Plusieurs tailles d'échantillons ont été proposées, que pensez-vous de la réflexion menée pour le calcul de ces différentes tailles ?	
	5.2 Que pensez-vous du choix qui a finalement été retenu ?	
6. Définition du Nodding syndrome	6.1 Concernant la définition du NS : nous pensons utiliser une définition que nous avons récemment proposée (voir annexe) et l'appliquer à tous les cas. Qu'en pensez-vous ?	
	6.2 Quelles en sont les avantages et les inconvénients ?	
	6.3 Si vous pensez qu'elle doit être modifiée, quelles modifications apporteriez-vous ?	
	6.4 Devrions-nous systématiquement utiliser un EEG pour poser le diagnostic de NS ?	
7. Facteurs associés	7.1 Une liste de facteurs à étudier a été proposée dans le protocole. Qu'en pensez-vous ?	
	7.2 Si vous avez des facteurs à ajouter ou à enlever, proposez-les en argumentant.	
	7.3 Que pensez-vous des méthodes de méthodes de mesure de ces facteurs ?	
8. Tests biologiques	8.1 Pensez-vous que les analyses des différents examens biologiques devraient être centralisées à un seul endroit ?	
	8.2 Si oui quel laboratoire proposez-vous ?	

Item	Questions	Réponses ouvertes
9. Appel à projets (AAP)	9.1 Pensez-vous que le type d'AAP proposé corresponde aux ambitions de cette étude ?	
	9.2 Avez-vous d'autres propositions ?	

Au premier tour, nous ferons une synthèse des réponses et enrichirons le questionnaire d'autres aspects en fonction des réponses des experts. À un moment de l'enquête, notre protocole (enrichi des phases précédentes) leur sera présenté pour validation.

V.4. Les Appels à projet (AAP)

Certains AAP spécifiques seront visés pour lever les financements nécessaires à cette étude. Nous présentons ci-dessous deux exemples d'AAP qui sont représentatifs du type d'AAP auxquels nous postulerons.

V.4.1. Fondation Bill & Melinda Gates :

C'est une organisation à but non lucratif dont l'objectif est de lutter contre la pauvreté, la maladie et les inégalités dans le monde.

Parmi ses programmes stratégiques, en ce qui concerne la santé, la fondation consacre une partie de ses financements aux NTD (Neglected Tropical Diseases) ; l'objectif étant de : « réduire le poids des NTD sur les populations les plus pauvres au monde à travers un contrôle ciblé et effectif, des efforts d'élimination et d'éradication ». Dix NTD en particulier sont visées parmi les 17 retenues dans la Déclaration de Londres sur les maladies tropicales négligées de 2012 ; on y trouve par exemple entre autres l'onchocercose.

L'intérêt de la fondation pour les NTD est liée au fait qu'elle affecte plus d'un milliard de personnes pauvres dans les PVD (pays en voie de développement). Les pays riches étant épargnés, ces maladies suscitent moins l'intérêt des bailleurs de fonds classiques, alors même que le poids de la santé publique est trop lourd pour les Etats des pays pauvres. Le NS n'est certes pas classé dans la liste des 17 maladies tropicales négligées prioritaires mais apparait sur le site web de l'OMS comme l'une des sept " autres affections négligées ". Elle pourrait donc à notre sens susciter l'intérêt de la Fondation Bill & Melinda Gates puisqu'elle ne concerne que les PVD et dans ceux-ci touche préférence les personnes les plus défavorisées.

V.4.2. European Research Council (ERC)

L'ERC, a été créé en 2007 par l'Union Européenne (UE) et est le premier organisme européen de financement de la recherche. Sa mission est « d'encourager la recherche de la plus haute

qualité en Europe par le biais d'un financement compétitif et de soutenir la recherche de pointe menée par les chercheurs dans tous les domaines, sur la base de l'excellence scientifique ».

L'ERC n'a pas un champ prédéfini de recherche. Les demandes peuvent porter sur n'importe quel domaine de la recherche. La recherche doit être menée dans un organisme de recherche public ou privé dans un état membre de l'UE ou dans un pays associé. Les frais octroyés par l'ERC peuvent être importants. En effet, les subventions avancées peuvent être accordées jusqu'à 2,5 millions d'euros.

Etant donné le devis estimatif de notre projet sur le NS, les AAP de l'envergure de l'ERC répondraient bien à nos besoins. L'investigateur principal (celui qui soumet et pilote le projet) doit être un chercheur actif ayant à son actif d'importantes réalisations en matière de recherche au cours des dix dernières années ce qui est le cas du Pr Pierre-Marie Preux. De plus, nous pensons que la collaboration internationale qui sera mise sur pied avec d'autres éminents chercheurs sera un plus à notre candidature.

V.5. Budget prévisionnel

Une estimation du devis pour cette étude a été réalisée et est présentée en **Annexe 8**. Le budget prévisionnel s'élève à 1 022 516 €. Nous apportons quelques précisions sur ce budget :

- Ce budget n'est qu'une estimation brute basée d'une part sur nos recherches sur le net et d'autre part sur notre expérience de terrain. Toutefois, après validation du protocole final par le processus Delphi, il sera revu avec les autorités sanitaires de chaque pays pour une mise à jour correspondante au pays. Nous parlons notamment du coût effectif de prise en charge d'un malade atteint de NS et/ou d'épilepsie.
- Ce budget ne concerne pas que la recherche de l'étiologie du NS. En effet, pour pouvoir trouver l'étiologie, il faut identifier les cas et les témoins dans la population, d'où les enquêtes de prévalence. Par ailleurs, il faut prendre en charge les malades et nous nous proposons d'établir une prise en charge et un suivi de tous les malades inclus dans l'étude pendant un an. Ce suivi prendra essentiellement en compte le traitement médicamenteux (anticonvulsivants et éventuellement suppléments nutritionnels) pour chaque patient et les consultations de suivi chez les médecins. Comme dit précédemment, le coût sera évalué pour chaque patient sur une année.
- Ce budget prend en compte des examens ultra spécifiques qui ne rentreront pas forcément dans la prise en charge de routine du patient mais qui sont uniquement à but de recherche étiologique sur le NS (à l'instar des tests ADN).

En plus du volet étiologique, cette recherche nous permettra donc :

- De mesurer l'ampleur du NS dans les pays nouvellement touchés

- De proposer une stratégie de recherche des cas
- D'évaluer les besoins individuels des patients sur un an
- D'améliorer (ou restreindre) le champ des examens utiles pour le diagnostic du NS.

Tout ceci contribuera à proposer un programme de prise en charge du NS dans les pays concernés. En effet, l'évaluation exacte du coût du diagnostic, de la recherche étiologique et du traitement médicamenteux et nutritionnel de chaque patient ainsi que la prévalence de la maladie elle-même peuvent orienter les ministères sur le coût de l'éradication de la pathologie. Certains pays pourront imaginer une gratuité totale de la prise en charge si le coût n'est pas exorbitant et si la prévalence de la maladie est faible.

Chapitre VI. Discussion générale

Nous travaux nous ont permis de confirmer une extension du NS en Afrique Centrale ; d'une part à travers une enquête de terrain réalisée en RCA et d'autre part à travers une revue systématique de la littérature. Celle-ci a également permis de relever les limites de la communauté scientifique vis-à-vis de cette maladie, notamment en ce qui concerne son diagnostic et son étiologie. Enfin, la revue systématique associée à notre expérience sur le terrain en RCA a permis de proposer un protocole d'étude étiologique du NS dans le but de lever l'équivoque au sujet de certains facteurs de risque.

VI.1. Historique et particularités de la thèse

Le chronogramme des travaux réalisés au cours de cette thèse était quelque peu différent de ce qui est habituellement rencontré dans les thèses d'épidémiologie. En effet, il est de coutume de réaliser une revue systématique de la littérature avant de s'attaquer à la réalisation d'études originales. Nous avons eu l'opportunité, à l'entame de ces travaux de recherche, de commencer par l'enquête de terrain en RCA dès les premiers mois. Toutefois, une revue de la littérature (certes non systématique) a évidemment été faite non pas dans le but de publier un article mais d'améliorer nos connaissances sur le sujet et de recenser ce qui a été fait en termes de méthodes d'enquête sur le sujet. Il nous semble nécessaire de présenter et justifier dans cette discussion générale de la thèse l'intérêt d'avoir mené une enquête de terrain avant la revue systématique et surtout comment cette enquête a contribué à l'élaboration du questionnement de la revue systématique.

L'enquête de terrain en RCA était une enquête pilote de laquelle plusieurs enseignements ont été tirés :

- Nous avons acquis un savoir-faire dans la recherche et le dépistage de cas de NS en population générale. En effet, une recherche méthodique et rigoureuse à plusieurs étages nous a permis de retrouver quelques cas de NS. Des questionnaires sous forme de CRF ont aidé à poser un diagnostic méthodique et à établir une histoire de la maladie plus ou moins complète pour chaque cas.
- Nous avons été confrontés à la difficulté de poser le diagnostic du NS. En effet, le manque de définition précise de la maladie rend son diagnostic difficile. Après discussion entre plusieurs neurologues, il a été décidé que certains cas de NS n'en étaient peut-être pas. Cette difficulté a permis de susciter en nous la question de « qui pose le diagnostic » et « comment celui-ci est-il posé » ? Ces questions ont ensuite été explorées dans la revue systématique.
- Nous avons été confrontés aux problèmes de la disponibilité des antiépileptiques ; ce qui nous a amenés à nous questionner sur leur place réelle dans la prise en charge du

NS et ensuite, d'aller investiguer sur ce qui est fait ailleurs en matière de stratégies de prise en charge à travers la revue systématique.

- L'enquête de la RCA ayant été publiée relativement tôt, elle nous a permis d'inscrire officiellement la RCA dans la liste des pays d'Afrique Centrale touchés par le NS et confirmer en quelque sorte l'extension de la maladie à l'Afrique Centrale grâce à la revue systématique.

Tous ces enseignements ont incontestablement impacté l'orientation de notre revue systématique. En plus de tous les aspects sus-cités qui ont été étudiés dans la revue systématique, elle a en outre permis de faire le point sur les facteurs associés au NS, de présenter l'état de l'art sur ce sujet, les lacunes à combler et ainsi de ressortir la nécessité de proposer un design d'étude étiologique plus solide sur le plan méthodologique afin d'apporter quelques éléments de réponse à des questions qui restent encore en suspens.

Même s'il est différent des chronogrammes souvent rencontrés dans le domaine des thèses en épidémiologie, nous pensons que notre chronogramme est bien justifié et qu'il est adéquat à la particularité de ce sujet. Il y a effectivement une continuité chronologique cohérente entre les différentes articulations de ce travail.

Une autre particularité de cette thèse en épidémiologie est le nombre de cas recensés lors de l'enquête de terrain. Il est bien vrai qu'il s'agissait d'une enquête de terrain et que nous n'avions aucune idée du nombre de cas qu'il serait possible de recenser dans la zone choisie. Ce nombre de cas limité, ainsi que notre expérience professionnelle en tant que médecin ont implicitement suscité cette présentation particulière pour laquelle nous avons opté, à savoir la série de cas. Cette présentation utilisée pour les cas publiés et non publiés permet d'avoir une vue d'ensemble de l'historique et de la présentation clinique de chaque cas. Elle est davantage intéressante pour les cliniciens que pour les épidémiologistes purs et leur permet de voir un cas avec toutes ses particularités. À notre humble connaissance, il existe peu d'articles séries de cas qui décrivent les cas avec autant de précision et ceci s'est fait grâce aux CRF qui ont été conçus à l'occasion de l'étude, et qui pourraient être réutilisés pour des études ultérieures. Il a été dit plus haut dans la thèse qu'on devrait inclure dans les cours de médecine générale – spécialité neurologie – dispensés dans les pays d'ASS - des enseignements sur le NS pour informer les médecins de l'existence de cette pathologie et les former à son diagnostic. Ces fiches cliniques peuvent être des supports de cours pour ces futurs médecins, permettant ainsi de bien ressortir la complexité de cette maladie.

Nous ne pouvons pas terminer cette partie de notre discussion sans parler du contexte mondial particulier dans lequel s'est déroulée cette thèse, à savoir la pandémie de la COVID. En effet, cette thèse a « officiellement » débuté le 1^{er} Octobre 2019 et le 19 Novembre nous nous

envolions pour la RCA. Nous sommes revenu en France le 30 Janvier 2020, les frontières françaises ont été fermées et le confinement général a été annoncé le 16 Mars de la même année. Ça a donc été une véritable chance d'avoir commencé la thèse par l'enquête de terrain ; autrement elle n'aurait peut-être pas pu se faire ou du moins nous aurions accusé un important retard dans la réalisation de nos travaux. La crise Covid n'a donc pas eu un impact direct sur nos travaux de thèse si ce n'est le ralentissement d'activité (vécu par tout le monde) et le temps d'adaptation à un nouveau mode de vie.

VI.2. L'épidémiologie et le diagnostic du NS

Nous avons pu au cours de nos travaux présenter la répartition géographique du NS et son épidémiologie. Le facteur le plus marquant de cette répartition est probablement sa limitation à l'ASS. La raison pour laquelle cette maladie est limitée à l'ASS demeure inconnue et cette méconnaissance est très probablement due aux lacunes quant à l'étiologie du NS.

Toutefois, nous avons pu démontrer l'extension du NS à l'Afrique Centrale et confirmer de nouveaux cas en RCA avec une méthode rigoureuse. La vraie question qui demeure en Afrique Centrale reste l'évaluation du fardeau réel du NS dans cette zone. Cette évaluation se fera par le biais de certains indicateurs en épidémiologie tels que la prévalence que nous rechercherons dans l'étude multicentrique. En mesurant l'ampleur du NS dans les pays d'Afrique Centrale, cet indicateur nous permettra de justifier ou non la mise en place de programmes régionaux de lutte contre le NS dans ces pays comme il a été fait en Afrique de l'Est. En effet, le NS pourra être considéré comme problème de santé publique menant à des actions de l'Etat si le nombre de cas est important et/ou si la maladie a des présentations cliniques graves dans ces zones. Le coût de la prise en charge totale de ces cas peut aussi être un argument en faveur de cette considération.

Nos travaux de recherche nous ont également amenés à nous questionner sur l'absence de cas de NS dans certaines zones géographiques à proximité des zones où se sont développés les cas de NS. Ces zones partagent pourtant des similitudes avec celles où sont apparues les cas de NS ; c'est le cas du Burundi qui a des zones hyper-endémiques à l'onchocercose et dans lesquelles des cas de Nakalanga syndrome (trouble cérébral survenant dans les zones hyper-endémiques à l'onchocercose) ont été décrits [153]. Le protocole que nous avons proposé nous aidera également à répondre à cette question.

Le diagnostic du NS est également une thématique qui a été développée au cours de nos travaux. Nous avons pu faire ressortir la complexité du diagnostic du NS liée à un manque de définition opérationnelle de ce dernier et l'utilisation de définitions souvent différentes d'une étude à l'autre. Ce manque d'harmonie dans les différentes études réalisées a pu être à l'origine d'erreurs diagnostiques et d'interprétations erronées. Là encore, l'étude que nous

proposons permettra de pallier ce problème en utilisant une seule et même définition sur tous les sites. Cette définition a été proposée au cours de nos travaux de thèse et s'est basée sur les classifications déjà existantes et sur les observations issues de la revue systématique. Ainsi, l'EEG n'est plus un examen incontournable pour le diagnostic de NS mais plutôt un examen qui vient soutenir ce diagnostic. Il en est de même pour l'IRM. Il est important de rappeler que l'absence de l'EEG et ou de l'IRM ne doit pas retarder le diagnostic et la prise en charge des malades mais un EEG/IRM anormal peut être contributif au diagnostic, orienter sur l'étiologie et aider au traitement. Les problèmes principaux de ces examens complémentaires sont :

- Leur normalité ne veut pas dire « absence de NS »,
- Leur anormalité ne veut pas dire « présence de NS » et enfin,
- Il n'existe pas d'image IRM ou de tracé électro-encéphalographique « pathognomonique du NS ».

Nous espérons que la réalisation de plusieurs IRM et EEG au cours de l'enquête multicentrique que nous proposons permettra aux neurologues de clarifier cette situation, de mieux définir la maladie sur le plan morphologique et ainsi mieux définir la place de ces examens complémentaires dans le diagnostic du NS.

VI.3. L'étiologie du NS

Les travaux de cette thèse et en particulier la revue systématique ont permis d'établir une liste quasi exhaustive des facteurs associés qui ont été explorés dans cette thématique. Il en est ressorti que la grande diversité des designs des différentes études, la différence entre les définitions utilisées pour diagnostiquer la maladie et les méthodes de mesures des expositions sont probablement à l'origine des contradictions que ces expositions évoquent dans la communauté scientifique.

Certains facteurs semblent plus prometteurs que d'autres, à l'instar des facteurs infectieux tels que l'onchocercose ou la rougeole. Le rôle en tant que « facteurs de risque » ou « conséquences de la maladie » de certains facteurs comme les facteurs nutritionnels reste difficile à déterminer. Pour ces facteurs, il sera difficile de trancher quant à leur place chronologique dans le développement du fait de la difficulté épidémiologique et éthique de concevoir une étude longitudinale sur le NS. Toutefois, il a été démontré que l'amélioration du statut nutritionnel conduisait à une amélioration de l'état de santé global des malades et donc que c'est là un point fondamental et stratégique dans la prise en charge des enfants atteints de NS.

L'onchocercose responsable de la cécité des rivières est le facteur de risque du NS qui a été le plus étudié dans la littérature [3,8,28,90,98]. La plupart a retrouvé une association souvent forte avec le NS et deux n'ont trouvé aucune association à différentes zones [8,28]. S'il est indéniable qu'il existe un lien entre le NS et l'onchocercose, nous tenons à réitérer dans la discussion de cette thèse que l'onchocercose n'est pas pour autant à l'origine du NS. Plus précisément aucune preuve épidémiologique du rôle causal de l'onchocercose n'a été mise en évidence. Il convient donc de faire attention à l'utilisation de certains termes tels que OAE qui sous-entendent le contraire. Ce terme nouvellement créé prête à confusion et a tendance à entraîner des interprétations erronées de certains résultats comme nous l'avons souligné. Il est vrai cependant que le NS a des caractéristiques communes avec d'autres formes d'épilepsie. Nous évoquerons particulièrement le cas du Nakalanga syndrome plus tard dans cette discussion.

Le terme « étiologie du NS » a expressément été utilisé par certains auteurs pour indiquer le rôle de l'onchocercose dans la genèse du NS [154]. Les microfilaires vivantes ou mortes de l'*O.volvulus* avaient déjà été retrouvées dans le LCR de certains patients souffrant d'onchocercose dans deux études très anciennes [155,156] et seraient à l'origine des manifestations neurologiques chez ces personnes. Les auteurs qui soutiennent que l'*O.volvulus* serait la cause du NS expliquent l'absence du matériel génétique de l'*O.volvulus* dans le LCR des patients atteints de NS par une utilisation antérieure de l'ivermectine lors des programmes de lutte contre l'onchocercose [154]. Nous pensons au contraire que les deux études anciennes qui avaient retrouvé les microfilaires de l'*O.volvulus* dans le LCR des patients apportaient la preuve que cet agent pathogène peut traverser la barrière hémato-encéphalique et provoquer des troubles neurologiques. L'absence de ces microfilaires chez les patients atteints de NS est donc une preuve que l'*O.volvulus* n'est pas (pas de façon directe en tout cas) responsable des troubles neurologiques dans le NS ou dans les autres OAE.

En effet, même si une utilisation antérieure de l'ivermectine était mise en avant, nous pensons que celle-ci n'empêcherait pas de retrouver au moins des microfilaires mortes dans le cerveau ou le LCR des patients atteints de NS si l'*O.volvulus* en était la cause directe.

Les mêmes auteurs pensent que le NS et les autres OAE apparaissent après qu'un certain niveau d'infestation par les microfilaires ait été atteint [154] et que c'est cette raison qui explique pourquoi "les pics d'apparition des HT en avril et en juin ne sont pas en corrélation avec l'activité de piqûre des mouches noires chez l'homme" [154]. En effet, ils soutiennent que, tout comme la cécité qui prend 20 ans à se développer chez les personnes atteintes d'onchocercose, le développement du NS ou des autres OAE prendrait du temps et serait lié à une accumulation de microfilaires dans l'organisme. Là encore nous pensons qu'il s'agit en fait d'un contre-argument du rôle de l'*O.volvulus* dans la genèse du NS. En effet, ces auteurs

définissent eux-mêmes les OAE comme étant caractérisées par un début de crises entre 3 et 18 ans [43]. Si à 3 ans on peut déclarer un enfant atteint d'OAE, alors l'argument d'accumulation de microfilaries ne peut pas vraiment être évoqué. À cet âge-là, les enfants n'ont pas encore été exposés assez longtemps contrairement à ceux chez qui la maladie commencerait à 18 ans. Encore faudrait-il définir la notion de « longue exposition » ! Toutefois si on tient à comparer cette période à celle qu'il faut pour voir apparaître une cécité due à l'onchocercose, il faudrait qu'elle ne soit pas très éloignée de 20 ans. Une explication possible (proposée par ces équipes) de l'absence de microfilaries dans le LCR dans les études (après les programmes de traitement communautaire à l'ivermectine) pourrait également être la faible densité de microfilaries des participants à l'étude [72]. Cette hypothèse est également un contre-argument de l'hypothèse selon laquelle une accumulation de microfilaries serait à l'origine du NS. En effet, si le NS n'apparaissait qu'après accumulation de microfilaries d'*O. volvulus* dans le sang, ces dernières seraient alors détectables dans le LCR.

Pour répondre convenablement à cette question, il faudrait investiguer le LCR de personnes exposées à l'*O. volvulus* sur une longue période (10 à 15 ans), sans traitement à l'ivermectine et qui développeraient l'épilepsie et si possible les comparer aux non épileptiques de la même zone. Ceci n'est pas réalisable éthiquement.

Il n'y a donc pas d'argument biologique qui permette de certifier que l'*O. volvulus* est la cause du NS ou des autres OAE. Il existe pourtant bien une association épidémiologique effective entre l'onchocercose et le NS. Le NS pourrait avoir une étiologie multifactorielle et être une superposition de facteurs parmi lesquels l'*O. volvulus* ; ce dernier pourrait être sur le chemin causal d'un autre facteur et vice-versa. Il y a donc une nécessité de poursuivre les recherches sur le NS afin d'essayer d'expliquer le rôle de l'onchocercose tout en évitant d'avoir un parti pris.

VI.3.1. Le Nakalanga syndrome

Le syndrome le plus proche du NS sur le plan clinique est le « Nakalanga syndrome ». Il s'agit d'une affection acquise marquée par un arrêt de la croissance qui serait apparue dans les années 1950 [157] à 1960 le long du Nil dans l'Est de l'Ouganda [158]. En 1996 il a également été décrit dans l'Ouest de l'Ouganda [159]. Notons que des cas avaient aussi été décrits en Ethiopie en 1967 [160] et plus tard au Burundi en 1997 [153]. En dehors de l'Ouganda, du Burundi et de l'Ethiopie, des observations anecdotiques auraient été faites dans plusieurs autres pays de l'ASS : Mali, Ghana, Nigéria, Tchad, Cameroun, RCA, RDC, Rwanda et Tanzanie [24].

Le principal signe de ce syndrome est le retard de croissance ou plutôt l'arrêt de croissance qui en est très caractéristique [153,157,159]. Les z-scores pour : le poids pour l'âge, le poids

pour la taille, la taille pour l'âge et l'IMC étaient significativement inférieurs chez les cas par rapport à leurs témoins dans une étude [159]. Ce trouble de la croissance physique est global puisque ces enfants présentaient aussi une absence de caractéristiques sexuelles secondaires [153,157,159]. Des déformations squelettiques [159], des caries dentaires [159] et un trouble mental [153,157,159] ont aussi été rapportés chez ces personnes.

Tout comme le NS, il serait apparu pour la première fois à l'Est de l'Ouganda dans une zone d'hyper endémicité à l'onchocercose et après le contrôle de l'onchocercose par larvicide dans ladite zone aucun nouveau cas n'a été noté. La discussion sur sa possible association avec l'onchocercose a débuté en 1996 lorsque de nouveaux cas sont apparus à l'Ouest de l'Ouganda dans une zone hyper-endémique à l'onchocercose [159]. En 1997, 9 cas similaires ont été décrits dans deux zones hyper-endémiques à l'onchocercose au Burundi ; tous souffraient d'épilepsie et d'onchocercose. Les auteurs concluaient que leurs résultats apportaient des preuves supplémentaires d'une association possible entre l'onchocercose et l'épilepsie, et entre l'onchocercose et le Nakalanga syndrome [153].

Nous ne savons pas exactement à quel moment le Nakalanga syndrome est passé du statut de syndrome observé chez certaines personnes souffrant d'épilepsie au statut d'OAE mais dans l'article publié sur les leçons tirées du projet NSETHIO, nous avons constaté que le Nakalanga était considéré comme une épilepsie à part entière puisque faisant partie des OAE [161]. Les auteurs d'un rapport de cas récent sur les manifestations neurologiques du Nakalanga syndrome l'ont clairement défini comme étant une manifestation clinique de l'OAE [162].

S'il existe bien un chevauchement clinique [29] entre le NS et le Nakalanga syndrome (retard de croissance, trouble du développement sexuel, déformations physiques et trouble mental), ce dernier est un trouble cérébral apparu chez certaines personnes souffrant d'épilepsie mais n'est peut-être pas une entité à part entière comme le NS. En ce sens, le Nakalanga ne peut pas vraiment être considéré comme diagnostic différentiel du NS. Le retard de croissance semble plutôt être un arrêt de croissance lorsque le Nakalanga est sévère. Nous émettons l'hypothèse que le chevauchement clinique qui existe entre le NS et le Nakalanga syndrome n'en est peut-être pas un, mais plutôt une manifestation du Nakalanga syndrome chez les personnes souffrant du NS ou de manière plus générale d'OAE. Le Nakalanga syndrome serait donc une symptomatologie des OAE et non une OAE à part entière.

VI.3.2. Aspect psychologique, psychosocial et culturel du NS

Le volet psychosocial et culturel devrait davantage être exploré dans la recherche sur le NS. Nous avons montré au cours de ces travaux de thèse l'importance de la prise en charge psychologique à la fois pour les patients atteints de NS mais aussi et surtout pour leurs aidants

qui ont besoin d'un soutien psychologique d'origines diverses. Nous avons aussi parlé du regard social porté sur les enfants qui en souffrent ; ce regard peut être très lié aux cultures et croyances de chaque communauté. C'est la raison pour laquelle nous pensons que le volet culturel des différentes communautés doit être étudié d'un point de vue anthropologique.

Dans le corps de cette thèse nous avons émis l'hypothèse que le NS peut avoir une origine multifactorielle pouvant réunir notamment facteurs environnementaux et facteurs infectieux. L'étude que nous proposons prend en compte les facteurs infectieux et d'autres facteurs qui relèvent du domaine de la santé d'un point de vue biologique. Elle ne prend cependant pas en compte des facteurs qui relèveraient d'autres domaines comme l'anthropologie de la santé du fait de nos connaissances limitées dans ce domaine. Cependant, nous allons présenter sous quels aspects nous pensons qu'il serait intéressant de faire intervenir les spécialistes en anthropologie de la santé afin d'améliorer nos chances de mieux cerner l'étiologie du NS ou tout simplement de mieux comprendre la maladie.

Sur le plan environnemental : nous avons dit que des similitudes entre les zones où sévit le NS pourraient nous orienter sur son étiologie. Nous parlons de l'environnement d'un point de vue global : faune, végétation, climat, types de cultures, particularité du réseau hydrique etc. Ce regard global fait évoquer le récent concept du « One-Health » vers lequel progresse lentement mais sûrement la recherche sur l'Humain.

Sur le plan culturel, certaines hypothèses peuvent être évoquées :

Le stress post traumatique : Il a déjà été dit que l'épidémie du NS ayant été plus sévère au Soudan et en Ouganda a immédiatement fait rechercher le possible rôle de la guerre dans sa survenue [8,18]. De même le désordre post-traumatique retrouvé chez certains enfants a été attribué à la guerre [26]. Nous faisons ici l'hypothèse qu'un désordre post-traumatique pourrait effectivement jouer un rôle dans le déclenchement du NS mais que le traumatisme n'est pas nécessairement la guerre. Les cultures et croyances d'un peuple sont déterminantes dans la gestion de certains problèmes. Ainsi face à certains événements, survenus dans la vie de l'enfant ou de la famille, les réactions culturelles et croyances ont pu être à l'origine dudit traumatisme qui a entraîné le déclenchement des crises.

L'alimentation : cette thématique a été abordée dans notre revue systématique et aucun aliment n'a encore été mis en cause dans le développement du NS chez les enfants atteints. Ici nous n'éliminons pas complètement l'alimentation des enfants mais nous nous intéressons davantage à celle de la mère, plus précisément pendant la grossesse de l'enfant malade. En effet, nous pensons que l'alimentation d'une femme enceinte peut varier selon les cultures et selon les habitudes alimentaires dans une région. Les mamans auraient pu ainsi être exposées à une alimentation favorisant la survenue du NS chez l'enfant malade. Il est évident que ce

postulat n'explique pas pourquoi tous les enfants de la fratrie ne souffrent pas de NS ; c'est peut-être également lié à une prédisposition génétique. En effet, en Ouganda, certaines études [8] avaient noté plusieurs cas dans les familles atteints de NS leur faisant évoquer une hypothèse héréditaire/génétique. Quoiqu'il en soit l'investigation de ce phénomène pourrait apporter des éléments de réponse. À l'instar de l'alimentation, on pourrait imaginer que les mamans d'enfants atteints de NS auraient pu être exposées à d'autres facteurs (à déterminer) sur le plan culturel qu'il serait intéressant d'explorer.

Les **religions et croyances** peuvent grandement impacter les attitudes vis-à-vis d'un problème de santé et ainsi compliquer l'accès au traitement. En effet, pour certaines communautés, le NS serait d'origine surnaturelle et donc le traitement ne serait pas médicamenteux [26,163,164].

VI.3.3. Nos hypothèses étiologiques

L'onchocercose étant à ce jour le facteur le plus associé au NS sans la preuve toutefois qu'il en soit à l'origine comme nous l'avons expliqué plus haut, nous émettons l'hypothèse que :

- L'onchocercose pourrait être sur le chemin causal d'un autre facteur encore inconnu
- L'onchocercose partagerait le même environnement et facteurs de risque qu'un autre agent (peu importe sa nature) mais qui n'est pas recherché
- Le NS serait le fait d'une accumulation de plusieurs risques pas forcément connus (y compris environnementaux)

VI.4. Traitement du NS : importance de traiter l'épilepsie

Si l'étiologie du NS reste difficile à cerner empêchant ainsi une prévention primaire de la maladie, un traitement efficace administré tôt dans l'évolution de la maladie peut servir à la prévention secondaire et empêcher l'aggravation de la maladie chez les cas. Nos travaux de recherche se sont aussi intéressés à la prise en charge du NS, que ce soit à travers notre enquête de terrain en RCA ou à travers la revue systématique de la littérature. En effet, grâce à cette dernière nous avons pu établir que la prise en charge du NS n'est pas que médicamenteuse mais que d'autres volets – en particulier le volet nutritionnel – doivent être pris en compte.

VI.4.1. Le traitement médicamenteux

Le traitement médicamenteux est la première et probablement la plus importante étape dans la prise en charge d'enfants atteints de NS. Il est à base d'antiépileptiques usuels. Le défi de cette première étape dans le cadre de la lutte contre le NS repose sur :

La **disponibilité** de ces antiépileptiques : Nous avons dit plus haut que le NS apparaissait dans des zones pauvres souvent dépourvues d'accès au traitement et/ou à un suivi régulier. Le problème d'accessibilité aux médicaments ne concerne pas seulement l'épilepsie dans les PVD [165] ; la prise en charge de plusieurs pathologies chroniques (telle que le VIH) ou endémiques (telle que le paludisme ou l'onchocercose) est souvent entamée par ce problème. Il convient donc de repérer ces maladies et de faire remonter cette information aux décideurs publics afin d'adapter les stratégies de santé publique aux besoins réels des populations. La lutte contre l'épilepsie de manière générale et le NS en particulier s'inscrit dans cette démarche. La disponibilité des traitements fait d'ailleurs partie des trois déterminants qui constituent le socle minimum pour la prise en charge de l'épilepsie [166]. C'est pourquoi il est nécessaire que les scientifiques mesurent l'ampleur de l'épilepsie dans ces régions afin de fournir aux pouvoirs publics les preuves nécessaires du besoin de rendre certains médicaments plus accessibles aux populations. Grâce à notre expérience avec l'ONG Fracarita en RCA, nous avons mentionné plus haut le rôle important que pourraient jouer les ONG face à ce défi si elles étaient convenablement formées.

Une fois les médicaments disponibles, il faudrait pouvoir les **conserver** dans les conditions idéales recommandées par les laboratoires fabricants. Cette thématique n'a pas été abordée dans nos travaux de recherche probablement parce qu'elle n'a pas non plus été abordée par les auteurs. Sur le terrain en RCA, nous n'avons pas non plus évalué avec Fracarita les conditions de conservation de leurs médicaments. Nous pensons cependant que c'est un point important à surveiller pour rendre optimal l'effet de ces médicaments. C'est pourquoi nous voulons attirer l'attention sur la nécessité de rendre pérennes les stratégies de lutte qui sont développées au sein des ministères ou des régions puisque cette pérennisation passe aussi par l'efficacité desdits médicaments.

Un autre problème qui a été évoqué dans la première partie des résultats de cette thèse était le **dosage** (ou la posologie) des médicaments. Nous avons été spécialement marqués par ce problème lors des consultations d'enfants malades pendant l'enquête de terrain. Pourtant l'administration des antiépileptiques n'est pas complexe. Nous avons donc évoqué la formation continue des agents de terrain responsables de la distribution de ces antiépileptiques.

VI.4.2. Le volet nutritionnel

VI.4.2.1. L'approche standard

Après le traitement médicamenteux vient la prise en charge nutritionnelle. Elle tient une place de choix dans la prise en charge globale des enfants souffrant de NS. Il convient de préciser que cette prise en charge nutritionnelle fait surtout référence à une réhabilitation des micronutriments sériques. Cette réhabilitation passe souvent par l'administration d'aliments

spécifiques qui peuvent être le F-75/ F-100 administrés par les professionnels de santé ou les « aliments thérapeutiques prêts à l'emploi » qui peuvent être utilisés au niveau communautaire [167]. Le lieu (au centre de santé ou au niveau communautaire) de la prise en charge dépend du niveau de gravité.

Le problème de cette approche standard est qu'elle repose encore sur la disponibilité des aliments spécifiques mais aussi et surtout sur la capacité financière des familles à pouvoir se rendre à l'hôpital ou à pouvoir se procurer les aliments thérapeutiques prêts à l'emploi au niveau de la communauté. Nous avons donc pensé qu'un traitement moins coûteux serait très probablement plus accessible à ces familles.

VI.4.2.2. Proposition d'une approche alternative – le régime cétogène

Au cours de nos recherches, nous nous sommes intéressés à l'apport d'un traitement de l'épilepsie pas très utilisé en pratique clinique et dont le spectre d'indications reste limité. Il s'agit du régime cétogène. Avant de défendre notre point de vue sur cette approche thérapeutique nous proposons de la présenter en amont, en particulier son historique (qui est importante pour comprendre la place qu'elle occupe), son principe et quelques mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Par la suite, nous essayerons de justifier notre choix de proposer ce régime comme alternative thérapeutique et les bénéfices/risques qu'on pourrait en tirer.

VI.4.2.2.1. Histoire du régime cétogène

Le Dr Guelpa (dont l'expérience est reprise et présentée par le Dr A. Marie à l'asile de Villejuif [168]) semble être le premier médecin moderne à avoir proposé la désintoxication et la rééducation alimentaire dans la lutte contre l'épilepsie en 1911. Mais c'est le Dr Greylin, endocrinologue qui rapporte pour la première fois lors de la convention de l'American Medical Association en 1921 [169] une amélioration cognitive pouvant se produire avec le jeûne et ayant donc un effet bénéfique sur l'épilepsie. C'est à la suite de cette présentation que les docteurs Cobb et Lennox ont commencé à étudier les effets du jeûne comme traitement de l'épilepsie. Ils ont noté une amélioration des crises au bout de 2 à 3 jours. Le contrôle des crises se ferait par l'utilisation des graisses acidifiantes par l'organisme lorsque celui-ci est en manque de glucides [170].

Le terme « régime cétogène » a été utilisé pour la première fois par Wilder qui a fait l'hypothèse qu'un tel régime pourrait être aussi efficace que le jeûne (qui, lui, est beaucoup plus restrictif) et par conséquent maintenu plus longtemps. Plusieurs chercheurs considèrent les 2 papiers de Wilder [171,172] en 1921 comme étant les tous premiers à parler vraiment du régime cétogène [173–175]. Le régime cétogène a été largement utilisé au long des années 1920 et 1930. Dans les années 1920, 11 papiers ont été publiés sur l'utilisation du régime du cétogène

chez 421 patients environ [173]. Après avoir suivi environ 1000 enfants épileptiques, Linvingston a rapporté dans les années 1972 que 52 % d'entre eux avaient un contrôle complet des crises et que 27 % supplémentaires avaient un contrôle amélioré [176].

La découverte des antiépileptiques usuels (modernes) en 1938 a entraîné une baisse d'intérêt progressive pour le régime cétogène, ce qui a entraîné une diminution du nombre de diététiciens formés au régime cétogène. Et quand ce dernier était quand même utilisé, les calculs étaient généralement mal faits, entraînant une perception d'inefficacité de ce régime par le public [170]. En utilisant l'expression « Diet, Ketogenic [Mesh terms] » dans le moteur de recherche de Pubmed nous pouvons constater qu'entre 1948 et 2007, le nombre de publications sur le sujet est proche de zéro. Puis en 2008, il passe de 7 à 65, soit 58 publications en une année. Les publications scientifiques apparaissent souvent bien après que certaines techniques ou procédés aient fait leurs preuves en pratique courante ; autrement dit, le régime cétogène avait probablement recommencé à être utilisé en pratique courante bien avant 2008. En 2005, une étude a été publiée sur l'utilisation mondiale (en dehors des États-Unis) du régime cétogène et les informations ont été recueillies dans différents centres de 16 pays. La durée médiane de la période pendant laquelle chaque centre avait proposé le régime était de 8 ans et le nombre moyen de patients inscrits à la date de l'étude par pays était de 71,6 avec 5,4 patients inscrits chaque année [177].

Certains auteurs pensent que c'est l'histoire de Charlie (un garçon de deux ans souffrant de crises d'épilepsie généralisées résistants au traitement antiépileptique et soigné finalement par le régime cétogène à l'hôpital Johns Hopkins) présentée dans les programmes télévisés [170] qui suscita de nouveau l'intérêt pour cette pratique dans les années 90. La Fondation Charlie a ensuite été créée par son père et finança la première étude prospective multicentrique sur l'efficacité de la diète cétogène [178]. Cette étude a pu établir l'efficacité effective du régime cétogène. En 2005, cette pratique était déjà présente dans plus de 45 pays du monde dont un seul en Afrique, à savoir l'Afrique du Sud, où deux études ont été réalisées [177].

VI.4.2.2.2. Hypothèses sur le mécanisme d'action du régime cétogène

Le régime cétogène est un régime riche en graisses et pauvre en glucides utilisé pour le traitement des épilepsies résistantes aux médicaments chez les enfants [174,179]. Depuis l'hypothèse de Wilder en 1921 selon laquelle les avantages du jeûne sur les crises épileptiques pourraient dépendre de la cétonémie [171], plusieurs hypothèses ont été proposées sur le mécanisme d'action de l'effet anticonvulsivant de la diète cétogène [174,180–184]. Nous nous intéressons surtout aux mécanismes proposés en 2009 par Nylen *et al.* [174].

a. Hypothèse pH

L'essentiel de cette hypothèse est l'idée que le régime cétogène rend le sang (et le cerveau) légèrement acide, et que cette modification du pH arrête les crises [174,181]. Il a longtemps été admis qu'une légère acidose était anti-convulsivante, tandis qu'une légère alcalose était pro-convulsivante [174].

b. Les hypothèses métaboliques

Plusieurs mécanismes métaboliques sont proposés pour expliquer le mécanisme par lequel le régime cétogène serait efficace contre les crises d'épilepsie. Nysten *et al.* en proposent 3 [174].

- L'hypothèse de **l'augmentation de l'énergie cérébrale** : l'essentiel de cette hypothèse est que le régime cétogène fournit au cerveau de l'énergie supplémentaire [185,186]. En effet, certains chercheurs ont émis l'hypothèse que les cétones produisent plus d'énergie (c'est-à-dire plus d'Adénosine triphosphate (ATP)) que les glucides. Le régime cétogène étant à l'origine d'une production accrue de cétones, fournit plus d'énergie (ATP) au cerveau des personnes sous régime. Cette hypothèse part du postulat que le manque d'énergie au niveau du cerveau serait en cause dans les crises d'épilepsie [186].
- **Augmentation du nombre de mitochondries** : comme la précédente, cette hypothèse naît également du postulat que chez une personne atteinte d'épilepsie, le cerveau manque d'énergie et que c'est ce qui est à l'origine des crises. Certains chercheurs ont constaté que les rats sous régime cétogène produisaient plus de mitochondries que les rats sans régime [187]. Or les mitochondries ont pour rôle de produire les ATP et donc il se pourrait que ce soit par ce mécanisme que l'énergie suffisante soit fournie au cerveau épileptique, ce qui entraînerait un arrêt des crises [174].
- **L'énergie "rapide" et le régime cétogène** : cette hypothèse part du principe que dans les conditions normales, le glucose produit de l'énergie rapidement disponible, ou « rapide », par la glycolyse, ainsi que de l'énergie moins rapidement disponible, ou « lente », par le cycle de Krebs [174]. L'essentiel de cette hypothèse repose sur le postulat que l'énergie dite « rapide » est nécessaire au développement des crises chez les personnes épileptiques [188]. Chez les personnes sous régime cétogène, l'énergie est surtout produite par les corps cétoniques qui produisent de l'énergie « lente » via le cycle de Krebs [174].

c. Les théories des acides aminés / l'hypothèse du shunt gaba

Plusieurs théories existent quant au rôle des acides aminés dans le mécanisme d'action du régime cétogène. L'essentiel des hypothèses relatives aux acides aminés est que le régime cétogène modifie l'équilibre des transmetteurs d'acides aminés dans le cerveau de manière à supprimer l'activité épileptique [189]. L'acide γ -aminobutyrique, souvent abrégé en GABA (de l'anglais **gamma-aminobutyric acid**), est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système

nerveux central chez l'homme. L'hypothèse du shunt GABA, en particulier, suggère que le régime alimentaire supprime les crises en renforçant l'inhibition GABAergique, comme le font de nombreux médicaments anti-convulsions [174].

d. L'hypothèse des cétones/l'hypothèse de l'acétone

Un groupe d'hypothèses est constitué par les corps cétoniques et repose sur l'idée que les corps cétoniques eux-mêmes ont des effets anticonvulsivants directs sur le cerveau [174]. En particulier, l'augmentation des niveaux d'acétone dans le sang et le cerveau provoquerait les effets anticonvulsivants du régime [171,190]. À ce titre, l'acétone serait efficace contre une variété de types de crises et ses effets anticonvulsifs seraient associés à une faible toxicité [190].

e. Les autres hypothèses

Une étude plus récente (de 2017) traite de nouvelles connaissances sur les mécanismes du régime cétogène [191]. Parmi ces connaissances l'hypothèse sur les cétones et les corps cétoniques tient une place de choix. Elle est plus généralisée et plus développée. Les auteurs parlent notamment de la β -hydroxybutyrate (BHB) qui serait en compétition avec le glucose pour la production d'énergie en inhibant la glycolyse [191]. Nous pouvons remarquer que ce mécanisme est proche de l'hypothèse métabolique liée à l'énergie « rapide » qui a été présentée plus haut. Selon les auteurs, la BHB a traditionnellement été considérée comme le principal responsable des avantages thérapeutiques du régime cétogène et plusieurs mécanismes d'action pour la diminution des crises épileptiques lui sont associés [191]. L'hypothèse selon laquelle le régime cétogène renforcerait également la capacité à produire des acides aminés tels que le GABA en détournant les cétones vers le métabolisme oxydatif dans le cerveau est également défendue dans cet article.

Les autres mécanismes présentés dans cet article concernent : les acides gras à chaîne moyenne, les acides gras polyinsaturés, les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes et voies inflammatoires, le canal potassique sensible à l'ATP (K_{ATP}), les facteurs neurotrophiques, l'augmentation de la fonction et de la biogénèse mitochondriales, le stress oxydatif, la restriction protéique, le lactate déshydrogénase, les mécanismes épigénétiques et de modification des maladies et le microbiome intestinal [191]

VI.4.2.2.3. Principe du régime cétogène

Le principe du régime cétogène est de diminuer l'apport en glucides et de le remplacer par l'apport en lipides afin de forcer le corps à utiliser ces lipides comme source d'énergie [171,192,193]. Il s'agit donc d'un régime riche en graisses et pauvre en hydrates de carbone et protéines, assurant un apport de triglycérides à longues chaînes saturées qui

conduit à la production de corps cétoniques par le foie (**Figure 29**) [192,194]. Classiquement, une alimentation équilibrée comporte 55 % de glucides, 15 % de protéines et 30 % de lipides [193]. Dans un régime cétogène classique 4:1, cette composition de l'alimentation change, avec 4 g de lipides pour 1 g de glucides + protéines [192,193]. La **Figure 30** présente le régime cétogène classique et d'autres régimes qui lui sont apparentés [193]. Le ratio lipides/protéines et glucides peut être de 3 :1 (pas moins), avec un apport de protéines minimal de 1 g/kg par jour [192]. Puisque le régime riche en graisses peut être capable de maintenir les bons effets du jeûne alors qu'il ne pourrait pas les produire seul, on pense qu'une période de jeûne (généralement entre 24 et 48h) devrait toujours précéder l'instauration du régime cétogène [180,192]. Mais en pratique, cette période est de plus en plus délaissée [194].

Parmi ses avantages, on peut citer le fait que ce régime permet un allègement du traitement antiépileptique qui peut même parfois être suspendu [194]. Son efficacité a été démontrée dans plusieurs études [195–198]. L'une d'elles rapportait le suivi de 150 enfants chez qui le régime avait été institué. Douze mois après le début du régime, 7 % des enfants n'avaient plus de crises, et 20 % avaient une diminution de 90 % des crises. Trois à six ans plus tard, 27 % de ces mêmes enfants avaient peu ou pas de crises. La plupart d'entre eux ne suivaient plus le régime et prenaient moins de médicaments, voire même aucun [195,199]. Parmi ses avantages, on peut également citer qu'il semble efficace quel que soit le type d'épilepsie et quel que soit le sexe ou l'âge. De plus, une amélioration du comportement, de la cognition (attention et vigilance) et du sommeil a été rapportée [192,200].

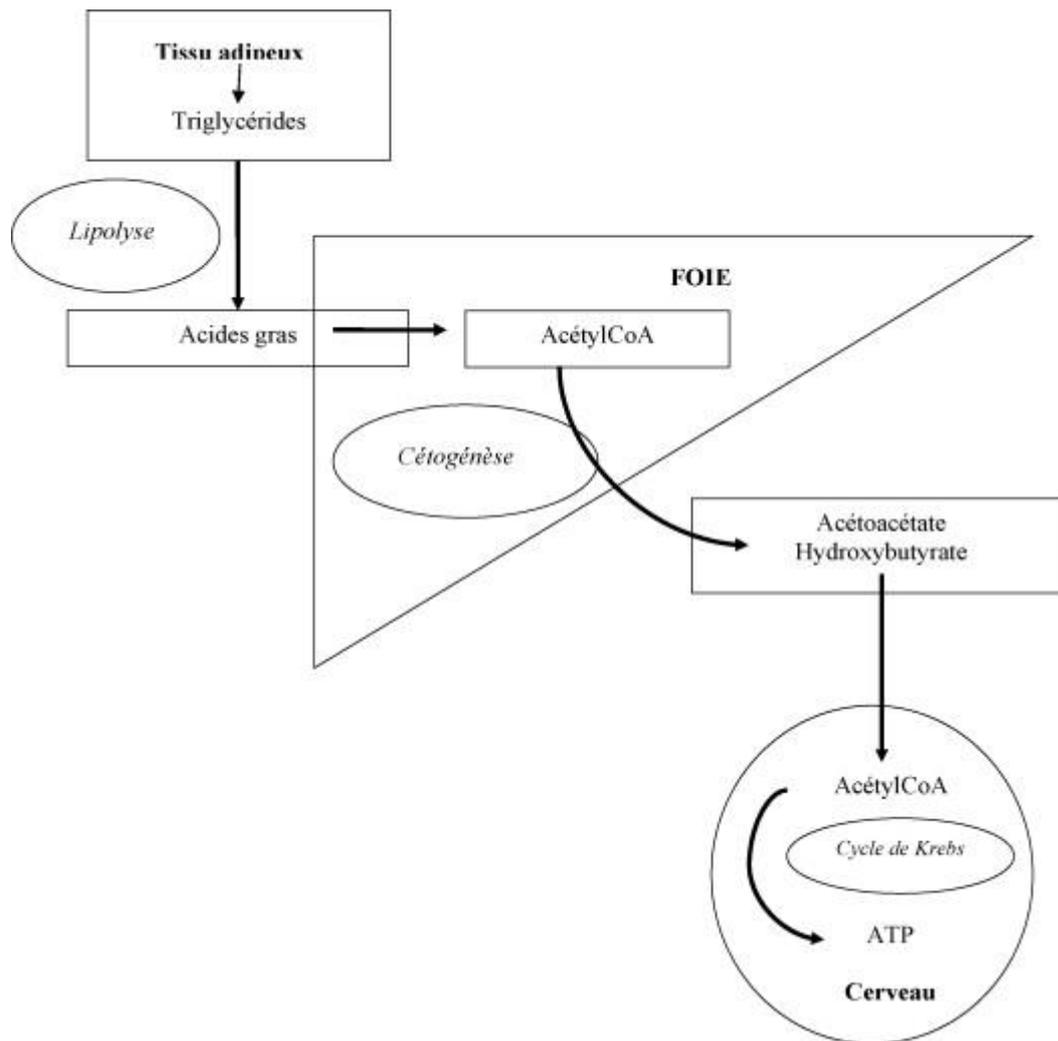


Figure 29 : Métabolisme énergétique lors du jeûne
 Source : Bodenant *et al.* [192]

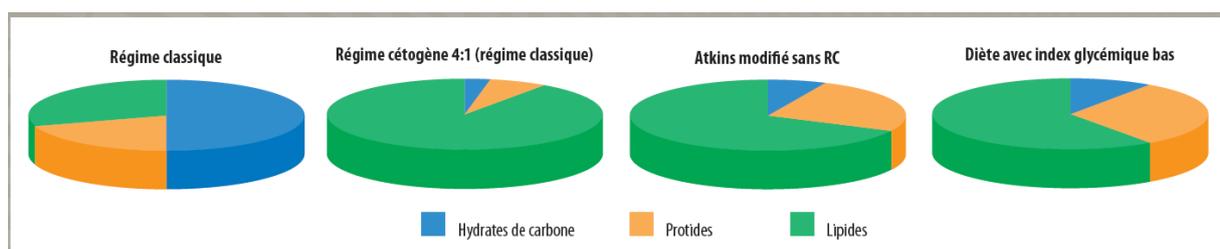


Figure 30 : Présentation graphique de la composition en glucides, lipides et protides dans un régime normal et dans les régimes cétogènes
 Source : Nabbout *et al.* [193]

Ce régime présente néanmoins quelques inconvénients. En effet, s'il est en général bien toléré, le régime cétogène pourrait avoir des effets indésirables tels que : des troubles digestifs transitoires avec vomissements à l'instauration du régime ; une augmentation précoce du cholestérol sanguin, alors que le reste du bilan lipidique ne semble être altéré qu'à plus long

terme ; la constipation ; le risque de calculs rénaux peuvent être observés [193]. De plus les indications du régime cétogène demeurent souvent limitées par son caractère contraignant dans la vie quotidienne [201].

VI.4.2.2.4. Discussion de la place du régime cétogène dans le NS.

Le régime cétogène n'a jamais été proposé par les équipes ayant travaillé sur le sujet, probablement parce que d'une part il est peu utilisé (ne fait pas partie des pratiques cliniques usuelles) et d'autre part lorsqu'il est utilisé c'est essentiellement quand les épilepsies sont résistantes aux antiépileptiques usuels. Parmi les épilepsies résistantes aux antiépileptiques usuels et pour lesquelles l'efficacité du régime cétogène a été prouvée, on peut citer : l'épilepsie myoclonico-astatique (syndrome de Doose), le syndrome de Dravet, les spasmes infantiles (syndrome de West). Hormis les syndromes épileptiques, le régime cétogène a fait ses preuves dans d'autres pathologies telles que : le déficit en transporteur du glucose ou le déficit en pyruvate déshydrogénase [201].

Contrairement à ce qu'on a souvent laissé croire, le régime cétogène n'est pas efficace/utile que sur les épilepsies pharmaco résistantes. En effet, il a été précédemment rapporté qu'il semble efficace quel que soit le type d'épilepsie [192,201] et quel que soit le sexe ou l'âge [192]. Le spectre des épilepsies sensibles au régime cétogène a tendance à s'agrandir ces dernières années et à s'élargir aux épilepsies réputées pour leur sévérité [201].

En 2008, le rapport d'un consensus international (d'un groupe d'experts) sur la mise en œuvre clinique du régime cétogène a été publié [202]. Ce rapport présente les principales indications et contre-indications du régime cétogène et à priori le NS ne rentre pas dans le spectre des contraindications [202].

Nous ne proposons pas le régime cétogène parce que le NS est une épilepsie résistante aux antiépileptiques mais plutôt à cause de la facilité d'accès au dit régime (qui est non médicamenteux) et de la sévérité du NS. Le NS apparaissant dans des zones rurales et pauvres, dans lesquelles les populations vivent souvent d'agriculture, utiliser leur alimentation habituelle mais calibrée de manière différente pourrait être une bonne échappatoire au déficit d'antiépileptiques dans ces zones-là. Pour que cela soit envisageable, il faudrait que des nutritionnistes spécialisés dans le domaine forment les agents de santé communautaire ainsi que les communautés elles-mêmes (en particulier les aidants des malades) à l'utilisation du régime cétogène. En effet, le principe de ce régime repose sur l'acidose « légère » qu'il engendre et qui serait anticonvulsivant mais la contrepartie est que si l'acidose n'est pas bien contrôlée, les complications liées à cette acidose peuvent elles aussi être fatales pour les patients ; d'où l'importance de bien former les familles. Il est prévu dans le protocole de l'étude étiologique d'investiguer les acidoses métaboliques rencontrées chez certains cas de NS en

Ouganda, de déterminer leur prévalence et leur place dans la physiopathologie du NS. Cette investigation doit évidemment être faite en amont et ses résultats doivent être utilisés pour enrichir la discussion sur la place d'un éventuel régime cétogène dans la prise en charge du NS.

Outre le fait d'être une alternative au traitement antiépileptique médicamenteux, le régime cétogène pourrait aussi être considéré comme un traitement complémentaire du traitement antiépileptique proposé d'emblée ou réservé aux formes graves du NS. En effet, en l'utilisant comme traitement adjuvant du traitement antiépileptique, il pourrait ralentir considérablement l'évolution de la maladie quel que soit son stade. Pour vérifier cette hypothèse nous proposons de réaliser un essai clinique à trois bras prenant respectivement : un antiépileptique usuel, le régime cétogène et un antiépileptique usuel plus le régime cétogène. L'idée d'un essai clinique pourra être mûrie après l'enquête étiologique puisque nous aurons a priori une base importante de cas de NS dans plusieurs pays et plus d'informations sur l'acidose dans le NS.

En conclusion de ce chapitre sur le traitement du NS, du point de vue de la santé publique, si on est actuellement incapable d'agir en amont de la maladie en évitant les facteurs de risque, on peut agir très tôt dans la prise en charge du NS et éviter peut-être l'aggravation ou l'évolution de la maladie. Les traitements pharmaceutiques semblent faire leurs preuves dans la prise en charge du NS mais leur disponibilité peut être une limite importante dans les actions de santé publique. C'est l'une des raisons pour lesquelles d'autres pistes non pharmaceutiques peuvent être explorées afin d'optimiser la prise en charge de la maladie.

VI.5. Limites et forces de la thèse

Limites de la thèse

Force est de reconnaître qu'un certain nombre de limites peuvent être relevées concernant nos travaux de thèse.

La **première** est très certainement le faible nombre de cas de NS retrouvés en RCA qui ne nous a pas permis de faire des analyses plus poussées et d'explorer quelques facteurs de risque. Il est vrai que cette limite n'est pas seulement due à nos choix méthodologiques mais à la réalité de la situation épidémiologique du NS en RCA. En effet, si un plus grand nombre de cas avait été retrouvé d'emblée, on aurait pu imaginer la réalisation d'une enquête cas-témoin « pilote » permettant d'affiner la grande enquête étiologique multicentrique. D'autre part, ce faible nombre de cas nous oblige à faire une interprétation précautionneuse de nos résultats surtout quand on les compare à ceux de l'Afrique de l'Est. Nous manquons précisément de puissance statistique pour pouvoir tirer des conclusions à ce niveau.

La **deuxième** limite est le temps qui a été consacré à la revue systématique de la littérature. En effet, près de 18 mois ont été consacrés à cette partie de la thèse et c'est l'une des raisons pour lesquelles elle n'a pas encore été publiée. Il se pose maintenant le problème de la Scoping review qui pourrait rendre difficile la publication de nos travaux. C'est la raison pour laquelle nous proposons de comparer nos résultats aux leurs et de montrer la plus-value de notre étude (**Annexe 1.4**).

La **troisième** limite découle de la deuxième et concerne le protocole étiologique. Même s'il est déjà rédigé, il rentre plus dans le champ des perspectives à cause des améliorations qu'on voudrait y apporter, notamment le passage par le processus de l'enquête Delphi. Ce protocole aurait été plus exhaustif si cette enquête avait déjà été faite et il ne resterait plus alors que l'avis des autres spécialités telles que la sociologie ou l'anthropologie de la santé pour qu'il soit en état de soumission à un AAP.

Forces de la thèse

Malgré ses limites, des forces peuvent être **reconnues** dans ce travail.

La **première** : dans l'organisation de cette thèse nous avons démontré que le fait d'avoir mené l'enquête de terrain avant la revue systématique a finalement été un tremplin qui a permis d'étoffer le contenu de la revue systématique. L'enquête de terrain en RCA nous a effectivement permis de soulever des problématiques qui ont ensuite été évoquées dans la revue systématique.

Une **deuxième** force de nos travaux est qu'ils ont permis de confirmer de manière plus ou moins rigoureuse l'extension du NS en Afrique Centrale.

Par ailleurs, à notre humble connaissance, aucune thèse n'a encore été faite sur le NS.

La **troisième** force est que nos travaux synthétisent la quasi-totalité de tous les aspects de la maladie et permet donc au lecteur – qu'il soit un expert ou un novice dans le domaine – d'apprivoiser plus ou moins l'état actuel des connaissances sur la maladie. Ce travail a permis de relever les défis réels de cette thématique.

La **dernière** force que nous pouvons soulever dans cette thèse est l'essai d'apport de contributions concrètes qui pourraient orienter la recherche sur le sujet sous un autre angle et notre souhait est que les experts du domaine puissent s'y pencher avec un certain intérêt. Il s'agit notamment de la proposition d'une définition opérationnelle et d'un traitement non pharmaceutique du NS.

Conclusion

Le NS est une pathologie neurologique sévère qui sévit dans certains pays d'ASS. Nos travaux ont permis d'établir la répartition géographique précise de cette maladie et de constater que l'ampleur de la maladie n'est pas la même d'une région à une autre. En effet, de ce que nous savons actuellement, l'ampleur de la maladie n'est pas la même dans les pays d'Afrique de l'Est que dans les pays d'Afrique Centrale, au moins en ce qui concerne le nombre de cas répertoriés. Si cette maladie est déjà considérée dans les pays d'Afrique de l'Est comme problème de santé publique, la communauté scientifique doit encore démontrer qu'elle devrait également l'être dans les pays d'Afrique Centrale à cause de sa sévérité. Des politiques de santé publique pourront ainsi être développés pour lutter contre ce fléau.

Nos travaux proposent une double perspective sur le NS. En effet, ils font une synthèse épidémiologique du NS permettant aux chercheurs et aux acteurs de la santé publique de mieux orienter leurs recherches et d'adapter leurs stratégies de lutte contre cette maladie. Ils offrent également au clinicien la possibilité d'avoir un niveau de détails important lui permettant de mieux appréhender l'éventail des possibilités cliniques de cette pathologie encore peu connue.

Nos travaux ont aussi permis de soulever les principaux défis liés à cette maladie et de proposer des solutions. Le premier défi est le défi du diagnostic de la maladie qui pose un réel problème du fait d'un manque de définition claire. Sur la base des classifications existantes et des connaissances sur la maladie, nous avons essayé de proposer une définition opérationnelle plus simple du NS et pensons qu'elle devrait être étudiée par les experts du domaine pour validation. Le deuxième défi est celui de l'étiologie de la maladie. C'est pour répondre à ce défi que nous avons proposé une étude à visée étiologique multicentrique et multidisciplinaire qui permettra, nous l'espérons, de réunir un consortium d'experts afin de mieux répondre à la problématique de l'étiologie du NS. Le troisième défi concerne la prise en charge de la maladie. Nos travaux ont permis de valider l'apport des antiépileptiques modernes dans la lutte contre le NS et parallèlement de soulever le problème de leur disponibilité. Pour pallier ce problème nous avons proposé un nouveau traitement, soit en remplacement du traitement médicamenteux, soit en tant que traitement adjuvant. Il s'agit du régime cétogène. Ce traitement doit également être proposé aux experts du domaine pour validation dans le cadre des perspectives, on peut envisager un essai clinique pour évaluer son efficacité.

Références bibliographiques

1. Aall-Jilek LM. Epilepsy in the Wapogoro Tribe in Tanganyika¹. *Acta Psychiatr Scand.* 1965;41(1):57-86.
2. Lacey M. Nodding disease: mystery of southern Sudan. *Lancet Neurol.* déc 2003;2(12):714.
3. Tumwine JK, Vandemaele K, Chungong S, Richer M, Anker M, Ayana Y, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of nodding syndrome in Mundri County, southern Sudan. *Afr Health Sci.* sept 2012;12(3):242-8.
4. Kaiser C, Asaba G, Rubaale T, Tukesiga E, Kipp W. Onchocerciasis-Associated Epilepsy with Head Nodding Seizures-Nodding Syndrome: A Case Series of 15 Patients from Western Uganda, 1994. *Am J Trop Med Hyg.* 2018;99(5):1211-8.
5. Kaiser C, Rubaale T, Tukesiga E, Kipp W, Asaba G. Nodding Syndrome, Western Uganda, 1994. *Am J Trop Med Hyg.* 8 juill 2015;93(1):198-202.
6. Sejvar JJ, Kakooza AM, Foltz JL, Makumbi I, Atai-Omoruto AD, Malimbo M, et al. Clinical, neurological, and electrophysiological features of nodding syndrome in Kitgum, Uganda: an observational case series. *Lancet Neurol.* févr 2013;12(2):166-74.
7. Iyengar PJ, Wamala J, Ratto J, Blanton C, Malimbo M, Lukwago L, et al. Prevalence of nodding syndrome--Uganda, 2012-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 18 juill 2014;63(28):603-6.
8. Foltz JL, Makumbi I, Sejvar JJ, Malimbo M, Ndyomugenyi R, Atai-Omoruto AD, et al. An Epidemiologic Investigation of Potential Risk Factors for Nodding Syndrome in Kitgum District, Uganda. *PLOS ONE.* 18 juin 2013;8(6):e66419.
9. World Health Organisation. International scientific meeting on Nodding Syndrome Kampala, Uganda [Internet]. 2012 [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/neglected_diseases/diseases/Nodding_syndrom_Kampala_Report_2012.pdf
10. Winkler AS, Friedrich K, König R, Meindl M, Helbok R, Unterberger I, et al. The head nodding syndrome—Clinical classification and possible causes. *Epilepsia.* 2008;49(12):2008-15.
11. Idro R, Opoka RO, Aanyu HT, Kakooza-Mwesige A, Piloya-Were T, Namusoke H, et al. Nodding syndrome in Ugandan children--clinical features, brain imaging and complications: a case series. *BMJ Open.* 3 mai 2013;3(5):e002540.
12. Winkler AS, Friedrich K, Meindl M, Kidunda A, Nassri A, Jilek-Aall L, et al. Clinical characteristics of people with head nodding in southern Tanzania. *Trop Doct.* juill 2010;40(3):173-5.
13. Idro R, Opar B, Wamala J, Abbo C, Onzivua S, Mwaka DA, et al. Is nodding syndrome an *Onchocerca volvulus*-induced neuroinflammatory disorder? Uganda's story of research in understanding the disease. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* avr 2016;45:112-7.
14. Jilek-Aall L, Jilek W, Miller JR. Clinical and Genetic Aspects of Seizure Disorders Prevalent in an Isolated African Population. *Epilepsia.* 1979;20(6):613-22.

15. Pollanen MS, Onzivua S, Robertson J, McKeever PM, Olawa F, Kitara DL, et al. Nodding syndrome in Uganda is a tauopathy. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1 nov 2018;136(5):691-7.
16. Prischich F, De Rinaldis M, Bruno F, Egeo G, Santori C, Zappaterreno A, et al. High prevalence of epilepsy in a village in the Littoral Province of Cameroon. *Epilepsy Res*. déc 2008;82(2-3):200-10.
17. Fodjo JNS, Mandro M, Mukendi D, Tepage F, Menon S, Abhafule G, et al. Onchocerciasis-associated epilepsy in the Democratic Republic of Congo: Clinical description and relationship with microfilarial density. *IBRO Rep*. 1 sept 2019;6:S506.
18. Landis JL, Palmer VS, Spencer PS. Nodding syndrome in Kitgum District, Uganda: association with conflict and internal displacement. *BMJ Open*. 4 nov 2014;4(11):e006195.
19. Spencer PS, Mazumder R, Palmer VS, Lasarev MR, Stadnik RC, King P, et al. Environmental, dietary and case-control study of Nodding Syndrome in Uganda: A post-measles brain disorder triggered by malnutrition? *J Neurol Sci*. 15 oct 2016;369:191-203.
20. Idro R, Namusoke H, Abbo C, Mutamba BB, Kakooza-Mwesige A, Opoka RO, et al. Patients with nodding syndrome in Uganda improve with symptomatic treatment: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 14 nov 2014;4(11):e006476.
21. Nyungura JL, Akim T, Lako A, Gordon A, Lejeng L, William G. Investigation into the nodding syndrome in Witto Payam, Western Equatoria state, 2010. *South Sudan Med J*. 2011;4(1):3-6.
22. Dowell SF, Sejvar JJ, Riek L, Vandemaele KAH, Lamunu M, Kuesel AC, et al. Nodding syndrome. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(9):1374-84.
23. Spencer PS, Kitara DL, Gazda SK, Winkler AS. Nodding syndrome: 2015 International Conference Report and Gulu Accord. *eNeurologicalSci*. 2016;3:80-3.
24. Föger K, Gora-Stahlberg G, Sejvar J, Ovuga E, Jilek-Aall L, Schmutzhard E, et al. Nakalanga syndrome: clinical characteristics, potential causes, and its relationship with recently described nodding syndrome. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(2):e0005201.
25. Piloya-Were T, Odongkara-Mpora B, Namusoke H, Idro R. Physical growth, puberty and hormones in adolescents with Nodding Syndrome; a pilot study. *BMC Res Notes*. 28 nov 2014;7:858.
26. Musisi S, Akena D, Nakimuli-Mpungu E, Abbo C, Okello J. Neuropsychiatric perspectives on nodding syndrome in northern Uganda: a case series study and a review of the literature. *Afr Health Sci*. juin 2013;13(2):205-18.
27. Idro R, Ogwang R, Kayongo E, Gumisiriza N, Lanyero A, Kakooza-Mwesige A, et al. The natural history of nodding syndrome. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 1 déc 2018;20(6):508-16.
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nodding syndrome - South Sudan, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 27 janv 2012;61(3):52-4.
29. Spencer PS, Mazumder R, Palmer VS, Pollanen MS. Nodding syndrome phenotypes. *Rev Neurol (Paris)*. déc 2019;175(10):679-85.

30. de Polo G, Romaniello R, Otim A, Benjamin K, Bonanni P, Borgatti R. Neurophysiological and clinical findings on Nodding Syndrome in 21 South Sudanese children and a review of the literature. *Seizure*. sept 2015;31:64-71.
31. Winkler AS, Friedrich K, Velicheti S, Dharsee J, König R, Nassri A, et al. MRI findings in people with epilepsy and nodding syndrome in an area endemic for onchocerciasis: an observational study. *Afr Health Sci*. juin 2013;13(2):529-40.
32. Spencer PS, Palmer VS, Jilek-Aall L. Nodding syndrome: Origins and natural history of a longstanding epileptic disorder in sub-Saharan Africa. *Afr Health Sci*. 2013;13(2):176-82.
33. Siewe JFN, Ngarka L, Tatah G, Mengnjo MK, Nfor LN, Chokote ES, et al. Clinical presentations of onchocerciasis-associated epilepsy (OAE) in Cameroon. *Epilepsy Behav EB*. 2019;90:70-8.
34. Mukendi D, Tepage F, Akonda I, Siewe JNF, Rotsaert A, Ndibmun CN, et al. High prevalence of epilepsy in an onchocerciasis endemic health zone in the Democratic Republic of the Congo, despite 14 years of community-directed treatment with ivermectin: A mixed-method assessment. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. févr 2019;79:187-94.
35. Waals FW van der, Goudsmit J, Gajdusek DC. See-ee: Clinical Characteristics of Highly Prevalent Seizure Disorders in the Gbawein and Wroughbarh Clan Region of Grand Bassa County, Liberia. *Neuroepidemiology*. 1983;2(1-2):35-44.
36. Olum S, Scolding P, Hardy C, Obol J, Scolding NJ. Nodding syndrome: a concise review. *Brain Commun*. 2020;2(1):37.
37. Johnson TP, Sejvar J, Nutman TB, Nath A. The Pathogenesis of Nodding Syndrome. In: Abbas AK, Aster JC, Feany MB, éditeurs. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, Vol 15, 2020. Palo Alto: Annual Reviews; 2020. p. 395-417.
38. Arony DA, Gazda S, Kitara DL. Could nodding syndrome in Northern Uganda be a form of autism spectrum disorder? an observational study design. *Pan Afr Med J*. 12 juin 2018;30:115.
39. Idro R, Anguzu R, Ogwang R, Akun P, Abbo C, Mwaka AD, et al. Doxycycline for the treatment of nodding syndrome (DONS); the study protocol of a phase II randomised controlled trial. *BMC Neurol*. 6 mars 2019;19(1):35.
40. Gumisiriza N, Kaiser C, Asaba G, Onen H, Mubiru F, Kisembo D, et al. Changes in epilepsy burden after onchocerciasis elimination in a hyperendemic focus of western Uganda: a comparison of two population-based, cross-sectional studies. *Lancet Infect Dis*. 26 juin 2020;20(11):1315-23.
41. Colebunders R, Hendy A, Mokili JL, Wamala JF, Kaducu J, Kur L, et al. Nodding syndrome and epilepsy in onchocerciasis endemic regions: comparing preliminary observations from South Sudan and the Democratic Republic of the Congo with data from Uganda. *BMC Res Notes*. 22 mars 2016;9:182.
42. Fallon A. Hundreds of New Nodding Disease Cases Reported - iUganda Info [Internet]. 2012 [cité 15 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.iuganda.ug/news/hundreds-of-new-nodding-disease-cases-reported/>

43. Colebunders R, Mandro M, Njamnshi AK, Boussinesq M, Hotterbeekx A, Kamgno J, et al. Report of the first international workshop on onchocerciasis-associated epilepsy. *Infect Dis Poverty*. 22 mars 2018;7:23.
44. Wamala JF, Malimbo M, Tepage F, Lukwago L, Okot CL, Cannon RO, et al. Nodding Syndrome May Be Only the Ears of the Hippo. *PLoS Negl Trop Dis*. août 2015;9(8):e0003880.
45. Spencer PS, Vandemaele K, Richer M, Palmer VS, Chungong S, Anker M, et al. Nodding syndrome in Mundri county, South Sudan: environmental, nutritional and infectious factors. *Afr Health Sci*. juin 2013;13(2):183-204.
46. Stacey HJ, Woodhouse L, Welburn SC, Jones JD. Aetiologies and therapies of nodding syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health Rep*. 2019;3:e2019066.
47. Hotterbeekx A, Lammens M, Idro R, Akun PR, Lukande R, Akena G, et al. Neuroinflammation and Not Tauopathy Is a Predominant Pathological Signature of Nodding Syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol*. nov 2019;78(11):1049-58.
48. Nutman TB, Kumaraswami V. Regulation of the immune response in lymphatic filariasis: perspectives on acute and chronic infection with *Wuchereria bancrofti* in South India. *Parasite Immunol*. juill 2001;23(7):389-99.
49. Dietmann A, Wallner B, König R, Friedrich K, Pfausler B, Deisenhammer F, et al. Nodding syndrome in Tanzania may not be associated with circulating anti-NMDA-and anti-VGKC receptor antibodies or decreased pyridoxal phosphate serum levels-a pilot study. *Afr Health Sci*. juin 2014;14(2):434-8.
50. Johnson TP, Tyagi R, Lee PR, Lee MH, Johnson KR, Kowalak J, et al. Nodding syndrome may be an autoimmune reaction to the parasitic worm *Onchocerca volvulus*. *Sci Transl Med*. 15 2017;9(377).
51. Buchmann K. « These nodding people »: Experiences of having a child with nodding syndrome in postconflict Northern Uganda. *Epilepsy Behav*. janv 2015;42:71-7.
52. Gazda S, Kitara DL. Treatment and rehabilitation outcomes of children affected with nodding syndrome in Northern Uganda: a descriptive case series. *Pan Afr Med J*. 2018;29:228.
53. Ministry of Health, Government of Uganda. Statement on nodding syndrome in Northern Uganda [Internet]. 2018 [cité 23 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.health.go.ug/document/statement-on-nodding-syndrome-in-northern-uganda/>
54. Årdal C, Røttingen JA. Financing and collaboration on research and development for nodding syndrome. *Health Res Policy Syst*. 17 mars 2016;14:19.
55. Schmutzhard E, Winkler AS. Nodding syndrome--a critical note and a plea to join forces. *Trop Med Int Health*. févr 2015;20(2):201-4.
56. Idro R, Musubire KA, Byamah MB, Namusoke H, Muron J, Abbo C, et al. Proposed guidelines for the management of nodding syndrome. *Afr Health Sci*. 1 janv 2013;13(2):219-225-225.

57. Abd-Elfarag GOE, Edridge AWD, Spijker R, Sebit MB, van Hensbroek MB. Nodding Syndrome: A Scoping Review. *Trop Med Infect Dis.* 11 déc 2021;6(4):211.
58. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 05 2016;5(1):210.
59. Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. *Ott Ott Hosp Res Inst.* 2011;2(1):1-12.
60. Mbelesso P, Tabo A, Aliamus V, Kamayengue-Guembo F, Yangatimbi E, Preux PM, et al. Sociocultural representations of epilepsy in schools in Bangui, Central African Republic. *Epilepsies.* 2009;21(3):307-12.
61. La République Centrafricaine. Portail du Gouvernement [Internet]. 2022 [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <http://gouv.cf/article/56/la-republique-centrafricaine>
62. Banque mondiale. République centrafricaine | Data [Internet]. 2022 [cité 16 nov 2021]. Disponible sur: <https://donnees.banquemondiale.org/pays/republique-centrafricaine?view=chart>
63. Metanmo S, Boumédiène F, Preux PM, Colebunders R, Siewe Fodjo JN, de Smet E, et al. First description of Nodding Syndrome in the Central African Republic. *PLoS Negl Trop Dis.* juin 2021;15(6):e0009430.
64. Wolf P, Koeppe M. Reflex epilepsies. *Handb Clin Neurol.* 2012;107:257-76.
65. Wolf P. Reflex epileptic mechanisms in humans: Lessons about natural ictogenesis. *Epilepsy Behav.* juin 2017;71(Part B):118-23.
66. Engel J, International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia.* juin 2001;42(6):796-803.
67. Colebunders R, Abd-Elfarag G, Carter JY, Olore PC, Puok K, Menon S, et al. Clinical characteristics of onchocerciasis-associated epilepsy in villages in Maridi County, Republic of South Sudan. *Seizure-Eur J Epilepsy.* nov 2018;62:108-15.
68. Colebunders R, Y Carter J, Olore PC, Puok K, Bhattacharyya S, Menon S, et al. High prevalence of onchocerciasis-associated epilepsy in villages in Maridi County, Republic of South Sudan: A community-based survey. *Seizure.* déc 2018;63:93-101.
69. Denis AA, Galloway P, Collines A, David MEF and*Dr PKL. Metabolic analyses of nodding syndrome in Uganda: a pilot study is a biotinidase and acetyl carnitine deficiency; a metabolic disorder. An observational study design. *World J Pharm Med Res.* 2018;4(1):160-74.
70. Mmbando BP, Suykerbuyk P, Mnacho M, Kakorozya A, Matuja W, Hendy A, et al. High prevalence of epilepsy in two rural onchocerciasis endemic villages in the Mahenge area, Tanzania, after 20 years of community directed treatment with ivermectin. *Infect Dis Poverty.* 20 juin 2018;7:64.
71. Bhwana D, Mmbando BP, Dekker MCJ, Mnacho M, Kakorozya A, Matuja W, et al. Clinical presentation of epilepsy in six villages in an onchocerciasis endemic area in Mahenge, Tanzania. *Epileptic Disord.* oct 2019;21(5):425-35.

72. König R, Nassri A, Meindl M, Matuja W, Kidunda AR, Siegmund V, et al. The role of *Onchocerca volvulus* in the development of epilepsy in a rural area of Tanzania. *Parasitology*. sept 2010;137(10):1559-68.
73. Benedek G, Abed El Latif M, Miller K, Rivkin M, Ramadhan Lasu AA, Riek LP, et al. Protection or susceptibility to devastating childhood epilepsy: Nodding Syndrome associates with immunogenetic fingerprints in the HLA binding groove. *PLoS Negl Trop Dis*. 8 juill 2020;14(7):e0008436.
74. Benedek G, Abed El Latif M, Miller K, Rivkin M, Ahmed Ramadhan Lasu A, P. Riek L, et al. Macrophage migration inhibitory factor in Nodding syndrome. *PLoS Negl Trop Dis*. 18 oct 2021;15(10):e0009821.
75. DI K, J O, Ad M. Nodding Syndrome in Uganda - A Disease Cluster: An Epidemiological Dilemma. *Pac J Med Sci*. 2013;21-33.
76. Hotterbeekx A, Vieri MK, Ramberger M, Jozefzoon-Aghai A, Mandro M, Tepage F, et al. No Evidence for the Involvement of Leiomodin-1 Antibodies in the Pathogenesis of Onchocerciasis-Associated Epilepsy. *Pathogens*. 5 juill 2021;10(7):845.
77. Kitara DL, Mwaka AD, Wabinga HR, Bwangamoi PO. Pyomyositis in Nodding Syndrome (NS) patient--a case report. *Pan Afr Med J*. 2013;16:65.
78. Kitara DL, Gazda S, Ambrose E, Ambrose O, Angwech C, Palmer V, et al. Nodding episodes and high anion gap in a 13 year old child with nodding syndrome: a case report. *Br J Med Med Res*. 2015;6(8):851.
79. Echodu R, Edema H, Malinga GM, Hendy A, Colebunders R, Moriku Kaducu J, et al. Is nodding syndrome in northern Uganda linked to consumption of mycotoxin contaminated food grains? *BMC Res Notes*. 24 sept 2018;11(1):678.
80. Kitara DL, Mwaka AD, Kigonya E. High anion gap metabolic acidosis among children with Nodding Syndrome (NS) in Northern Uganda: Case series. *Br J Med Med Res*. 2014;4(6):1301.
81. Nakigudde J, Mutamba BB, Bazeyo W, Musisi S, James O. An exploration of caregiver burden for children with nodding syndrome (lucluc) in Northern Uganda. *BMC Psychiatry*. 22 2016;16:255.
82. Soldatos A, Nutman T, Groden C, Wahl C, Inati S, Buckler G, et al. Evaluation and Immunomodulatory Treatment at the NIH of Children with Nodding Syndrome from Northern Uganda (S37.005). *Neurology [Internet]*. 6 avr 2015 [cité 10 févr 2022];84(14 Supplement). Disponible sur: https://n.neurology.org/content/84/14_Supplement/S37.005
83. Siewe Fodjo JN, Tatah G, Tabah EN, Ngarka L, Nfor LN, Chokote SE, et al. Epidemiology of onchocerciasis-associated epilepsy in the Mbam and Sanaga river valleys of Cameroon: impact of more than 13 years of ivermectin. *Infect Dis Poverty*. 3 déc 2018;7(1):114.
84. Abd-Elfarag G, Carter JY, Raimon S, Sebit W, Suliman A, Fodjo JNS, et al. Persons with onchocerciasis-associated epilepsy and nodding seizures have a more severe form of epilepsy with more cognitive impairment and higher levels of *Onchocerca volvulus* infection. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 1 juin 2020;22(3):301-8.

85. Mandro M, Siewe Fodjo JN, Mukendi D, Dusabimana A, Menon S, Haesendonckx S, et al. Ivermectin as an adjuvant to anti-epileptic treatment in persons with onchocerciasis-associated epilepsy: A randomized proof-of-concept clinical trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(1):e0007966.
86. Boulle C, Njamnshi AK, Dema F, Mengnjo MK, Fodjo JNS, Bissek ACZK, et al. Impact of 19years of mass drug administration with ivermectin on epilepsy burden in a hyperendemic onchocerciasis area in Cameroon. *Parasit Vectors*. 19 mars 2019;12:114.
87. Jada SR, Siewe Fodjo JN, Abd-Elfarag G, Tionga M, Carter JY, Logora MY, et al. Epilepsy-related stigma and cost in two onchocerciasis-endemic areas in South Sudan: A pilot descriptive study. *Seizure*. 11 août 2020;81:151-6.
88. Obol JH, Arony DA, Wanyama R, Moi KL, Bodo B, Odong PO, et al. Reduced plasma concentrations of vitamin B6 and increased plasma concentrations of the neurotoxin 3-hydroxykynurenine are associated with nodding syndrome: a case control study in Gulu and Amuru districts, Northern Uganda. *Pan Afr Med J*. 2016;24:123.
89. Levite M, Zelig D, Friedman A, Ilouz N, Eilam R, Bromberg Z, et al. Dual-targeted Autoimmune Sword in fatal epilepsy: Patient's glutamate receptor AMPA GluR3 autoimmune antibodies bind, induce ROS, and kill both human neural cells and T cells. *J Autoimmun*. 10 avr 2020;112:102462.
90. Kitara DL, Mwaka AD, Anywar DA, Uwonda G, Abwang B, Kigonya E. Nodding Syndrome (NS) in Northern Uganda: A probable metabolic disorder. *J Adv Med Med Res*. 2013;2054-68.
91. Arony DA, Gazda S, Kitara DL. Could Nodding Syndrome (NS) in Northern Uganda be an environmentally induced alteration of ancestral microbiota? *Pan Afr Med J*. 30 oct 2018;31:152.
92. Ogwang R, Muhanguzi D, Mwikali K, Anguzu R, Kubofcik J, Nutman TB, et al. Systemic and cerebrospinal fluid immune and complement activation in Ugandan children and adolescents with long-standing nodding syndrome: a case-control study. *Epilepsia Open*.
93. Kakooza-Mwesige A, Dhossche DM, Idro R, Akena D, Nalugya J, Opar BT. Catatonia in Ugandan children with nodding syndrome and effects of treatment with lorazepam: a pilot study. *BMC Res Notes*. 28 déc 2015;8:825.
94. Ogwang R, Anguzu R, Akun P, Ningwa A, Kayongo E, Marsh K, et al. Asymptomatic malaria parasitaemia and seizure control in children with nodding syndrome; a cross-sectional study. *BMJ Open*. 18 oct 2018;8(10):e023624.
95. Winkler AS, Wallner B, Friedrich K, Pfausler B, Unterberger I, Matuja W, et al. A longitudinal study on nodding syndrome--a new African epilepsy disorder. *Epilepsia*. janv 2014;55(1):86-93.
96. Lenaerts E, Mandro M, Mukendi D, Suykerbuyk P, Dolo H, Wonya' Rossi D, et al. High prevalence of epilepsy in onchocerciasis endemic health areas in Democratic Republic of the Congo. *Infect Dis Poverty*. 1 août 2018;7(1):68.

97. Durringer J, Mazumder R, Palmer V, Craig AM, Spencer P. Case-Control Study of Nodding Syndrome in Acholiland: Urinary Multi-Mycotoxin Screening. *Toxins*. 27 avr 2021;13(5):313.
98. Gumisiriza N, Kugler M, Brusselaers N, Mubiru F, Anguzu R, Ningwa A, et al. Risk Factors for Nodding Syndrome and Other Forms of Epilepsy in Northern Uganda: A Case-Control Study. *Pathogens*. 9 nov 2021;10(11):1451.
99. Hotterbeekx A, Raimon S, Abd-Elfarag G, Carter JY, Sebit W, Suliman A, et al. *Onchocerca volvulus* is not detected in the cerebrospinal fluid of persons with onchocerciasis-associated epilepsy. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 29 nov 2019;91:119-23.
100. Vieri MK, Hotterbeekx A, Mandro M, Siewe Fodjo JN, Dusabimana A, Nyisi F, et al. Serotonin Levels in the Serum of Persons with Onchocerciasis-Associated Epilepsy: A Case-Control Study. *Pathog Basel Switz*. 8 juin 2021;10(6):720.
101. Lagoro DK, Gazda S. Nodding syndrome in Northern Uganda; treatment and rehabilitation outcomes: a longitudinal study design. *World J Pharm Res*. 2017;6(14):150-69.
102. Gumisiriza N, Mubiru F, Fodjo JNS, Kayitale MM, Hotterbeekx A, Idro R, et al. Prevalence and incidence of nodding syndrome and other forms of epilepsy in onchocerciasis-endemic areas in northern Uganda after the implementation of onchocerciasis control measures. *Infect Dis Poverty*. 2 mars 2020;9(1):12.
103. Walther S, Stegmayer K, Wilson JE, Heckers S. Structure and neural mechanisms of catatonia. *Lancet Psychiatry*. juill 2019;6(7):610-9.
104. Agarwal V, Chauhan S, Gupta RK. Pyomyositis. *Neuroimaging Clin N Am*. nov 2011;21(4):975-83, x.
105. Baird G, Cass H, Slonims V. Diagnosis of autism. *BMJ*. 30 août 2003;327(7413):488-93.
106. Lord C, Cook EH, Leventhal BL, Amaral DG. Autism Spectrum Disorders. *Neuron*. 1 nov 2000;28(2):355-63.
107. Kipp W, Kasoro S, Burnham G. Onchocerciasis and epilepsy in Uganda. *The Lancet*. 15 janv 1994;343(8890):183-4.
108. Ovuga E, Kipp W, Mungherera M, Kasoro S. Epilepsy and retarded growth in a hyperendemic focus of onchocerciasis in rural western Uganda. *East Afr Med J*. oct 1992;69(10):554-6.
109. Boussinesq M, Pion SDS, Demanga-Ngangue null, Kamgno J. Relationship between onchocerciasis and epilepsy: a matched case-control study in the Mbam Valley, Republic of Cameroon. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. oct 2002;96(5):537-41.
110. Pion SDS, Kaiser C, Boutros-Toni F, Cournil A, Taylor MM, Meredith SEO, et al. Epilepsy in onchocerciasis endemic areas: systematic review and meta-analysis of population-based surveys. *PLoS Negl Trop Dis*. 16 juin 2009;3(6):e461.
111. Kaiser C, Pion SDS, Boussinesq M. Case-control studies on the relationship between onchocerciasis and epilepsy: systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(3):e2147.

112. Sehgal R, Agarwal N, Gera R. Nodding syndrome- an Indian case. *Afr Health Sci.* sept 2018;18(3):837-41.
113. Colebunders R, Siewe Fodjo JN, Hopkins A, Hotterbeekx A, Lakwo TL, Kalinga A, et al. From river blindness to river epilepsy: Implications for onchocerciasis elimination programmes. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(7):e0007407.
114. Roach M, Cantu A, Vieri MK, Cotten M, Kellam P, Phan M, et al. No Evidence Known Viruses Play a Role in the Pathogenesis of Onchocerciasis-Associated Epilepsy. An Explorative Metagenomic Case-Control Study. *Pathogens.* 22 juin 2021;10(7):787.
115. Vieri MK, Hotterbeekx A, Raimon S, Abd-Elfarag G, Mukendi D, Carter JY, et al. Cytokines and Onchocerciasis-Associated Epilepsy, a Pilot Study and Review of the Literature. *Pathog Basel Switz.* 7 mars 2021;10(3):310.
116. Pranzatelli MR. Infantile spasms versus myoclonus: is there a connection? *Int Rev Neurobiol.* 2002;49:285-314.
117. Auvin S, Lamblin MD, Cuvellier JC, Vallée L. A patient with myoclonic epilepsy in infancy followed by myoclonic astatic epilepsy. *Seizure.* mai 2012;21(4):300-3.
118. Gulati P, Jain P, Qashqari H, Bradbury L, Cooper P, Otsubo H, et al. Peri-oral myoclonia with absences with multiple facial and upper body myoclonia: Overlap epilepsy syndrome. *J Clin Neurosci.* août 2018;54:135-7.
119. Singanamalla B, Suthar R. Rhythmic Head Nodding With Absence Seizures. *Pediatr Neurol.* janv 2020;102:78-78.
120. Kumar A, Sharma S. Complex Partial Seizure [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 26 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519030/>
121. Brockhaus A, Elger CE. Complex partial seizures of temporal lobe origin in children of different age groups. *Epilepsia.* déc 1995;36(12):1173-81.
122. Kitara DL, Bwangamoi PO, Wabinga H, Odida M. High Prevalence of Malnutrition among the Above Thirteen with Primary Pyomyositis in Northern Uganda. *Br J Med Med Res.* 2015;6(8):814-22.
123. Moss WJ. Measles. *Lancet Lond Engl.* 2 déc 2017;390(10111):2490-502.
124. Moss WJ, Griffin DE. Measles. *Lancet Lond Engl.* 14 janv 2012;379(9811):153-64.
125. Dunn JJ, Baldanti F, Puchhammer E, Panning M, Perez O, Harvala H, et al. Measles is Back - Considerations for laboratory diagnosis. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* juill 2020;128:104430.
126. Riddell MA, Moss WJ, Hauer D, Monze M, Griffin DE. Slow clearance of measles virus RNA after acute infection. *J Clin Virol.* 1 août 2007;39(4):312-7.
127. Rowe RD, Rose V, Wilson GJ, Lightfoot N. Kawasaki disease: a measles cover-up? *CMAJ Can Med Assoc J.* 1 juin 1987;136(11):1146.
128. Buonsenso D, Macchiarulo G, Supino MC, La Penna F, Scateni S, Marchesi A, et al. Laboratory Biomarkers to Facilitate Differential Diagnosis between Measles and

- Kawasaki Disease in a Pediatric Emergency Room: A Retrospective Study. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 1 mai 2018;10(1):e2018033.
129. Spencer PS, Okot C, Palmer VS, Valdes Angues R, Mazumder R. Nodding syndrome: A key role for sources of nutrition? *eNeurologicalSci.* juin 2022;27:100401.
 130. Bindoff LA, Engelsens BA. Mitochondrial diseases and epilepsy. *Epilepsia.* sept 2012;53 Suppl 4:92-7.
 131. Khurana DS, Valencia I, Goldenthal MJ, Legido A. Mitochondrial dysfunction in epilepsy. *Semin Pediatr Neurol.* sept 2013;20(3):176-87.
 132. Rahman S. Mitochondrial disease and epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* mai 2012;54(5):397-406.
 133. Lee YM, Kang HC, Lee JS, Kim SH, Kim EY, Lee SK, et al. Mitochondrial respiratory chain defects: Underlying etiology in various epileptic conditions. *Epilepsia.* 2008;49(4):685-90.
 134. Ruiz-Pesini E, Lott MT, Procaccio V, Poole JC, Brandon MC, Mishmar D, et al. An enhanced MITOMAP with a global mtDNA mutational phylogeny. *Nucleic Acids Res.* 1 janv 2007;35(1 Supplement):D823-8.
 135. Kitara DL, Amone C, Odongkara MB. Perception of the population in Northern Uganda to nodding syndrome. *J Med Med Sci.* 2012;3(7):464-70.
 136. Allison AC. polymorphism and natural selection in human populations. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1964;29:137-49.
 137. Labie D. Polymorphismes génétiques et développement du paludisme: au delà du cas de la drépanocytose. *Médecine/sciences.* 1994;10(8/9):905-6.
 138. Dedeken P, Sebera F, Mutungirehe S, Garrez I, Umwiringirwa J, Van Steenkiste F, et al. High prevalence of epilepsy in Northern Rwanda: Exploring gender differences. *Brain Behav.* nov 2021;11(11):e2377.
 139. Simms V, Atijosan O, Kuper H, Nuhu A, Rischewski D, Lavy C. Prevalence of epilepsy in Rwanda: a national cross-sectional survey. *Trop Med Int Health TM IH.* août 2008;13(8):1047-53.
 140. Nicoletti A, Bartoloni A, Sofia V, Mantella A, Nsengiyumva G, Frescaline G, et al. Epilepsy and toxocariasis: a case-control study in Burundi. *Epilepsia.* mai 2007;48(5):894-9.
 141. Nsengiyumva G, Druet-Cabanac M, Ramanankandrasana B, Bouteille B, Nsizabira L, Preux PM. Cysticercosis as a major risk factor for epilepsy in Burundi, east Africa. *Epilepsia.* juill 2003;44(7):950-5.
 142. Nsengiyumva G, Druet-Cabanac M, Nsizabira L, Preux PM, Vergnenègre A. Economic evaluation of epilepsy in Kiremba (Burundi): a case-control study. *Epilepsia.* juin 2004;45(6):673-7.
 143. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* avr 2014;55(4):475-82.

144. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*. mai 1988;19(5):604-7.
145. Mbuba CK, Abubakar A, Odermatt P, Newton CR, Carter JA. Development and validation of the Kilifi Stigma Scale for Epilepsy in Kenya. *Epilepsy Behav*. mai 2012;24(1):81-5.
146. Terson A. *Ophtalmologie du médecin praticien*. Paris: Masson; 1916. iv-480 p.
147. Formenti F, Tang THT, Tamarozzi F, Silva R, La Marca G, Pajola B, et al. Preliminary comparison between an in-house real-time PCR vs microscopy for the diagnosis of Loa loa and Mansonella perstans. *Acta Trop*. avr 2021;216:105838.
148. Deribe K, Florence L, Kelemework A, Getaneh T, Tsegay G, Cano J, et al. Developing and validating a clinical algorithm for the diagnosis of podoconiosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 11 nov 2020;114(12):916-25.
149. Small ST, Tisch DJ, Zimmerman PA. Molecular epidemiology, phylogeny and evolution of the filarial nematode *Wuchereria bancrofti*. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. déc 2014;28:33-43.
150. Magnus E, Vervoort T, Van Meirvenne N. A card-agglutination test with stained trypanosomes (C. A. T.T.) for the serological diagnosis of *T. b. gambiense* tripanosomiasis. *Ann Soc Belg Med Trop*. 1978;58(3):169-76.
151. Wastling SL, Welburn SC. Diagnosis of human sleeping sickness: sense and sensitivity. *Trends Parasitol*. sept 2011;27(9):394-402.
152. Dalkey N, Helmer O. An Experimental Application of the DELPHI Method to the Use of Experts. *Manag Sci*. 1 avr 1963;9(3):458-67.
153. Newell ED, Vyungimana F, Bradley JE. Epilepsy, retarded growth and onchocerciasis, in two areas of different endemicity of onchocerciasis in Burundi. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. oct 1997;91(5):525-7.
154. Colebunders R, Suykerbuyk P, Jacob ST, van Oijen M. Nodding syndrome, other forms of epilepsy, and the Nakalanga syndrome most likely directly or indirectly caused by *Onchocerca volvulus*. *J Neurol Sci*. 15 janv 2017;372:439-40.
155. Casis SG. El síndrome epiléptico y sus relaciones con la oncocercosis. *Boletín Salubr E Hig*. 1938;1:11-31.
156. Duke B, Vincelette J, Moore P. Microfilariae in the cerebrospinal fluid, and neurological complications, during treatment of onchocerciasis with diethylcarbamazine. *Tropenmed Parasitol*. 1976;27(2):123-32.
157. Raper AB, Ladkin RG. Endemic dwarfism in Uganda. *East Afr Med J*. sept 1950;27(9):339-59.
158. Jelliffe DB, Jones PR, Stroud CE. Nakalanga notes on the endemic dwarfism of Uganda. *Trop Geogr Med*. juin 1962;14:97-104.
159. Kipp W, Burnham G, Bamuhiiga J, Leichsenring M. The Nakalanga syndrome in Kabarole District, Western Uganda. *Am J Trop Med Hyg*. janv 1996;54(1):80-3.

160. Comen AP. Onchocerciasis in the Kaffa Province of Ethiopia. *Trop Geogr Med.* déc 1967;19(4):231-46.
161. Geelhand de Merxem D, Siewe Fodjo JN, Menon S, Hotterbeekx A, Colebunders R. Nodding syndrome research, lessons learned from the NSETHIO project. *Glob Ment Health Camb Engl.* 2019;6:e26.
162. Hotterbeekx A, Lammens M, Onzivua S, Lukande R, Olwa F, Kumar-Singh S, et al. Neuropathological Changes in Nakalanga Syndrome-A Case Report. *Pathog Basel Switz.* 23 janv 2021;10(2):116.
163. van Bommel K, Derluyn I, Stroeken K. Nodding syndrome or disease? On the conceptualization of an illness-in-the-making. *Ethn Health.* 1 janv 2014;19:100-18.
164. Mitchell KB, Kornfeld J, Adiamo J, Mugenyi A, Schmutzhard E, Ovuga E, et al. Nodding syndrome in northern Uganda: Overview and community perspectives. *Epilepsy Behav.* 2013;26(1):22-4.
165. Sow A. Accès aux soins des épileptiques en Guinée : enquête sur les obstacles liés au contexte socio-anthropologique et à la disponibilité des médicaments. *Epilepsies.* 1 janv 2008;20(1):38-44.
166. Boumediene F, Dumas M, Preux PM. Initiatives pour la prise en charge de l'épilepsie en zone tropicale. *Rev Neurol (Paris).* 1 avr 2019;175:S159.
167. World Health Organisation, UNICEF, Programme alimentaire mondial. Prise en charge communautaire de la malnutrition aigüe sévère [Internet]. World Health Organisation. 2007 [cité 27 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications-detail/9789280641479>
168. Marie LDA. La Lutte Contre L'épilepsie Par La Rééducation Alimentaire. *Epilepsia.* 1911;A2(3):265-73.
169. GEYELIN HR. Fasting as a method for treating epilepsy. *Med Rec.* 1921;99:1037-9.
170. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia.* nov 2008;49 Suppl 8:3-5.
171. WILDER R. The effects of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Proc.* 1921;2:307-8.
172. Wilder R. High fat diets in epilepsy. *Mayo Clin Bull.* 1921;2:308.
173. Höhn S, Dozières-Puyravel B, Auvin S. History of dietary treatment from Wilder's hypothesis to the first open studies in the 1920s. *Epilepsy Behav.* 1 déc 2019;101:106588.
174. Nylen K, Likhodii S, Burnham WM. The ketogenic diet: Proposed mechanisms of action. *Neurotherapeutics.* avr 2009;6(2):402-5.
175. Sampaio LP de B. Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr.* oct 2016;74:842-8.
176. Livingston S. Comprehensive management of epilepsy in infancy, childhood and adolescence. Charles C. Thomas PubSpringfield USA. 1972;30-45.

177. Kossoff EH, McGrogan JR. Worldwide Use of the Ketogenic Diet. *Epilepsia*. 2005;46(2):280-9.
178. Vining EPG, Freeman JM, Ballaban-Gil K, Camfield CS, Camfield PR, Holmes GL, et al. A Multicenter Study of the Efficacy of the Ketogenic Diet. *Arch Neurol*. 1 nov 1998;55(11):1433-7.
179. Augustin K, Khabbush A, Williams S, Eaton S, Orford M, Cross JH, et al. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. *Lancet Neurol*. 1 janv 2018;17(1):84-93.
180. Bridge EM, Iob LV. The mechanism of the ketogenic diet in epilepsy. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1931;48:373-89.
181. Schwartzkroin PA. Mechanisms underlying the anti-epileptic efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsy Res*. déc 1999;37(3):171-80.
182. Masino SA, Rho JM. Mechanisms of Ketogenic Diet Action. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, éditeurs. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012 [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/med/9780199746545.003.0078>
183. Lutas A, Yellen G. The ketogenic diet: metabolic influences on brain excitability and epilepsy. *Trends Neurosci*. janv 2013;36(1):32-40.
184. Rho JM. How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? *Neurosci Lett*. 10 janv 2017;637:4-10.
185. Appleton DB, DeVivo DC. An animal model for the ketogenic diet. *Epilepsia*. juin 1974;15(2):211-27.
186. Nordli DR, De Vivo DC. Effects of the Ketogenic Diet on Cerebral Energy Metabolism. In: Stafstrom CE, Rho JM, éditeurs. *Epilepsy and the Ketogenic Diet* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2004 [cité 3 juin 2022]. p. 179-84. (Nutrition and Health). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-59259-808-3_14
187. Bough KJ, Wetherington J, Hassel B, Pare JF, Gawryluk JW, Greene JG, et al. Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. *Ann Neurol*. août 2006;60(2):223-35.
188. Greene AE, Todorova MT, Seyfried TN. Perspectives on the metabolic management of epilepsy through dietary reduction of glucose and elevation of ketone bodies. *J Neurochem*. août 2003;86(3):529-37.
189. Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Nissim I. The ketogenic diet: interactions with brain amino acid handling. In: *Epilepsy and the ketogenic diet*. 1^{re} éd. Totowa (NJ): Humana Press; 2004. p. 185-200.
190. Likhodii SS, Serbanescu I, Cortez MA, Murphy P, Snead OC, Burnham WM. Anticonvulsant properties of acetone, a brain ketone elevated by the ketogenic diet. *Ann Neurol*. août 2003;54(2):219-26.
191. Boison D. New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Curr Opin Neurol*. avr 2017;30(2):187-92.

192. Bodenant M, Moreau C, Sejourne C, Auvin S, Delval A, Cuisset JM, et al. Intérêt du régime cétoène dans le traitement d'un état de mal épileptique résistant de l'adulte. *Rev Neurol (Paris)*. 1 févr 2008;164(2):194-9.
193. Nabbout R. Le régime cétoène en pédiatrie. *Lett Neurol*. 2010;14(2).
194. Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The Ketogenic Diet: One Decade Later. *Pediatrics*. 1 mars 2007;119(3):535-43.
195. Hemingway C, Freeman JM, Pillas DJ, Pyzik PL. The ketogenic diet: a 3- to 6-year follow-up of 150 children enrolled prospectively. *Pediatrics*. oct 2001;108(4):898-905.
196. Levy RG, Cooper PP. Ketogenic diet for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2003 [cité 3 juin 2022];(3). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001903/full>
197. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics*. avr 2000;105(4):e46.
198. Keene DL. A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol*. juill 2006;35(1):1-5.
199. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly LM. The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics*. déc 1998;102(6):1358-63.
200. Coppola G, Veggiotti P, Cusmai R, Bertoli S, Cardinali S, Dionisi-Vici C, et al. The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: an Italian multicentric experience. *Epilepsy Res*. 1 févr 2002;48(3):221-7.
201. Ville D. Indications du régime cétoène. In: *Le régime cétoène chez l'enfant*. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2011. p. 25-32.
202. Kossoff EH. International consensus statement on clinical implementation of the ketogenic diet: agreement, flexibility, and controversy. *Epilepsia*. nov 2008;49 Suppl 8:11-3.
203. Peters MDJ, Godfrey CM, Khalil H, McInerney P, Parker D, Soares CB. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *JBI Evid Implement*. sept 2015;13(3):141-6.
204. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol*. 19 nov 2018;18(1):143.
205. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci IS*. 20 sept 2010;5:69.
206. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. 1 févr 2005;8(1):19-32.

Annexes

Annexe 1. Lecture critique de la Scoping Review récemment publiée	237
Annexe 1.1. Méthodes de la Scoping Review.....	237
Annexe 1.2. Résultats principaux de la Scoping Review	238
Annexe 1.3. Discussion de la qualité de la Scoping review	239
Annexe 1.4. Comparaison avec la Scoping review	241
Annexe 2. Matériel supplémentaire de l'article publié.....	245
Annexe 3. Villages de la commune de Bimbo 5 : Secteur Landja Mboko	276
Annexe 4. Questionnaire de dépistage de l'épilepsie et du Nodding syndrome.....	277
Annexe 5. Questionnaire de confirmation de l'épilepsie	278
Annexe 6. Echelle de Rankin modifiée (mRS).....	282
Annexe 7. Echelle de Kilifi.....	283
Annexe 8. Budget prévisionnel de l'enquête à visée étiologique	285

Annexe 1. Lecture critique de la Scoping Review récemment publiée

Annexe 1.1. Méthodes de la Scoping Review

Comme l'indique son titre, il s'agissait d'une Scoping Review sur le NS.

Dans l'introduction, les auteurs précisait qu'il n'existait aucune revue systématique publiée sur le NS à la date de publication de leur article (11 Décembre 2021) et que les quelques revues (qui pour la plupart étaient des revues descriptives de la littérature) existantes devraient être mises à jour, ce qui justifiait leur étude. Cette information n'est pas totalement exacte, car au moins une revue systématique de la littérature a été faite et elle date de 2019 [46]. Cette revue systématique s'était intéressée à des points spécifiques du NS : les étiologies et les thérapies du NS. De plus, ils font bien une scoping review et non une revue systématique.

L'objectif de l'étude était assez clair et correspondait bien au design de l'étude. Il s'agissait de faire une présentation générale de l'état de connaissance et surtout des lacunes existant sur le NS. Comme le précisent certains auteurs, les scoping review sont particulièrement utiles lorsqu'un sujet n'a pas encore été examiné de manière exhaustive, ou présente une nature vaste, complexe ou hétérogène [203]. Elles sont un outil idéal pour déterminer la portée ou la couverture d'un corpus de littérature sur un sujet donné et donnent une indication claire du volume de littérature et d'études disponibles [204]. Elles abordent des questions de recherche larges et généralement dans le but de cartographier la littérature [203,204]. Le NS étant un sujet dont de nombreux aspects restent complexes, laissant ainsi plusieurs questions en suspens, il se prête donc bien à l'exercice des scoping review. Cependant, les scoping review sont souvent critiquées pour leur manque d'objectivité. En effet, même s'il existe une stratégie de recherche, celle-ci est souvent influencée par l'expertise des équipes ou de l'auteur qui mène la recherche. Dans cette scoping review, six domaines avaient été abordés : l'épidémiologie du NS (1), son étiologie (2), sa physiopathologie (3), ses caractéristiques cliniques (4), son diagnostic, ses traitement et pronostic (5) et enfin, les perceptions des différentes communautés ainsi que l'impact psychosocial et économique du NS (6). Elle présentait ainsi un panoramique sur la situation du NS.

Conformément aux objectifs de l'étude, les critères d'inclusion étaient assez larges. Toutes les études (depuis 1946) dans lesquelles des cas de NS avaient été rapportés (ou des cas s'y apparentant) ont été incluses nonobstant la définition utilisée, l'âge des patients, le type de publication (à l'exception des revues), le critère de jugement ou le lieu de l'étude. Exception faite pour la langue, seules les études en anglais ont été incluses. Étaient exclues les études portant sur d'autres formes d'épilepsies ou les articles n'utilisant pas des données originales issues d'une enquête.

Une recherche systématique avait été faite sur quatre grandes bases de données (Medline, Embase, Scopus et Global Health Library) à la recherche d'articles publiés entre Janvier 1946 et Novembre 2021. De la littérature grise avait aussi été consultée de même que les références des articles. La stratégie de recherche ainsi que les équations de recherche ont été présentées. D'une manière générale, la méthode utilisée pour la réalisation de leur étude correspondait aux directives d'extension PRISMA, ainsi qu'aux directives et méthodes établies par le Joanna Briggs Institute pour une scoping review [203,205,206]. En somme, la méthode semble rigoureuse et bien conduite pour ce type de revue. Les critères d'inclusion, les bases de données et la littérature grise consultées laissent penser que la recherche a été plus exhaustive et a permis de couvrir un vaste corpus sur le sujet. De plus, la stratégie de recherche ainsi présentée est répliquable. Toutefois, cette méthode est très semblable à celle d'une revue systématique et on se demande bien pourquoi les auteurs ont préféré le terme scoping review.

Annexe 1.2. Résultats principaux de la Scoping Review

La recherche initiale dans les bases de données avait retrouvé 1470 articles parmi lesquels 69 ont finalement été retenus et inclus dans cette revue. Les résultats sont ensuite présentés selon les différentes thématiques : 22 articles traitaient de l'épidémiologie du NS, 21 de l'étiologie, 15 de la physiopathologie, 22 des caractéristiques cliniques, 10 du diagnostic, prise en charge et pronostic, 12 de la perception des communautés, de l'impact économique et psychosocial. Un article pouvant traiter de plusieurs thématiques à lui seul, la somme des articles selon les thématiques n'est pas égale à 69. De manière générale, une bonne synthèse de chaque thématique a été faite et dans la mesure du possible, des tableaux récapitulatifs étaient présentés comme dans le cas de l'étiologie du NS. Toujours en prenant l'exemple de l'étiologie, elle était présentée en différentes sous-parties selon le type d'étiologie (infectieuse, nutritionnelle, auto-immunitaire, toxique, hormonale, métabolique et génétique) permettant ainsi d'avoir une vue d'ensemble de ce qui a jusqu'ici été exploré. Toutefois, on trouve quelques erreurs d'interprétation dans certains résultats. Par exemple, ils mentionnent qu'une récente étude cas-témoins [114] n'avait trouvé aucune association entre le NS et les virus suivants : *Anelloviridae*, *Hepadnaviridae* (hepatitis B), *Flaviviridae*, *Herpesviridae*, *Polyomaviridae* (humanpolyomavirus), *Papillomaviridae*, and *Virgaviridae* ; pourtant aucun cas de NS n'avait été retrouvé dans cette étude qui avait eu lieu à Titule, Province de Bas-Uélé en RDC. Il s'agissait en fait des autres formes d'épilepsie. Ils disent également qu'une étude aurait rapporté une diminution des taux d'IL-13 chez des cas de NS [115] ; pourtant là encore, il s'agissait d'autres formes d'épilepsie.

Il est de coutume de présenter une synthèse des résultats principaux sous forme de carte dans les scoping review [203,204] toujours dans l'optique d'avoir un panorama, mais cette carte n'a

pas été faite probablement parce que cette dernière traitait de plusieurs thématiques souvent difficiles à regrouper de manière défendable.

Dans la discussion, après avoir rappelé les résultats principaux, les auteurs s'appuyaient sur ces derniers pour donner leurs arguments pour ou contre les différentes hypothèses évoquées. Sans surprise, la discussion tournait surtout autour de l'étiologie du NS qui reste sujet à débat dans la communauté scientifique. Pour chaque hypothèse étiologique évoquée, ils essayaient d'en faire ressortir les lacunes et donc le besoin d'études supplémentaires. Les mécanismes physiopathologiques étaient également évoqués et les auteurs proposaient même de nouvelles pistes concernant certaines étiologies. À titre d'exemple, ils ont proposé deux mécanismes par lesquels l'onchocercose pouvait jouer un rôle dans le NS.

- L'infection par l'OV pourrait être un facteur de confusion associé à une cause qui reste à déterminer. Par exemple, le NS peut être causé par un virus neurotrope non identifié transmis par le même vecteur que l'OV, à savoir les mouches noires (encore appelées simulies).
- Il pourrait exister une relation de causalité inverse entre l'OV et le NS dans laquelle les patients atteints de NS pourraient avoir un risque accru d'être infectés par l'OV. Les auteurs soutiennent la plausibilité de cette deuxième hypothèse par le fait que les individus atteints de NS sont souvent isolés, abandonnent l'école et ont tendance à errer, augmentant ainsi leur exposition aux mouches noires.

L'épidémiologie et la prise en charge ont également été évoquées dans la discussion. Tout au long de la discussion, les auteurs essayaient de faire des recommandations pour chaque point majoritaire soulevé et celles-ci tournaient autour, d'une part, du besoin d'études complémentaires nécessaires pour confirmer ou infirmer certaines hypothèses étiologiques, et d'autre part du manque de fonds nécessaires à cette recherche autour du NS.

La conclusion synthétisait également les recommandations faites à la communauté scientifique et aux décideurs publics en rapport avec les résultats obtenus. Ils recommandent notamment des études étiologiques ultérieures, des études sur modèles animaux pour tester les hypothèses émergentes sur les facteurs de risque, les études post-mortem avec un large nombre de cas pour améliorer les connaissances sur la physiopathologie du NS et des études randomisées pour évaluer de nouveaux traitements.

Annexe 1.3. Discussion de la qualité de la Scoping review

Dans l'ensemble, nous pensons que cette scoping review a été bien menée. La méthode semblait rigoureuse et en adéquation avec leurs objectifs. Une mise à jour de la situation épidémiologique du NS et de l'évolution des connaissances dans la communauté scientifique

était nécessaire. L'option prise par les auteurs de faire une scoping review était justifiée étant donné les objectifs des scoping review sus-cités. Même si ce type de revue est relativement récent et que le débat autour demeure (notamment sur quand et comment bien la mener ainsi que ses différences avec une revue systématique), elle a le mérite d'avoir une stratégie de recherche systématisée et reproductible. Cette stratégie a permis aux auteurs de cette étude de retrouver une grande partie de la littérature sur le NS, ce qui a permis de faire une synthèse assez juste sur le sujet. Le choix et l'organisation des thématiques a permis d'aborder à peu près tous les contours de cette maladie et les auteurs ont essayé de synthétiser les résultats au mieux.

La question de l'étiologie qui reste l'une des questions au cœur de la recherche occupait une place importante dans cette revue. La synthèse des résultats a permis aux auteurs d'avoir une discussion assez fournie et leur a également permis d'évoquer de nouvelles hypothèses physiopathologiques et de faire de nombreuses recommandations. Nous pensons que les hypothèses émises par les auteurs en rapport avec le rôle de l'*O. volvulus* sont plausibles et valent la peine d'être investiguées, en particulier la première. De notre point de vue, la deuxième hypothèse est moins robuste parce qu'elle suppose que les enfants errent surtout à côté des lieux de vie de la simule, à savoir près des étendues d'eau, ce qui reste à vérifier. Quoiqu'il en soit, la temporalité de l'infection à l'OV par rapport au début du NS reste une question importante dans l'étude de la relation entre ces deux entités et dont la réponse pourrait être déterminante dans la recherche étiologique sur le NS.

Nous pensons que la discussion faite par les auteurs de la scoping review a été bien structurée et permet d'avoir une idée de la pensée des auteurs par rapport à l'état actuel des connaissances. Cependant, nous attirons l'attention sur les petites erreurs d'interprétation des résultats qui ont été faites du fait de la mauvaise utilisation de certains termes ; nous reviendrons sur ce problème plus bas dans ce travail. La principale limite évoquée par les auteurs de cette revue était la limite linguistique dans leur stratégie de recherche. Nous pensons que cette limite n'en est pas vraiment une ! En effet, l'essentiel de la littérature sur le sujet est en anglais.

Malgré les points forts retrouvés dans ce travail, ce travail nous montre également la nécessité de mener une revue systématique sur le NS car certains points méritent d'être approfondis :

- En dehors des étiologies qui ont été abordées plus ou moins en profondeur par les auteurs de la Scoping review, certaines thématiques méritent d'être explorées plus profondément à travers une revue de la littérature. Il s'agit notamment de la définition du NS, de la répartition géographique (la plus précise possible) des cas de NS.

- Il serait également intéressant de synthétiser de manière plus précise les connaissances sur les facteurs associés au NS et si possible de faire une méta-analyse.
- Quelques articles importants dans cette thématique sont absents de cette Scoping review
- Enfin, une évaluation de la qualité des études originales sur le NS pourrait permettre de mieux juger le niveau de confiance accordé aux résultats de ces études.

Cette scoping review ne remplace donc pas le besoin d'une revue systématique qui a une meilleure valeur méthodologique et qui étudiera plus en profondeur certaines thématiques choisies. C'est dans ce contexte que nous nous sommes proposé de mener notre revue systématique sur le NS. En présentant les différences entre notre revue systématique et cette scoping review, nous avons essayé de faire ressortir l'apport de notre revue systématique.

Annexe 1.4. Comparaison avec la Scoping review

Notre travail présente des similitudes mais aussi plusieurs différences avec cette scoping review. Ces différences sont listées dans le **Tableau 19**.

Tableau 19 : Comparaison entre la Scoping review et notre revue systématique

Items de comparaison	Scoping review	Revue systématique	Commentaires
1) Nombre d'articles	69	62	Articles en commun : 45
2) Critère de jugement	Large (NS et OAE)	Moins large (NS uniquement)	
3) Critères d'inclusion	Large	Restreint	La scoping review a aussi inclus les revues et nous uniquement les études originales
4) Répartition géographique des cas	Moins précise	Plus précise	Les zones précises d'apparition des cas ont été identifiées dans chaque pays
5) Thèmes abordés dans les résultats			
<i>Géo épidémiologie</i>	Non	Oui	
<i>Défi diagnostique</i>	Non	Oui	

Items de comparaison	Scoping review	Revue systématique	Commentaires
<i>Etiologie</i>	Oui	Oui	Thématique plus développée dans notre revue systématique
<i>Physiopathologie</i>	Oui	Oui	Thématique plus développée dans notre revue systématique
<i>Traitement</i>	Oui	Oui	Une synthèse des traitements est fournie dans notre revue systématique
<i>Perception et vécu des communautés</i>	Oui	Non	
6) Evaluation de la qualité des articles	Non	Oui	Utilisation de deux échelles complémentaires

Sur le plan de la sélection des articles

Nous avons seulement 45 articles en commun avec la scoping review, autrement dit, nous avons inclus 65% des articles qu'ils ont inclus. Cette différence vient du fait que notre sélection a été plus rigoureuse. En effet, nous n'avons inclus que les articles issus d'études originales contrairement à eux. Cette différence augmente la fiabilité de nos résultats par rapport aux leurs et témoigne du fait que nous avons été à la fois plus exhaustifs et plus précis dans la cartographie des cas. La deuxième différence entre le nombre d'études incluses dans les deux études est le fait des études qualitatives qui ont été incluses dans la scoping review et pas dans notre revue systématique. Enfin, nous avons fait le choix de ne pas inclure les articles qui ne rapportaient pas de cas. L'étude de Nakiggude *et al.* [81] par exemple qui était une étude qualitative dont le but était l'exploration du fardeau des aidants d'enfants atteints de NS a été incluse dans notre étude parce qu'ils y ont quand même décrit des cas de NS. Par contre l'étude qualitative de Kitara *et al.* [135] qui avait pour but d'étudier les perceptions des populations dans le Nord de l'Ouganda vis-à-vis du NS n'a pas rapporté de cas. Cette étude a été incluse dans la scoping review et pas dans notre revue systématique.

Le critère de jugement dans notre revue systématique n'était pas exactement le même que dans la scoping review. En effet, ils ont sélectionné des articles qui parlaient des OAE sans qu'aucun cas de NS n'ait été diagnostiqué parmi ces OAE [114,115].

Pour ce qui est des études portant sur les cas de NS, notre revue a rassemblé plus d'études que la Scoping review. Certaines études effectuées au Cameroun par exemple n'ont pas été incluses, notamment celles qui prouvent que le NS y existe probablement depuis plus longtemps qu'on ne le pense [16,86]. Des articles d'un auteur en particulier (Kitara) sont rarement accessibles sur les moteurs de recherche usuels utilisés dans le domaine. Ainsi bon nombre d'entre eux [75,77,78,90,101] n'ont pas pu être retrouvés par le processus de sélection de la scoping review. Nous avons réussi à les retrouver essentiellement grâce à l'analyse des références articles qui avaient déjà été inclus.

En ce qui concerne les résultats

En dehors de l'étiologie du NS pour laquelle la présentation des résultats est à peu près identique dans les deux revues, elle est différente pour les autres parties. En effet, l'intérêt et donc l'orientation de la présentation des résultats ne sont pas les mêmes dans les deux revues. Nous avons mis un point d'honneur à parler de la géo-épidémiologie du NS et à fournir des résultats plus précis sur sa répartition aussi bien géographique que temporelle. Les difficultés liées au diagnostic ont également été présentées et de manière exhaustive dans notre revue systématique. De même nos données sur l'étiologie et la physiopathologie sont également un peu plus précises du fait de la différence dans la sélection d'articles qui a été présentée plus haut. L'angle d'analyse de la thématique sur le traitement du NS est différent entre les deux revues. Cette thématique a été beaucoup plus développée dans notre revue systématique afin d'apporter une synthèse juste de la prise en charge du NS pour aider les cliniciens dans leur pratique courante ou pour proposer des programmes nationaux, régionaux ou locaux aux pays touchés (ceux d'Afrique Centrale en particulier) qui en auraient besoin. Par contre la scoping review a présenté des résultats sur les perceptions et le vécu des communautés qui n'a pas été abordé dans les résultats.

En ce qui concerne l'évaluation des articles inclus.

Il est vrai que l'évaluation des articles inclus dans une revue systématique est souvent attendue dans le cadre de la sélection des articles à inclure dans une méta-analyse sous-jacente. Pourtant un regard critique sur la qualité des études qui sont faites sur un sujet permet de détecter les problèmes méthodologiques et d'attribuer une certaine valeur ou non aux différents résultats indépendamment d'une méta-analyse ; en particulier sur un sujet aussi spécial que le NS. C'est donc un point fort majeur de notre revue systématique qui a en plus la particularité de proposer deux échelles pour l'évaluation de la qualité des articles, chacune apportant des informations différentes mais complémentaires. Cette évaluation n'a pas été faite dans la scoping review.

Pour conclure, les deux études sont certes des mises au point sur la situation du NS à une même période mais non seulement certaines thématiques sont différentes, mais les thématiques similaires sont abordées différemment. En effet, notre revue systématique n'aborde pas tous les sujets, mais est plus complète pour chaque thématique abordée et permet d'avoir une idée plus précise du challenge scientifique autour de cette maladie. Elle n'est donc pas une « doublure » de la scoping review mais plutôt un regard différent et plus argumenté des principales difficultés épidémiologiques et cliniques autour du NS.

Annexe 2. Matériel supplémentaire de l'article publié

Matériel supplémentaire 1

FICHE DE DEPISTAGE DU NODDING SYNDROME ET DE L'EPILEPSIE

NOM de l'enquêteur: _____ DATE : [___ / ___ / ___]

Identifiant du ménage : _____

Quartier : _____

Une photo de la maison a été prise ? Oui Non

Sinon, pourquoi ? _____

Qui répond aux questions? Chef de famille Autre , préciser _____

Nom de celui qui répond : _____

Tel : _____

Combien de personnes vivent dans la maison ? _____

Combien ont entre 6 et 9 ans ? _____

N°	Question	Réponse	Aller à	Code
Questionnaire : Dépistage du Nodding Syndrome et épilepsie				
Le sujet enquêté a-t-il déjà présenté ?				
Q1	Une crise de type hochement de tête (chutes répétitives et involontaires de la tête sur la poitrine) par perte de tonicité des muscles du cou? Ou tout autre mouvement anormal, incontrôlé et inquiétant de la tête faisant penser à un relâchement des muscles du cou ?	01. Oui 02. Non 98. Ne sais pas 99. Ne souhaite pas répondre		[[]]
Q2	Des chutes d'installation brutale et de durée brève dues à une faiblesse musculaire généralisée?	01. Oui 02. Non 98. Ne sais pas		[[]]
Q3	Perte (s) de connaissance et/ou perte d'urine et/ou émission de bave ?	01. Oui 02. Non		[[]]
Q4	Absence(s) ou perte(s) de contact avec l'entourage de début brutal et de durée brève?	01. Oui 02. Non 98. Ne sais pas		[[]]
Q5	Secousses ou mouvements anormaux incontrôlables au niveau d'un ou des membres (convulsions), de début soudain et d'une durée de quelques minutes ?	01. Oui 02. Non 98. Ne sais pas		[[]]
Q6	Apparition brutale et de durée brève de sensations corporelles étranges d'hallucinations ou d'illusions visuelles, auditives ou olfactives ?	01. Oui 02. Non 98. Ne sais pas		[[]]
Q7	A-t-on déjà dit au sujet qu'il était épileptique ou qu'il avait déjà présenté des crises d'épilepsie ou de hochement de la tête ?	01. Oui 02. Non 98. Ne sais pas		[[]]
Q8	Des symptômes psychiatriques (à type d'étourdissement, divagation, déambulement, violence etc.) à la suite d'une de ces crises ?	01. Oui 02. Non 98. Ne sais pas		[[]]

Liste des cas suspects de Nodding syndrome ou d'épilepsie

N°	Nom et Prénoms	Date de naissance	Lieu de naissance	NS	EP	OV																						
1		<table border="0"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td>/</td><td> </td><td> </td><td> </td><td>/</td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td></td><td>J</td><td>j</td><td></td><td></td><td>m</td><td>m</td><td></td><td></td><td>a</td><td>a</td> </tr> </table>				/				/					J	j			m	m			a	a				
			/				/																					
	J	j			m	m			a	a																		
2		<table border="0"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td>/</td><td> </td><td> </td><td> </td><td>/</td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td></td><td>J</td><td>j</td><td></td><td></td><td>m</td><td>m</td><td></td><td></td><td>a</td><td>a</td> </tr> </table>				/				/					J	j			m	m			a	a				
			/				/																					
	J	j			m	m			a	a																		
3		<table border="0"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td>/</td><td> </td><td> </td><td> </td><td>/</td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td></td><td>J</td><td>j</td><td></td><td></td><td>m</td><td>m</td><td></td><td></td><td>a</td><td>a</td> </tr> </table>				/				/					J	j			m	m			a	a				
			/				/																					
	J	j			m	m			a	a																		
4		<table border="0"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td>/</td><td> </td><td> </td><td> </td><td>/</td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td></td><td>J</td><td>j</td><td></td><td></td><td>m</td><td>m</td><td></td><td></td><td>a</td><td>a</td> </tr> </table>				/				/					J	j			m	m			a	a				
			/				/																					
	J	j			m	m			a	a																		
5		<table border="0"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td>/</td><td> </td><td> </td><td> </td><td>/</td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td></td><td>J</td><td>j</td><td></td><td></td><td>m</td><td>m</td><td></td><td></td><td>a</td><td>a</td> </tr> </table>				/				/					J	j			m	m			a	a				
			/				/																					
	J	j			m	m			a	a																		
6		<table border="0"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td>/</td><td> </td><td> </td><td> </td><td>/</td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> <tr> <td></td><td>J</td><td>j</td><td></td><td></td><td>m</td><td>m</td><td></td><td></td><td>a</td><td>a</td> </tr> </table>				/				/					J	j			m	m			a	a				
			/				/																					
	J	j			m	m			a	a																		

Matériel supplémentaire

2

Questionnaire confirmation épilepsie

NOM de l'enquêteur: _____	DATE : ____/____/____
<input type="checkbox"/> Neurologue	Identifiant : ____/____/____

<p>1. Renseignements généraux</p> <p>1.1. Le répondant est-il le participant lui-même ? <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Si NON, quelle est la relation entre le participant et le répondant ? _____</p> <p>1.2. Un traducteur a-t-il été nécessaire ? <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>1.3. Depuis quand le participant vit-il dans le village? <input type="checkbox"/> < 1 an <input type="checkbox"/> > 1an <input type="checkbox"/> Ne sait pas Si plus de 1 an, nombre d'années : _____ années Si la personne vivait avant dans un autre village, lequel? _____</p>
<p>2. Caractéristiques socio-démographiques</p> <p>2.1. Age : _____</p> <p>2.2. Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F</p> <p>2.3. Poids (kg): _____, ____ kg</p> <p>2.4. Taille (cm) : _____ cm</p> <p>2.5. Niveau scolaire : <input type="checkbox"/> Aucun <input type="checkbox"/> Primaire <input type="checkbox"/> Secondaire <input type="checkbox"/> Supérieur</p> <p>2.6. Activité principale du participant: <input type="checkbox"/> aucune si enfant <input type="checkbox"/> agriculture <input type="checkbox"/> pêche <input type="checkbox"/> chasse</p> <p>2.7. <input type="checkbox"/> élevage <input type="checkbox"/> commerce <input type="checkbox"/> artisan <input type="checkbox"/> autre, spécifier : _____</p>
<p>3. Notion de la prise de Mectizan</p> <p>3.1. Est-ce que le participant a déjà pris Mectizan (par voie orale) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP Si oui, combien de fois? _____ nombre de fois</p> <p>3.2. Est-ce que le participant a déjà pris Mectizan (par voie orale) avant le début de l'épilepsie ? <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> Ne sait pas</p> <p>3.3. Au cours de ces deux dernières années, le participant a-t-il pris du Mectizan ? <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>3.4. Quand le participant a-t-il pris la dernière fois Mectizan? Année 20____ Mois _____</p>
<p>4. Antécédents concernant la naissance/enfance du participant enquêté</p> <p>4.1. La mère présente pour répondre aux questions ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>4.2. Lieu de naissance du participant enquêté ? <input type="checkbox"/> Domicile <input type="checkbox"/> Centre de Santé <input type="checkbox"/> Hôpital <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> NSP</p> <p>4.3. Accouchement : <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> accouchement difficile/ventouse/forceps <input type="checkbox"/> par césarienne</p> <p>4.4. Le participant enquêté est-il né prématuré ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP</p> <p>4.5. Est-ce que l'enfant a crié à la naissance <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NSP</p> <p>4.6. Age de début des symptômes de l'épilepsie : _____</p> <p>4.7. Est-ce qu'avant l'épilepsie, le participant a souffert de : <input type="checkbox"/> traumatisme crânien? <input type="checkbox"/> encéphalite/méningite? <input type="checkbox"/> neuro-paludisme? <input type="checkbox"/> rougeole <input type="checkbox"/> maladie du sommeil ? <input type="checkbox"/> autre maladie grave <input type="checkbox"/> NSP</p> <p>4.8. si autre maladie, spécifier _____</p>
<p>4.9. Convulsions fébriles dans l'enfance (0-10ans). <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NSP Si oui, à quel âge les convulsions fébriles ont débuté ? _____</p>
<p>5. Caractéristiques des crises épileptiques</p> <p>5.1. Perte de connaissance et/ou convulsions?</p>

Jamais Une fois Deux fois ou plus NSP

5.2. Perte(s) de connaissance avec perte(s) d'urine ?
 OUI NON NSP

5.3. Perte(s) de connaissance avec émission de bave et/ou morsure de langue?
 OUI NON NSP

5.4. Absence(s) ou perte(s) de contact brève avec l'entourage (participant ne répond pas, de début brutal et de durée brève)?
 OUI NON Ne sait pas

5.5. Épisodes de hochement de tête (HT) ?
 OUI NON NE SAIT PAS

5.6. A quel âge les hochements de tête ont-ils commencé ? _____

5.7. Est-ce que la personne présente toujours de hochements de tête ?
 Oui Non NSP
 Si non, depuis quel âge les hochements de tête ont-ils disparu? _____
 Préciser la cause de la disparition du HT : spontanément traitement antiépileptique NSP
 Spécifier le traitement : _____

5.8. Secousses ou mouvements anormaux incontrôlables d'un ou des membres (convulsions, de début soudain et d'une durée de quelques minutes) ?
 Oui Non NSP

5.9. Apparition brutale et de durée brève de sensations corporelles étranges, d'hallucinations ou d'illusions
 Oui Non NSP

5.10. visuelles, auditives ou olfactives?
 Oui Non NSP

5.11. Estimation de la durée de la crise : _____ minutes

6. Antécédents de crises d'épilepsie

6.1. A-t-on déjà dit à la personne qu'elle était épileptique ou qu'il avait déjà fait des crises d'épilepsie ?
 Oui Non NSP

6.2. Le participant a-t-il présenté une crise dans les 5 dernières années ? Oui Non NSP

6.3. Le participant a-t-il présenté une crise la dernière année Oui Non NSP

6.4. Le participant a-t-il présenté une crise le dernier mois Oui Non NSP

6.5. Combien de crises d'épilepsie le participant a-t-il présenté par an? _____ fois/an.
 Si le participant à présente :
 plus de 12 crises d'épilepsie par an, alors, préciser le nombre de crise par mois : _____ fois/mois
 plus de 30 crises d'épilepsie par mois, alors, préciser le nombre de crise par jour : _____ fois/jour

7. Type d'épilepsie

7.1. Crises généralisées : OUI NON
 Si oui, tonico-cloniques atoniques autre, spécifier _____

7.2. Absences OUI NON

7.3. Crises avec début focale sans de perte de connaissance: Oui Non
 Si oui, motrices sensorielles

7.4. Crises avec début focal avec perte de connaissance : Oui Non
 Si oui : motrices sensorielles

7.5. Crise avec début focal secondairement bilatéralement tonico-clonique : Oui Non

7.6. Hochement de tête (avec/sans altération de l'état de conscience) Oui Non NSP
 Si oui, est-ce que durant le hochement la personne :
 ne répond pas aux questions arrête de manger tombe/convulse reste lucide

7.7. Quel facteur peut déclencher la crise (hochement de tête ou autre forme d'épilepsie)?
 (plusieurs réponses possibles) : pas de facteur spécifique surtout au réveil la nuit le froid
 le repas les orages Ne sait pas autre, à spécifier: _____

<p>8. Développement psycho-moteur du participant (comparativement aux enfants du même âge)</p> <p>8.1. AVANT le début de l'épilepsie ?</p> <p>8.1.1. Capacité de marcher ? <input type="checkbox"/> tôt <input type="checkbox"/> même âge <input type="checkbox"/> plus tard <input type="checkbox"/> nsp</p> <p>8.1.2. Capacité de parler avec des phrases ? <input type="checkbox"/> tôt <input type="checkbox"/> même âge <input type="checkbox"/> plus tard <input type="checkbox"/> nsp</p> <p>8.1.3. Est-ce que l'enfant a grandi <input type="checkbox"/> plus vite <input type="checkbox"/> normalement <input type="checkbox"/> moins vite <input type="checkbox"/> nsp</p> <p>8.2. APRES début de l'épilepsie ?</p> <p>8.2.1. Capacité de marcher ? <input type="checkbox"/> tôt <input type="checkbox"/> même âge <input type="checkbox"/> plus tard <input type="checkbox"/> nsp</p> <p>8.2.2. Capacité de parler avec des phrases ? <input type="checkbox"/> tôt <input type="checkbox"/> même âge <input type="checkbox"/> plus tard <input type="checkbox"/> nsp</p> <p>8.2.3. Est-ce que l'enfant a grandi <input type="checkbox"/> plus vite <input type="checkbox"/> normalement <input type="checkbox"/> moins vite <input type="checkbox"/> nsp</p> <p>8.3. Est-ce que durant l'année précédant la première crise d'épilepsie la personne présentait déjà une régression des acquisitions psycho-motrices? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> nsp</p> <p>Si oui, spécifier : _____</p>	
<p>9. Traitements</p> <p>9.1. Prenez-vous des médicaments MODERNES contre l'épilepsie?</p> <p><input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> De façon irrégulière <input type="checkbox"/> Après chaque crise <input type="checkbox"/> Continuellement.</p> <p>Si prise d'antiépileptiques modernes, préciser lesquels? _____</p> <p>9.2. Prenez-vous des médicaments TRADITIONNELS contre l'épilepsie?</p> <p><input type="checkbox"/> Jamais <input type="checkbox"/> De façon irrégulière <input type="checkbox"/> Après chaque crise <input type="checkbox"/> Continuellement.</p>	
<p>10. Antécédent familiaux</p> <p>10.1. Est-ce qu'il y a d'autres personnes avec épilepsie dans la famille <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> nsp</p> <p>Si oui, préciser : <input type="checkbox"/> père <input type="checkbox"/> mère <input type="checkbox"/> frère ou sœur : préciser le nombre : _____</p> <p>10.2. Le participant enquêté a-t-il un jumeau ou une jumelle identique ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> nsp</p> <p>10.3. Si oui, est-ce que le jumeau souffre d'épilepsie ? <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> nsp</p>	
<p>11. Examen clinique</p> <p>11.1. État général <input type="checkbox"/> Bon <input type="checkbox"/> modérément altéré <input type="checkbox"/> mauvais</p> <p>11.2. Vision normale <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>11.3. Œil vitreux <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>11.4. Aveugle? <input type="checkbox"/> Un œil <input type="checkbox"/> 2 yeux <input type="checkbox"/> NON</p> <p>11.5. Nombre de cicatrices de brûlures _____</p> <p>11.6. Rétractions dues aux brûlures <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>11.7. Lésions traumatiques dus aux crises <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>11.8. Nombre de lésions traumatiques du a aux crises _____</p> <p>11.9. Papules prurigineuses <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>11.10. Peau de léopard <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>11.11. Peau de lézard <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>11.12. Démangeaisons / prurit <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>11.13. Peau normale <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>11.14. Nodules sous cutanés palpables <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p> <p>11.15. Lymphoedeme <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>11.16. Candidose buccale <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>11.17. Signes de morsures de langue <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>11.18. Ganglions cervicaux anormaux (>1cm) <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>11.19. Adolescent/adulte qui ressemble a un enfant <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non</p> <p>11.20. Déformation corporelle: <input type="checkbox"/> thoracique <input type="checkbox"/> colonne vertébrale <input type="checkbox"/> visage <input type="checkbox"/> si déformations, spécifier : _____</p>	
<p>12. Examen neurologique</p>	

12.1. Conscience normale altérée

12.2. Trouble mental ? Oui Non

Si oui, préciser l'importance :

Peu important (ne dérange pas les activités)

Modérément important (dérange les activités mais encore actif)

Important (empêche d'exercer les activités habituelles)

12.3. Est-ce que avant le développement de l'épilepsie la personne présentait déjà, ces troubles mentaux Oui
 Non

12.4. Si oui, préciser _____

12.5. La marche est-elle normale ?

Oui base élargie spastique hémiplégique

12.6. Faiblesse musculaire ? Non généralisée localisée

12.7. Paralyse ? Non Oui, spécifier _____

12.8. Contractures ? Non Oui

12.9. Conclusion examen neurologique : Normal Anormal, spécifier _____

13. Diagnostic

Epilepsie, sans hochement de tête Syndrome du hochement de tête

Hochement de tête et autre forme d'épilepsie Non-épileptique

Autre diagnostic à spécifier : _____

PRELEVEMENTS / TESTS

14. Test biologique

Résultat du test OV16 : Négatif Positif pas fait

Signature MD/personnel santé

Date : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Matériel supplémentaire 3 :

11/02/2020

Nodding Syndrome en RCA 2019 (Confirmation)

Nodding Syndrome en RCA 2019 (Confirmation)

CONFIRMATION DU NODDING SYNDROME

Nom de l'enquêteur

- Pascal MBELESSO
 Salvatore METANMO

Spécialité de l'enquêteur

- Neurologue
 Medecin généraliste

Date

yyyy-mm-dd

Identification du patient

1-1 Nom(s) et Prénom(s) du Patient

1-2 Date de naissance

Remarque : Si la date exacte est inconnue, marquer 2020-01-01 et mettre l'âge approximatif

yyyy-mm-dd

1-3 Âge

1-4 Lieu de naissance (ville ou village)

Marquer Inconnu si ne sait pas

1-5 Sexe

- Masculin
 Féminin

<https://kobo.unilim.fr/#/forms/aPpDorowy8Dhp8QqLUFX9c/landing>

1/11

1-6 Qui répond aux questions

- Enquêté (e)
- Mère
- Père
- Frère ou sœur
- Autre

1-7 Quel est le lien de consanguinité avec l'autre le cas échéant ?

1-8 A quel âge les chutes/hochements de tête sur la poitrine ont-ils commencé?

Mettre l'âge en mois, si inconnu mettre 999

1-9 Est que qu'avant la chute de la tête, le sujet a souffert de :

- Traumatisme crânien
- Encéphalite/méningite
- Neuro-paludisme
- Rougeole
- Onchocercose (cécité des rivières)
- Autre maladie grave
- Aucune
- Inconnu

1-10 Si autre maladie grave, spécifier

1-11 Si pathologie avant la chute de la tête, combien de mois avant ?

Si inconnu mettre 999

1-12 Est-ce que le sujet présente toujours des chute/hochements de tête sur la poitrine ?

- Oui
- Non
- Inconnu

1-13 Si non, depuis quel âge les chutes/hochements de tête ont-ils disparu?

Mettre l'âge en mois, si inconnu mettre 999

1-14 Préciser la cause de disparition des chutes/hochements de tête

- Spontanément
- Traitement anti-épileptique
- Traitement traditionnel
- Autre
- Inconnu

1-15 Si autre, préciser

1-16 Est-ce que le sujet présente aussi des crises épileptiques(convulsives) ?

- Oui
- Non
- Inconnu

Si le sujet présente des crises épileptiques (convulsives), les décrire

1-17 Ont-elles commencé avant ou après les chutes/hochements de tête ?

- Avant
- Après
- Inconnu

1-18 Perte de connaissance et/ou convulsions?

- Jamais
- Une fois
- Deux fois ou plus
- Inconnu

1-19 Perte(s) de connaissance avec perte(s) d'urine ?

- Oui
- Non
- Inconnu

1-20 Perte(s) de connaissance avec émission de bave et/ou morsure de langue?

- Oui
- Non
- Inconnu

1-21 Absence(s) ou perte(s) de contact brève avec l'entourage (participant ne répond pas, de début brutal et de durée brève)?

- Oui
 Non
 Inconnu

1-22 Secousses ou mouvements anormaux incontrôlables d'un ou des membres (convulsions, de début soudain et d'une durée de quelques minutes) ?

- Oui
 Non
 Inconnu

1-23 Apparition brutale et de durée brève de sensations corporelles étranges, d'hallucinations ou d'illusions visuelles, auditives ou olfactives?

- Oui
 Non
 Inconnu

1-24 Estimation de la durée de la crise

En minutes, mettre si 99 si inconnue

Préciser le type d'épilepsie :

1-25 Crises généralisées ?

- Oui
 Non

1-26 Si crises généralisées, sont-elles ?

- Atoniques
 Tonico-cloniques
 Myocloniques
 Toniques
 Cloniques

1-27 Absences ?

- Oui
 Non

1-28 Crises avec début focale sans perte de connaissance ?

- Oui
 Non

1-29 Si crises avec début focale sans perte de connaissance, sont-elles ?

- Motrices
- Sensorielles

1-30 Crises avec début focal avec perte de connaissance ?

- Oui
- Non

1-31 Si crises avec début focal avec perte de connaissance, sont-elles ?

- Motrices
- Sensorielles

1-32 Crise avec début focal secondairement bilatéralement tonico-clonique ?

- Oui
- Non

1-33 Un agent de santé qualifié a-t-il confirmé au moins une fois un épisode de chutes/hochements de tête ou avez-vous un enregistrement vidéo d'une crise ?

- Oui
- Non
- Inconnu

Développement psychomoteur de l'enquêté/comportement (comparativement aux enfants du même âge)

AVANT le début des chutes/hochements de la tête

1-34 A quel âge le sujet a-t-il marché ?

Mettre l'âge en mois, 998 si jamais marché ou 999 si inconnu

1-35 A quel âge le sujet a commencé à parler avec des phrases ?

Mettre l'âge en mois, 998 si jamais parlé ou 999 si inconnu

1-36 Quel était son rendement scolaire ?

- Bon
- Moyen
- Mauvais
- Médiocre
- Pas encore scolarisé
- Inconnu

1-37 Quel était son comportement ?

- Normal
- Agité
- Agressif
- Amorphe
- Mou (inconnu)

APRES le début des chutes/hochements de la tête

1-38 Capacité de marcher ?

- Oui
- Non
- Inconnu

1-39 Capacité de parler avec des phrases ?

- Oui
- Non
- Inconnu

1-40 Quel est maintenant son rendement scolaire ?

- Toujours bon
- Toujours moyen
- En régression
- Nul
- Inconnu

1-41 Quel est maintenant son comportement

- Normal
- Agité
- Agressif
- Amorphe (mou)
- Errant (vagabond)
- Aliéné
- Inconnu

Paramètres anthropométriques

1-42 Taille (cm)

Mettre 3 chiffres, si non prise mettre 999

1-43 Poids (kg)

Multiplier par 100 et mettre 3 chiffres, si non pris mettre 999

1-44 Périmètre brachial (cm)

Mettre 3 chiffres, si non pris mettre 999

Examen neurologique

1-45 Etat général

- Bon
- Altere
- Grabataire

1-46 Altération de la conscience ?

Des commentaires sur la conscience peuvent être faits à la fin du questionnaire si le neurologue le pense nécessaire

- Normale
- Modérée
- Sévère

1-47 Quelle est (était) la fréquence des chutes/hochements de tête ?

- 1 à 5/mn
- 6 à 10/mn
- 11 à 15/mn
- > 15/mn
- Inconnu

1-48 La fréquence a-t-elle augmentée avec l'évolution de la maladie ?

- Oui
- Non
- Inconnu

1-49 Quel (s) est (sont) le (s) facteur (s) déclenchant les chutes/hochements de tête ?*Plusieurs réponses possibles*

- Repas
- Froid
- Lumière
- Bruit
- Au reveil
- Nuit
- Orages
- Autres
- Pas de facteur spécifique
- Inconnu

1-50 Si autres, spécifier

1-51 Comment est la marche ?

- Normale
- Base élargie
- Spastique
- Fauchante
- Incapacité de marcher
- Autre

1-52 Si autre, préciser

1-53 Existe-t-il une faiblesse musculaire?

- Oui
- Non

1-54 Si oui, préciser

- Généralisée
- Localisée

1-55 Existe-t-il une paralysie?

- Oui
- Non

1-56 Si oui, préciser (localisation?)

1-57 Existe-t-il des contractures ?

- Oui
 Non

1-58 Existe-t-il un déclin cognitif ?

- Oui
 Non

1-59 Si oui, quelle fonction est touchée ?

- Langage
 Mémoire
 Réalisation des gestes
 Reconnaissance des gens/objets
 Jugement
 Raisonnement

1-60 Conclusion examen neurologique

- Normal
 Anormal

1-61 Si anormal, spécifier

1-62 Trouble ou retard mental ?

- Oui
 Non

1-63 Si oui, préciser l'importance :

- Peu important (ne dérange pas les activités)
 Modérément important (dérange les activités mais encore actif)
 Important (empêche d'exercer les activités habituelles)

1-64 Retard ou arrêt de croissance ?

- Oui
 Non

1-65 Retard sexuel (classification de Tanner)

- Oui
 Non
 Enfance

1-66 Si oui stade Tanner

- Tanner 1
 Tanner 2
 Tanner 3
 Tanner 4
 Tanner 5
 Indeterminé

1-67 Existe-t-il d'autres comorbidités ?

- Oui
 Non

1-68 Si oui, préciser :

Si certains examens antérieurs sont disponibles, on peut s'en servir

- Anémie (clinique)
 Malnutrition sévère
 Convulsion à répétition rebelles au traitement
 Blessures multiples
 Plaies septiques
 Cicatrices chéloïdes
 Déformations articulaires
 Raideurs articulaires
 Autres

1-69 Si autres, préciser

1-70 Déformations corporelles

Plusieurs réponses possibles

- Thoracique
 Colonne vertébrale
 Membres
 Visage
 Autres
 Aucune

1-71 Si autres, préciser

1-72 EEG fait ?

- Oui
 Non

1-73 Sinon pourquoi ?

1-74 Diagnostic

- Syndrome du hochement de la tête
 Epilepsie sans hochement de tête
 Syndrome du hochement de la tête et autre épilepsie
 Non-épileptique
 Autre diagnostic

1-75 Si Syndrome du hochement de la tête

- Cas probable
 Cas confirmé
 Indéterminé

1-76 Autre diagnostic à spécifier

1-77 Traitement fait ?

- Oui
 Non

1-78 Commentaires du Neurologue

Matériel supplémentaire 4 :

11/02/2020

Nodding Syndrome en RCA 2019 (Histoire naturelle)

Nodding Syndrome en RCA 2019 (Histoire naturelle)

HISTOIRE NATURELLE DU NODDING SYNDROME

Nom de l'enquêteur

- Pascal MBELESSO
- Salvatore METANMO

Spécialité de l'enquêteur

- Neurologue
- Médecin généraliste

Date

yyyy-mm-dd

Identifiant

2-1 Situation matrimoniale :

- Marié (e)
- Union libre
- Célibataire
- Divorcé (e)/Séparé (e)
- Veuf (ve)

2-2 Avez-vous été à l'école?

- Oui
- Non
- Inconnu

2-3 Si Oui, dernière classe fréquentée

- CP1
- CP2
- CE1
- CE2
- CM1
- CM2
- 6ème
- 5ème
- 4ème
- 3ème
- 2nde
- 1ère
- Terminale
- Supérieur
- Inconnu

2-4 Quelle est votre occupation principale actuelle?

- Fonctionnaire ou Salarié (privé)
- Petit commerce
- Agriculture
- Pêche
- Chasse
- Elevage
- Artisanat
- Elève/Étudiant (e)
- Descolarisé (e)
- Inactif (ve)
- Enfant non encore scolarisé
- Autre

2-5 Si autre, préciser

2-6 Religion :

- Chrétienne
 Musulmane
 Autre

2-7 Si autre, préciser

2- 8 Ethnie :

Antécédents personnels**2-9 La mère est-elle là pour répondre aux questions concernant la grossesse/enfance?**

- Oui
 Non

2-10 Lieu/structure de naissance de l'enquêté ?

- Domicile
 Centre de sante
 Hopital
 Autre
 Inconnu

2-11 Si autre, préciser

2-12 Accouchement

- Normal
 Accouchement difficile (ventouse/forceps)
 Césarienne
 Inconnu

2-13 Traumatisme à la naissance

- Oui
 Non
 Inconnu

2-14 Si oui, lequel ?

2-15 Le participant enquêté est-il né prématuré?

- Oui
- Non
- Inconnu

2-16 Si oui, terme de la grossesse (en semaines)

Mettre 99 si inconnu

2-17 Est-ce que l'enfant a crié aussitôt à la naissance ?

- Oui
- Non
- Inconnu

2-18 Avez-vous observé un des symptômes suivants avant le début des chutes de la tête ?

- Baisse de la compréhension
- Périodes de fixité ou de regard vide (évasif)
- Faiblesse corporelle générale
- Somnolence excessive
- Périodes d'inattention
- Léthargie (catalepsie, torpeur)
- Étourdissements (vertiges)

2-19 Si baisse de la compréhension, depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-20 Si périodes de fixité ou de regard vide (évasif), depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-21 Si faiblesse corporelle générale, depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-22 Si somnolence excessive, depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-23 Si périodes d'innatention, depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-24 Si léthargie (catalepsie, torpeur), depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-25 Si étourdissements (vertiges), depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-26 Avez-vous observé un des symptômes suivants depuis le début des chutes de la tête ?

- Difficultés à parler (s'exprimer)
- Comportement agressif
- Épisodes répétés de regards vides
- Difficulté de concentration (Manque d'attention)
- Difficultés d'apprentissage
- Mémoire déficiente (troubles de la mémoire)
- Insomnies
- Difficulté d'endormissement
- Dort excessivement
- Hyperactif (agité)
- Amorphe (mou)
- Hallucinations visuelles
- Hallucinations auditives
- Déficience visuelle (baisse de la vision)
- Déficience auditive (baisse de l'audition)
- Errance (se perd et est recherché)
- Fugues (s'enfuit volontairement à plusieurs reprises)
- Périodes prolongées de mauvaise humeur ou de tristesse
- Mange mal (difficilement)
- Crises convulsives
- Déformations de la poitrine et du dos
- Déformations du visage
- Déformations des membres
- Invalidité grave
- Alité (grabataire)

2-27 Si difficultés à parler (s'exprimer), depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-28 Si comportement agressif, depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-29 Si épisodes répétés de regards vides, depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-30 Si difficultés de concentration (manque d'attention), depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-31 Si difficultés d'apprentissage, depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-32 Si mémoire déficiente (troubles de la mémoire), depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-33 Si insomnies, depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-34 Si difficultés d'endormissement, depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-35 Si dort excessivement, depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-36 Si hyperactif (agité), depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-37 Si amorphe (mou), depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-38 Si hallucinations visuelles, depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-39 Si hallucinations auditives, depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-40 Si déficience visuelle (baisse de la vision), depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-41 Si déficience auditive (baisse de l'audition), depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-42 Si errance (se perd et est recherché), depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-43 Si fugues (s'enfuit à plusieurs reprises), depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-44 Si périodes prolongées de mauvaise humeur ou de tristesse, depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-45 Si mange mal (difficilement), depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-46 Si crises convulsives, depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-47 Si déformations de la poitrine et du dos, depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-48 Si déformations du visage, depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-49 Si déformations des membres, depuis quand ?

En mois, mettre 99 si inconnu

2-50 Si invalidité grave, depuis quand ?*En mois, mettre 99 si inconnu*

2-51 Si alité (grabataire), depuis quand ?*En mois, mettre 99 si inconnu*

2-52 L'enquêté prend t-il ou a-t-il pris des médicaments depuis le début des crises (HT) ?

- Oui
 Non
 Inconnu

2-53 Si oui, à quelle fréquence ?

- De façon régulière (périodicité)
 Après chaque crise
 Continuellement
 Inconnu

2-54 Quel(s) médicament(s)

- Anti-convulsivant
 Anti-épileptique
 Médicament traditionnel
 Autre

2-55 Si autre, préciser

2-56 L'enquêté a-t-il pris de l'ivermectine ou Mectizan (par voie orale) ?

- Oui
 Non
 Inconnu

2-57 Si oui avant et/ou après le début des crises ?

- Avant
 Après
 Avant et Après
 Inconnu

2-58 L'enquêté prend-t-il ou a-t-il pris d'autres médicaments sur une période supérieure à 3 mois ?

- Oui
 Non
 Inconnu

2-59 Si oui, quel médicament ?

Habitudes alimentaires

2-60 L'enquêté consomme-t-il régulièrement de la viande ?

- Oui
 Non
 Inconnu

2-61 Si oui, quelle viande consomme-t'il fréquemment ?

Remarque : On peut citer plusieurs viandes, mettre "Inconnu" si ne sait pas

2-62 L'enquêté consomme-t'il régulièrement le poisson ?

- Oui
 Non
 Inconnu

2-63 Si oui, quelle poisson consomme-t'il fréquemment ?

Remarque : On peut citer plusieurs poissons, mettre "Inconnu" si ne sait pas

2-64 Quels autres aliments consomme-t-il régulièrement ?

- Légumes
 Fruits
 Produits laitiers
 Tubercules
 Fruits de mer
 Oeufs
 Autres

2-65 Si autres, préciser

2-66 Quelle eau consomme-t-il régulièrement ?

- Réseau publique (eau courante)
- Forage
- Minérale
- Rivière
- Puits
- Autre

2-67 Si autre, préciser

Antécédents familiaux

2-68 L'enquêté a combien de frères et sœurs ?

Mettre 99 si inconnu

2-69 Quel est sa position dans la fratrie ?

Mettre 99 si inconnu

2-70 L'enquêté a-t-il un jumeau ou une jumelle ?

- Oui
- Non
- Inconnu

2-71 Si oui, a-t-il (elle) aussi des chutes de la tête ?

- Oui
- Non
- Inconnu

2-72 Est-ce qu'il y a d'autres personnes avec chute de la tête dans la famille ?

En dehors du jumeau le cas échéant

- Oui
- Non
- Inconnu

2-73 Si oui, est-elle décédée ou vivante ?

- Décédée
 Vivante
 Inconnu

2-74 Y a-t-il des cas d'épilepsie dans la famille ?

- Oui
 Non
 Inconnue

2-75 Y a-t-il eu des pénuries alimentaires dans la famille ?

- Oui
 Non
 Inconnu

Histoire de la migration

2-76 Depuis quand le participant vit-il dans le village?

- < 1 an
 > 1 an
 Inconnu

2-77 Le participant a-t-il vécu dans un autre village ?

- Oui
 Non
 Inconnu

2-78 Si oui, lequel?

2-79 En quelle année s'est-il déplacé ?

Mettre 999 si inconnu

2-80 Pour quelle raison s'est-elle déplacée?

- Guerre
 Raison professionnelle (même d'un autre membre de la famille)
 Autre
 Inconnu

2-81 Si autre, préciser

2-82 Avez-vous vécu dans des camps de réfugiés (avec la famille) ?

- Oui
 Non
 Inconnu

2-83 Avez vous connu et vécu la guerre ?

- Oui
 Non
 Inconnu

2-84 L'enquêté a-t-il subi des traumatismes de guerre avec séquelles psychologiques ?

- Oui
 Non
 Inconnu

2-85 Acceptez vous qu'une photo soit prise ?

Click here to upload file. (< 5MB)

2-86 Acceptez vous qu'une 2ème photo soit prise ?

Click here to upload file. (< 5MB)

2-87 Commentaires libres de l'enquêteur

Matériel supplémentaire 5 :

Clinical description of possible cases of Nodding Syndrome excluded from paper

Case N° 6: Male, aged 9 years, unschooled, with a history of tuberculous meningitis with temporary tonic-clonic seizures at 4 years of age. Unprovoked convulsive seizures started at 6, and nodding seizures at 7. Nodding seizures were triggered by noise and heat, and occurred at a frequency of 4 HN per minute. Several other symptoms developed thereafter: aggressive behavior, repetitive staring episodes, difficulties concentrating, wandering, and auditory and visual hallucinations especially while sleeping.

The neurological examination revealed a psychomotor agitation, deafness and muteness, mild mental impairment, bulimia, cognitive decline associated with language deficits, impaired judgment and reasoning.

Case N° 7: Female, aged 9 years, unschooled, with nodding seizures since the age of 6. She had reportedly been subject to severe acute malnutrition (SAM) as early as when she was 6 months old, leading to a delayed psychomotor development with severe hypotrophies which were still observable at the time of the study. During this period of SAM (66 months prior to nodding seizures onset), several symptoms had developed and persisted to date, including decreased learning and comprehension capacities, attention deficits, blank staring episodes, difficulties concentrating, and auditory deficits.

This child was emaciated, severely underfed, with an evasive look and clinical malnutrition (brittle brownish hair). She had never developed spoken language, had cognitive decline affecting her memory, language and executive functions. We equally noted moderate mental retardation, an ataxic gait, and spinal deformity. Nodding seizures in this patient were triggered by fasting, and often followed by generalized tonic-clonic seizures.

Annexe 3. Villages de la commune de Bimbo 5 : Secteur Landja Mboko

1. MANGAPOU I
2. MANGAPOU II
3. CITE ELEVAGE
4. CITE LANDJA I
5. CITE LANDJA II
6. CITE KODJO
7. MBOKO I
8. MBOKO II
9. MBOKO III
10. MBOKO IV
11. MBOKO PONT
12. MBOKO ELEVAGE
13. CITE NGAVE
14. KPAMA
15. MODALE
16. SANDIMBA I
17. SANDJIMBA II
18. WATA
19. NDERE
20. GBELI-LIKANDA
21. BOBAYA
22. KEMBE
23. GBAMANGA
24. ZAWARA
25. KOROGOUA
26. MANDA-MOUROU
27. YAZI I
28. YAZI II
29. YANGOUVOU
30. MANDAFO
31. NGOUGOUA
32. NGOUZOU
33. GBAMBINGATO
34. KPATA
35. SAKOUSSA
36. NGUERENGOU

Annexe 4. Questionnaire de dépistage de l'épilepsie et du Nodding syndrome

FICHE DE DEPISTAGE DU NODDING SYNDROME ET DE L'EPILEPSIE

NOM de l'enquêteur : _____ DATE : |___/___/___|

Identifiant du ménage : _____

Quartier : _____

Une photo de la maison a été prise ? Oui Non

Sinon, pourquoi ? _____

Qui répond aux questions ? Chef de famille Autre, préciser _____

Nom de celui qui répond : _____

Tel : _____

Combien de personnes vivent dans la maison ? _____

Combien ont entre 6 et 9 ans ? _____

N°	Question	Réponse	Aller à	Code
Questionnaire : Dépistage du Nodding Syndrome et épilepsie				
Le sujet enquêté a-t-il déjà présenté ?				
Q1	Une crise de type hochement de tête (chutes répétitives et involontaires de la tête sur la poitrine) par perte de tonicité des muscles du cou ? Ou tout autre mouvement anormal, incontrôlé et inquiétant de la tête faisant penser à un relâchement des muscles du cou ?	01. Oui 02. Non 98. Ne sait pas 99. Ne souhaite pas répondre		LLL
Q2	Des chutes d'installation brutale et de durée brève dues à une faiblesse musculaire généralisée ?	01. Oui 02. Non 98. Ne sait pas		LLL
Q3	Perte (s) de connaissance et/ou perte d'urine et/ou émission de bave ?	01. Oui 02. Non		LLL
Q4	Absence(s) ou perte(s) de contact avec l'entourage de début brutal et de durée brève ?	01. Oui 02. Non 98. Ne sait pas		LLL
Q5	Secousses ou mouvements anormaux incontrôlables au niveau d'un ou des membres (convulsions), de début soudain et d'une durée de quelques minutes ?	01. Oui 02. Non 98. Ne sait pas		LLL
Q6	Apparition brutale et de durée brève de sensations corporelles étranges d'hallucinations ou d'illusions visuelles, auditives ou olfactives ?	01. Oui 02. Non 98. Ne sait pas		LLL
Q7	A-t-on déjà dit au sujet qu'il était épileptique ou qu'il avait déjà présenté des crises d'épilepsie ou de hochement de la tête ?	01. Oui 02. Non 98. Ne sait pas		LLL
Q8	Des symptômes psychiatriques (à type d'étourdissement, divagation, déambulement, violence etc.) à la suite d'une de ces crises ?	01. Oui 02. Non 98. Ne sait pas		LLL

5. Caractéristiques des crises épileptiques

5.1. Secousses ou mouvements anormaux incontrôlables d'un ou des membres (convulsions, de début soudain et d'une durée de quelques minutes ?

Oui Non NSP

5.2. Âge de début des crises actuelles : _____ ans

5.3. Convulsions avec pertes de connaissance ?

Jamais Une fois Deux fois ou plus NSP

5.4. Perte(s) de connaissance avec perte(s) d'urine ?

OUI NON NSP

5.5. Perte(s) de connaissance avec émission de bave et/ou morsure de langue ?

OUI NON NSP

5.6. Absence(s) ou perte(s) brève de contact avec l'entourage (participant ne répond pas, de début brutal et de durée brève) ?

OUI NON Ne sait pas

5.7. Épisodes de hochement de tête (HT) ?

OUI NON NE SAIT PAS

5.8. A quel âge les hochements de tête ont-ils commencé ? _____

5.9. Est-ce que la personne présente toujours de hochements de tête ?

Oui Non NSP

Si non, depuis quel âge les hochements de tête ont-ils disparu ? _____

Préciser la cause de la disparition du HT : spontanément traitement antiépileptique NSP

Spécifier le traitement : _____

5.10. Apparition brutale et de durée brève de sensations corporelles étranges, d'hallucinations ou d'illusions

5.11. Visuelles, auditives ou olfactives ?

Oui Non NSP

5.12. Estimation de la durée de la crise : _____ minutes

5.13. Formation de la famille à la gestion des crises : Bonne Insuffisante Nulle

6. Antécédents de crises d'épilepsie

6.1. A-t-on déjà dit à la personne qu'elle était épileptique ou qu'il avait déjà fait des crises d'épilepsie ?

Oui Non NSP

6.2. Le participant a-t-il présenté une crise dans les 5 dernières années ? Oui Non NSP

6.3. Le participant a-t-il présenté une crise la dernière année ? Oui Non NSP

6.4. Le participant a-t-il présenté une crise le dernier mois ? Oui Non NSP

6.5. Si possible, donner plus de précisions sur le délai entre la dernière crise et le jour de l'investigation _____ jours.

6.7. Combien de crises d'épilepsie le participant a-t-il présenté par an ? _____ fois/an.

Si le participant a présenté :

Plus de 12 crises d'épilepsie par an, alors, préciser le nombre de crise par mois : _____ fois/mois

Plus de 30 crises d'épilepsie par mois, alors, préciser le nombre de crise par jour : _____ fois/jour

7. Type d'épilepsie

7.1. Crises généralisées : OUI NON

Si oui, tonico-cloniques atoniques autre, spécifier _____

7.2. Absences OUI NON

7.3. Crises avec début focal sans de perte de connaissance : Oui Non

Si oui, motrices sensorielles

7.4. Crises avec début focal avec perte de connaissance : Oui Non

Si oui : motrices sensorielles

7.5. Crise avec début focal secondairement bilatéralement tonico-clonique : Oui Non

7.6. Hochement de tête (avec/sans altération de l'état de conscience) : Oui Non NSP

Si oui, est-ce que durant le hochement la personne :

ne répond pas aux questions arrête de manger tombe/convulse reste lucide

7.7. Quel facteur peut déclencher la crise (hochement de tête ou autre forme d'épilepsie) ?

(Plusieurs réponses possibles) : pas de facteur spécifique surtout au réveil la nuit le froid

le repas les orages Ne sait pas

autre, à spécifier : _____

8. Développement psycho-moteur du participant (comparativement aux enfants du même âge)

8.1. AVANT le début de l'épilepsie ?

8.1.1. Capacité de marcher ? tôt même âge plus tard nsp

8.1.2. Capacité de parler avec des phrases ? tôt même âge plus tard nsp

8.1.3. Est-ce que l'enfant a grandi : plus vite normalement moins vite nsp

8.2. APRES début de l'épilepsie ?

8.2.1. Capacité de marcher ? tôt même âge plus tard nsp

8.2.2. Capacité de parler avec des phrases ? tôt même âge plus tard nsp

8.2.3. Est-ce que l'enfant a grandi : plus vite normalement moins vite nsp

8.3. Est-ce que durant l'année précédant la première crise d'épilepsie la personne présentait déjà une régression des acquisitions psycho-motrices? Oui Non nsp

Si oui, spécifier : _____

9. Traitements

9.1. Prenez-vous des médicaments MODERNES contre l'épilepsie ?

Jamais De façon irrégulière Après chaque crise Continuellement.

Si prise d'antiépileptiques modernes, préciser lesquels ? _____

9.2. Prenez-vous des médicaments TRADITIONNELS contre l'épilepsie ?

Jamais De façon irrégulière Après chaque crise Continuellement.

10. Antécédent familiaux

10.1. Est-ce qu'il y a d'autres personnes avec épilepsie dans la famille Oui Non nsp

Si oui, préciser : père mère frère ou sœur : préciser le nombre : _____

10.2. Y a-t-il des morts dans la familles imputables à l'épilepsie ? OUI NON NSP

Si oui, préciser : père mère frère ou sœur et préciser leur nombre : _____

10.3. Y a-t-il une consanguinité entre les parents (question posée à l'accompagnant si le sujet est un enfant) : OUI NON NSP

10.4. Le participant enquêté a-t-il un jumeau ou une jumelle? OUI NON NSP

10.5. Si oui, est-ce que le jumeau souffre d'épilepsie ? OUI NON NSP

11. Examen clinique

11.1. État général Bon modérément altéré mauvais

11.2. Vision normale OUI NON

11.4. Aveugle ? Un œil 2 yeux NON

11.5. Nombre de cicatrices de brulures _____

11.6. Rétractions dues aux brulures OUI NON

11.7. Lésions traumatiques dues aux crises OUI NON

11.8. Nombre de lésions traumatiques dues aux crises _____

11.9. Papules prurigineuses OUI NON

11.10. Peau de léopard OUI NON

11.11. Peau de lézard OUI NON

11.12. Démangeaisons / prurit OUI NON

11.13. Peau normale OUI NON

11.14. Nodules sous cutanés palpables OUI NON

11.15. Lymphoedème OUI NON

11.16. Candidose buccale OUI NON

- 11.17. Signes de morsures de langue OUI NON
11.18. Ganglions cervicaux anormaux (>1cm) OUI NON
11.19. Adolescent/adulte qui ressemble à un enfant OUI NON
11.20. Déformation corporelle : thoracique colonne vertébrale visage si déformations, spécifier
:

12. Examen neurologique

12.1. Conscience normale altérée

12.2. Trouble mental ? Oui Non

Si oui, préciser l'importance :

Peu important (ne dérange pas les activités)

Modérément important (dérange les activités mais encore actif)

Important (empêche d'exercer les activités habituelles)

12.3. Est-ce qu'avant le développement de l'épilepsie la personne présentait déjà, ces troubles mentaux

Oui Non

12.4. Si oui, préciser _____

12.5. La marche est-elle normale ?

Oui base élargie spastique hémiplégique

12.6. Faiblesse musculaire ? Non généralisée localisée

12.7. Paralyse ? Non Oui, spécifier _____

12.8. Contractures ? Non Oui

12.9. Conclusion examen neurologique : Normal Anormal, spécifier _____

13. Diagnostic

Epilepsie, sans hochement de tête Syndrome du hochement de tête

Hochement de tête et autre forme d'épilepsie Non-épileptique

Autre diagnostic à spécifier : _____

Signature MD/personnel santé

Date : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Notes : Si un NS est suspecté chez un cas, le questionnaire présenté en **Annexe 2** de ce document (matériel supplémentaire 5) lui-même enrichi de quelques questions du « matériel supplémentaire 4 », sera utilisé pour affiner le diagnostic.

Annexe 6. Echelle de Rankin modifiée (mRS)

L'échelle va de 0 à 6, allant de la santé parfaite sans symptômes à la mort :

0 - Aucun symptôme.

1 - Pas d'incapacité significative. Capable d'effectuer toutes les activités habituelles, malgré certains symptômes.

2 - Léger handicap. Capable de s'occuper de ses propres affaires sans assistance, mais incapable de mener à bien toutes les activités précédentes.

3 - Handicap modéré. Nécessite de l'aide, mais peut marcher sans aide.

4 - Invalidité modérément sévère. Incapable de subvenir à ses propres besoins corporels sans assistance et incapable de marcher sans aide.

5 - Invalidité grave. Nécessite une attention et des soins infirmiers constants, cloué au lit, incontinent.

6 - Mort

Annexe 7. Echelle de Kilifi

L'échelle est constituée comme suit :

1- Vous sentez-vous différent des autres ?

0 : pas du tout 1 : parfois 2 pour : toujours

2- Vous sentez-vous seul ?

0 : pas du tout 1 : parfois 2 pour : toujours

3- Vous sentez-vous gêné, embarrassé ?

0 : pas du tout 1 : parfois 2 pour : toujours

4- Vous sentez-vous déçu de vous-même ?

0 : pas du tout 1 : parfois 2 pour : toujours

5- Pensez-vous que vous ne pouvez pas avoir une vie enrichissante ?

0 : pas du tout 1 : parfois 2 pour : toujours

6- Pensez-vous que vous ne pouvez rien apporter à la société ?

0 : pas du tout 1 : parfois 2 pour : toujours

7- Avez-vous l'impression que vous ne pouvez pas rejoindre les autres dans les lieux publics ?

0 : pas du tout 1 : parfois 2 pour : toujours

8- Avez-vous l'impression que les autres sont mal à l'aise avec vous ?

0 : pas du tout 1 : parfois 2 pour : toujours

9- Avez-vous l'impression que les autres ne veulent pas vous accompagner à des occasions ?

0 : pas du tout 1 : parfois 2 pour : toujours

10- Avez-vous l'impression que les autres vous traitent comme une personne inférieure ?

0 : pas du tout 1 : parfois 2 pour : toujours

11- Pensez-vous que les autres préféreraient vous éviter ?

0 : pas du tout 1 : parfois 2 pour : toujours

12- Avez-vous l'impression que les autres évitent d'échanger des salutations avec vous ?

0 : pas du tout 1 : parfois 2 pour : toujours

13- Avez-vous l'impression d'être maltraité par d'autres personnes ?

0 : pas du tout 1 : parfois 2 pour : toujours

14- Pensez-vous que les autres personnes vous discriminent ?

0 : pas du tout 1 : parfois 2 pour : toujours

15- Avez-vous l'impression que les autres vous traitent comme un paria (personne méprisée, écartée du groupe) ?

0 : pas du tout 1 : parfois 2 pour : toujours

16- Avez-vous déjà été victime de harcèlement sexuel ?

0 : pas du tout 1 : parfois 2 pour : toujours

17- Avez-vous déjà agressé physiquement ?

0 : pas du tout 1 : parfois 2 pour : toujours

Annexe 8. Budget prévisionnel de l'enquête à visée étiologique

Voici le texte votre Annexe 2.

Libellé	Unité	Prix unitaire (€)	Quantité	Total (€)
Activités				
Indemnités des enquêteurs : 60 (déplacement, téléphone, repas, indemnités)	Jours	25	90	135000
Indemnités médecins : 18	Jours	50	90	81000
Forfait pour les examens morphologiques (déplacement + couvert + git)	Jours	200	10	2000
Location voiture : 6	Jours	80	60	28800
Carburant : 6 voitures	Jours	30	60	10800
Honoraires chauffeurs : 6	Jours	25	60	9000
Multiplication des questionnaires : 6		70	1	420
Forfait communication : 6 pays	Jours	10	90	5400
Traitement des malades (antiépileptiques et supplémentation nutritionnelle)	année	15	360	5400
Consultation trimestrielle de suivi neurologique		8	360	11520
Sous-total 1				289340
Matériel				
Tablettes GPS		250	15	3750
Ordinateurs portables		1200	4	4800
Toises avec piles		15	10	150
Plies pour toises		2	30	60
Mètres rubans		1	10	10
Caméra		300	2	600
Batterie pour caméra		50	4	200
Chargeur de batteries		50	2	100
Carte mémoire		30	4	120
Stylos à billes		0,5	100	50
Feutres/marqueurs permanents		0,5	100	50
Crayons à papiers		0,5	100	50
Gommes		0,5	100	50
rames de papier 80 g		7	10	70
Blocs-notes		2	100	200
Sacs d'enquêteurs		20	65	1300
Tee-shirts		10	100	1000
Ophthalmoscope		600	2	1200
Sous-total 2				13760
Examens complémentaires				
Forfait EEG		35	40	1400
Forfait IRM		205	40	8200
Examens à la lampe à fente		45	480	21600
Examens de vitamines B12		40	480	19200
Examens de vitamines A		40	480	19200
Examens de vitamines B6		40	480	19200
Examens de vitamines B9		40	480	19200
Ionogramme sanguin		10	480	4800
Recherche et analyse d'une trace biologique- ADN nucléaire		200	40	8000
Recherche et analyse d'une trace biologique- ADN mitochondrial		250	40	10000
Recherche anti-corps leiomodine & MIF				0
Recherche de toxine . (Test Zearalenol)		30	480	14400
Recherche d' IgG4 ov16 sd bioline		17	480	8160
BCE		22	480	10560
Rougeole IgM & IgG		50	480	24000
Recherche de l'ARN du virus de la rougeole par RT-PCR		45	480	21600
Recherche d'anticorps sérique (M.Perstans, Loa Loa, virus de la rougeole) Test Elisa		10	480	4800
CATT Trypanosomiase		10	480	4800
Recherche d'hépatites virales (Hépatite B anti corps anti HBS)		14	480	6720
Recherche d'hépatites virales (Hépatite C)(à chercher les autres)		13	480	6240
Recherches de transaminases (Bilan hépatique)		9	480	4320
Frottis sanguin (Plasmodium)		37	480	17760
Goutte epaisse (Plasmodium)		5	480	2400
Forfait déplacement du matériel biologique		6000	1	6000
Sous-total 3				262560
Salaires brut (2 ans)				
Chef de Projet/post-doctorant	année	55000	2	110000
Statisticiens (1)	année	40000	2	80000
Data manager (1)	année	40000	2	80000
ARC (6)	mois	1000	5	30000
Sous-total 4				300000
Autres				
Forfaits déplacements				
Billets d'avions		1500	8	24000
Frais de mission		55	90	9900
Sous-total 5				33900
Total 1				899560
Autres dépenses				
Forfait pour productions et communications scientifiques		30000	1	30000
Imprévus		92956	1	92956
Total 2				122956
Grand Total				1022516

Table des matières

Remerciements	5
Implication personnelle.....	9
Droits d’auteurs	11
Sommaire.....	12
Table des illustrations.....	13
Table des tableaux	15
Liste des abréviations.....	16
Introduction	19
Partie I. Face aux défis d'une maladie énigmatique : Le Nodding Syndrome.....	21
Chapitre I. Généralités	21
I.1. Historique du NS	21
I.2. Présentation clinique de la maladie	22
I.3. Aspects paracliniques du NS.....	24
I.3.1. Caractéristiques électrophysiologiques	24
I.3.2. Les caractéristiques morphologiques	25
I.4. Epidémiologie du NS.....	25
I.4.1. Répartition des cas	25
I.4.2. Prévalence.....	26
I.4.3. Pauvreté des données sur l’incidence du NS	27
I.4.4. Mortalité	28
I.5. Classification/définition du NS	28
I.6. Etiologie du NS.....	29
I.7. Pathogenèse hypothétique du NS	31
I.8. Le Fardeau socio-économique du NS	32
I.9. Traitement	33
I.10. Actions au niveau international et au niveau local contre le NS : le cas de l’Ouganda.....	34
I.10.1. En Ouganda.....	34
I.10.2. Au niveau international.....	35
Chapitre II. Justification, objectifs et méthodes de la thèse	38
II.1. Justification de la thèse	38
II.2. Objectifs de la thèse	39
II.2.1. Objectif général de la thèse.....	39
II.2.2. Objectifs spécifiques de la thèse	39
II.2.2.1. Premier objectif spécifique.....	39
II.2.2.2. Deuxième objectif spécifique	39
II.2.2.3. Troisième objectif spécifique.....	40
II.3. Aspects méthodologiques de la thèse	42
II.3.1. L’enquête de terrain en République Centrafricaine	42
II.3.2. La revue systématique sur le Nodding Syndrome	43
II.3.2.1. Contexte et objectifs	43
II.3.2.2. Méthode de la revue systématique	45
II.3.2.2.1. Types d’étude et participants	45
II.3.2.2.2. Sources d’informations et conception de la stratégie de recherche	45

II.3.2.2.3. Processus de sélection	46
II.3.2.2.4. Extraction de données	46
II.3.2.2.5. Évaluation de la qualité des études incluses	46
II.3.2.2.6. Traitement de données et Analyses statistiques	48
II.3.3. L'étiologie du NS	49
Partie II. Contribution de la thèse à l'actualisation des connaissances sur le NS	50
Chapitre III. L'enquête de terrain en République Centrafricaine	50
III.1. Contexte	50
III.2. Publication sur l'enquête originale en RCA	50
III.3. Compléments de données sur l'article	65
III.3.1. Lieu de l'étude	65
III.3.2. Description plus détaillée des cas et histoire de la maladie	65
III.4. Données supplémentaires dans la zone	81
III.4.1. Contexte	81
III.5. Présentation combinée des cas des deux enquêtes	89
III.5.1. Les cas versus les non-cas	89
III.5.2. Les cas publiés versus les cas non publiés	93
III.6. Discussion	96
III.6.1. Discussion centrée sur le cas de la RCA	96
III.6.2. Discussion des cas de la RCA par rapport aux autres cas	98
III.6.2.1. Epidémiologie du NS	98
III.6.2.2. Manifestations cliniques du NS	99
III.6.2.3. La prise en charge des cas de NS	100
III.6.3. Limites	102
Chapitre IV. La revue systématique	104
IV.1. Résultats	104
IV.1.1. Matériel bibliographique	104
IV.1.2. Informations générales et caractéristiques socio-démographiques	105
IV.1.3. Intérêt du sujet	114
IV.1.4. Distribution spatiale du NS	115
IV.1.5. Les objectifs des études	117
IV.1.6. Evaluation de la qualité des articles	117
IV.1.7. Définition et diagnostic du Nodding Syndrome	118
IV.1.7.1. Diagnostic du NS	118
IV.1.7.2. Classification de l'OMS	123
IV.1.7.3. Les particularités cliniques du NS	127
IV.1.8. Les facteurs associés et physiopathologie du Nodding syndrome	129
IV.1.8.1. Les pistes infectieuses	129
IV.1.8.1.1. Infections parasitaires	129
IV.1.8.1.2. Infections virales	132
IV.1.8.2. Les troubles géopolitiques	136
IV.1.8.3. Malnutrition, troubles ou facteurs nutritionnels et alimentation	137
IV.1.9. Physiopathologie	143
IV.1.9.1. Les toxines	143
IV.1.9.2. NS et auto-immunité/immunité	143
IV.1.9.3. Troubles métaboliques	145
IV.1.9.4. Génétique	145
IV.1.9.5. Autres éléments de la physiopathologie du NS	146

IV.1.10. Prise en charge et traitement du NS	148
IV.2. Discussion	151
IV.2.1. Ce que l'on sait sur le NS	151
IV.2.1.1. La distribution spatio-temporelle du NS.....	151
IV.2.1.2. Qualité des études et définition opérationnelle du NS.	154
IV.2.1.3. Les infections parasitaires.....	155
IV.2.1.3.1. L'onchocercose et le NS.....	155
IV.2.1.3.2. La mansonellose et le NS.....	156
IV.2.1.4. La prise en charge du NS.....	157
IV.2.2. Ce qui devrait être mieux défini et les facteurs associés qui devraient davantage être explorés	158
IV.2.2.1. Une définition et un diagnostic plus clair pour une meilleure fiabilité des indicateurs épidémiologiques	158
IV.2.2.2. Les particularités cliniques du NS.....	162
IV.2.2.3. Les facteurs associés au NS.....	163
IV.2.2.3.1. La rougeole et le NS.....	164
IV.2.2.3.2. Les facteurs nutritionnels.....	165
IV.2.2.4. La physiopathologie du NS	166
IV.2.3. Ce sur quoi on pourrait ne plus s'attarder	167
IV.2.4. Quelques recommandations.....	168
IV.2.5. Limites de la revue systématique.....	171
IV.3. Conclusion	171
Partie III. Partie conclusive	174
Chapitre V. Perspectives	174
V.1. Conception d'une étude à visée étiologique.....	174
V.2. Le protocole de l'étude à visée étiologique.....	174
V.2.1. Justification.....	175
V.2.2. Objectifs	176
V.2.3. Méthodes.....	177
V.2.3.1. Type d'enquête	177
V.2.3.2. Lieu de l'étude.....	177
V.2.3.3. Période de l'étude	178
V.2.3.4. Calcul de la taille d'échantillon	179
V.2.3.5. Déroulement/organisation de l'enquête	183
V.2.3.5.1. Première phase : l'enquête populationnelle à visée exploratoire.....	184
V.2.3.5.2. Deuxième et troisième phases.....	184
V.2.3.5.2.1. Définition opérationnelle des termes	184
V.2.3.5.2.2. Work Package 1 (WP1) : Recensement des cas	185
V.2.3.5.2.3. Work Package 2 (WP2) : Etude cas-témoins.....	188
V.2.3.5.2.4. Work Package 3 (WP3) : Examens biologiques	190
V.2.3.5.2.5. Work Package 4 (WP4) : Échantillonnage et traitement des données	192
V.2.3.6. Considérations éthiques.....	193
V.2.3.6.1. Autorisations et consentements	193
V.2.3.6.2. Informatisation et Protection des données personnelles	194
V.2.3.6.3. Prise en charge des malades	194
V.3. La validation du protocole : la méthode « Delphi »	195
V.3.1. Principe de la méthode Delphi	195

V.3.2. Les étapes de la méthode Delphi.....	196
V.3.3. Déroulement de notre enquête Delphi	197
V.4. Les Appels à projet (AAP)	199
V.4.1. Fondation Bill & Melinda Gates :.....	199
V.4.2. European Research Council (ERC)	199
V.5. Budget prévisionnel.....	200
Chapitre VI. Discussion générale	202
VI.1. Historique et particularités de la thèse.....	202
VI.2. L'épidémiologie et le diagnostic du NS.....	204
VI.3. L'étiologie du NS.....	205
VI.3.1. Le Nakalanga syndrome	207
VI.3.2. Aspect psychologique, psychosocial et culturel du NS.....	208
VI.3.3. Nos hypothèses étiologiques	210
VI.4. Traitement du NS : importance de traiter l'épilepsie	210
VI.4.1. Le traitement médicamenteux.....	210
VI.4.2. Le volet nutritionnel.....	211
VI.4.2.1. L'approche standard.....	211
VI.4.2.2. Proposition d'une approche alternative – le régime cétogène.....	212
VI.4.2.2.1. Histoire du régime cétogène	212
VI.4.2.2.2. Hypothèses sur le mécanisme d'action du régime cétogène.....	213
VI.4.2.2.3. Principe du régime cétogène	215
VI.4.2.2.4. Discussion de la place du régime cétogène dans le NS.....	218
VI.5. Limites et forces de la thèse.....	219
Conclusion	221
Références bibliographiques	222
Annexes	236
Table des matières.....	286

Évolution et synthèse des connaissances sur une pathologie neurologique énigmatique: le Nodding Syndrome

Le Nodding Syndrome (NS) est une forme d'épilepsie atypique de l'enfant sévissant depuis de nombreuses années en Afrique de l'Est. L'objectif de cette thèse était de faire un état des lieux le plus exhaustif possible de cette pathologie. Pour atteindre cet objectif, nous avons d'abord confirmé, par une enquête de terrain, l'existence de cas de NS en République Centrafricaine, confirmant ainsi une extension vers l'Afrique Centrale. Ensuite, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature qui nous a permis : 1) d'étudier la distribution géographique contemporaine des cas de NS (qui reste limité à l'Est et au Centre de l'Afrique) ; 2) d'identifier les limites et les défis liés à une définition inopérante de cette pathologie et ainsi d'en proposer une qui soit adaptée aux enquêtes épidémiologiques ; 3) de décrire les présentations cliniques particulières du NS ; 4) d'identifier les traitements utilisés et leurs alternatives et 5) de réaliser une synthèse détaillée des recherches à visée étiologique, puisque sa cause demeure toujours inconnue. Enfin, nous avons proposé un schéma d'étude multicentrique dont l'objectif principal porte sur les étiologies possibles/ probables du NS. Cette thèse a ainsi permis de mesurer ce fardeau de santé publique qui reste limité (pour l'instant) à l'Afrique sub-saharienne, et de souligner les nombreux défis auxquels la communauté scientifique doit faire face dans la lutte contre cette pathologie (aux rebondissements épidémiologiques imprévisibles). En regroupant et étudiant la quasi-totalité des publications afférant au NS jusqu'à la fin de l'année 2021, ce travail s'est voulu un apport indispensable pour une vision exhaustive de ce que l'on sait aujourd'hui sur le NS, et des questions qui restent en suspens. Les contributions sur les plans épidémiologique et clinique donneront peut-être de nouvelles orientations sur le sujet notamment une aide à la conception de stratégies de santé publique adaptées à chaque zone pour une meilleure prise en charge des enfants touchés par cette pathologie redoutable.

Mots-clés : Nodding syndrome, épilepsie, Afrique subsaharienne

Evolution and synthesis of knowledge on an enigmatic neurological pathology: Nodding Syndrome

Abstract: The Nodding Syndrome (NS) is an atypical form of childhood epilepsy that has been prevalent in East Africa for many years. The aim of this thesis was to provide as comprehensive an overview as possible of this condition. To achieve this objective, we first confirmed, through a field survey, the existence of NS cases in the Central African Republic, thus confirming an extension to Central Africa. Next, we conducted a systematic review of the literature which allowed us to: 1) study the contemporary geographical distribution of NS cases (which remains limited to Eastern and Central Africa); 2) identify the limitations and challenges of an inoperative definition of the condition and thus propose one that is suitable for epidemiological investigations; 3) describe the particular clinical presentations of NS; 4) identify the treatments used and their alternatives; and 5) carry out a detailed synthesis of etiological research, since its cause remains unknown. Finally, we have proposed a multicentric survey with the main objective of investigating the possible/probable etiologies of NS. This thesis has thus made it possible to measure this public health burden, which remains limited (for the time being) to sub-Saharan Africa, and to highlight the many challenges facing the scientific community in the fight against this pathology (with its unpredictable epidemiological twists and turns). By gathering and studying almost all the publications on NS up to the end of the year 2021, this work aims at providing a comprehensive view of what is known about NS today, and of the questions that remain unanswered. The epidemiological and clinical contributions may provide new directions on the subject, including helping to design area-specific public health strategies for better management of children affected by this dreadful disease.

Keywords: Nodding syndrome, epilepsy, sub-Saharan Africa

