

SUJET DE THESE ED 614 & 615 - CAMPAGNE 2018

Sujet de thèse

Informations sur l'équipe	
Nom & Prénom du porteur du sujet	Daniel Ajzenberg
Nom de l'équipe	UMR 1094
Adresse de messagerie du porteur du sujet	ajz@unilim.fr
Téléphone	0555056160
Adresse	2 rue du Dr Marcland, 87025 Limoges
Co-direction envisagée éventuellement	Pascal Mbelesso (Bangui) Farid Boumediene (UMR 1094)
Informations sur le sujet	
Titre du sujet	Nodding syndrome en République centrafricaine : identification des cas et investigations sur une étiologie énigmatique
Mots clés	Nodding syndrome, épidémiologie, épilepsie, cluster spatio-temporel, environnement, infectiologie, dénutrition, neuro-dégénératif, génétique, psycho-sociologie, anthropologie
Présentation détaillée du projet doctoral (1 page maximum)	Entre 1990 et 2013, des milliers d'enfants dans des zones de guerre et de déplacement de populations au Sud Soudan (Western Equatoria State) et au nord de l'Ouganda (districts de Kitgum, Lamwo et Pader) ont soudainement développé une mystérieuse et sévère forme d'épilepsie qui, rétrospectivement, avait été décrite en Tanzanie, au Liberia et dans l'ouest de l'Ouganda dans les années 60 mais sans qu'elle ait été considérée comme une entité clinique particulière [1]. Après ingestion de nourriture ou lors d'exposition à des températures plus froides, des enfants (entre 5 et 18 ans) se mettent à avoir un hochement de tête (nodding en anglais) incontrôlé (5 à 20 par minute), d'où le terme de Nodding Syndrome (NS). Il s'agit d'une forme atonique d'épilepsie avec diminution généralisée d'amplitude à l'électroencéphalogramme. Les enfants atteints de NS développent un retard mental d'intensité variable et un retard staturo-pondéral qui peut être considérable. Avec le temps, ces crises s'aggravent et progressent vers une épilepsie généralisée tonico-clonique et beaucoup d'enfants meurent de malnutrition, accidents ou infection secondaires. Dans certains villages ou communautés très touchées, environ la moitié des familles ont au moins un enfant avec NS. On estime à 1687 (IC 95% 1463–1912) le nombre d'enfants au nord de l'Ouganda atteints de la maladie en 2013 [2]. Les premières études ont montré qu'avec un traitement antiépileptique adapté, la maladie s'apparentait alors à une épilepsie aux crises plus ou moins contrôlées, sans retour vers une forme aggravée de NS. Cette apparition soudaine du NS au Sud Soudan et au nord de l'Ouganda a suscité beaucoup d'interrogations sur la cause de cette maladie. Des étiologies virales, bactériennes, toxico-environnementales, nutritionnelles, psycho-sociologiques (désordre post-traumatique induit par la guerre) et génétiques ont été recherchées mais la seule association qui a été retrouvée est celle qui impliquerait un parasite, <i>Onchocerca volvulus</i> , l'agent de l'onchocercose ou cécité des rivières. Il y a

Document à compléter en français et/ou en anglais

SUJET DE THESE ED 614 & 615 - CAMPAGNE 2018

	<p>en effet une superposition spatiale entre la distribution des cas de NS et des zones hyperendémiques d'onchocercose, un lien entre onchocercose et épilepsie et l'hypothèse d'un mécanisme auto-immun pour expliquer l'apparition de la maladie [3], [4], [5]. D'autres pistes à partir d'examens neuro-pathologiques d'enfants décédés de NS s'orientent vers une tauopathie et il pourrait alors s'agir d'une nouvelle maladie neurodégénérative avec un cluster régional limité à l'Afrique de l'Est [6]. Ceci étant dit, la ou les causes définitives de la maladie et sa dynamique spatio-temporelle restent mystérieuses. Le lien entre onchocercose et NS ne permet pas d'expliquer pourquoi il n'y a que les enfants d'atteints ni pourquoi les cas de NS sont apparus soudainement dans des zones géographiques restreintes du sud Soudan et du nord de l'Ouganda où l'onchocercose sévissait depuis des millénaires et pas dans d'autres zones hyperendémiques d'onchocercose en Afrique de l'ouest ou centrale. Il semblerait que la piste multifactorielle (environnementale et/ou infectieuse et/ou psychosociologique et/ou nutritionnelle et/ou génétique) soit toujours d'actualité.</p>
<p>Objectif et contexte (300 mots max)</p>	<p><u>Contexte :</u> L'équipe UMR 1094 a été alertée en octobre 2017 lors d'un congrès à Anvers de l'existence de nouveaux cas de NS en République centrafricaine (RCA) dans une zone totalement dépourvue d'accès au traitement antiépileptique au nord-est de Bangui (axe Bangui-Damara-Sibut et le long de la rivière Oubangui). En novembre 2017, le Pr Pascal Mbelesso, neurologue à l'hôpital de l'Amitié de Bangui et chercheur associé de l'UMR 1094 s'est rendu dans le village de Mboko (appelé aussi Landja-Mboko) à 13 km de la capitale le long de la rivière Oubangui pour identifier des cas d'épilepsie et diagnostiquer parmi eux des cas de NS d'après les recommandations en vigueur [7]. Parmi 78 personnes (dont dix adultes) qui ont été confirmées comme épileptiques, le Dr Mbelesso a identifié 5 cas probables de NS. Le point focal l'a informé que ce n'était qu'une partie des sujets et qu'il y en avait beaucoup d'autres. Il semblerait donc que les cas de NS ne soient plus limités au Sud Soudan et au nord Ouganda mais qu'il y ait apparition de nouveaux foyers en Afrique centrale. <u>Objectif général :</u> Décrire l'épidémiologie des cas de NS apparus en 2017 en RCA <u>Objectif spécifiques :</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Confirmer les cas de NS et décrire l'histoire naturelle de la maladie dans le triangle Bangui, Axe Damara-Sibut et rivière Oubangui 2. Identifier des facteurs de risques associés à la survenue de cas de NS 3. Comprendre la dynamique d'apparition et de disparition des clusters géographiques de NS par revue de la littérature et mété-analyse avec clustering spatio-temporel des cas publiés </p>
<p>Résultats attendus (300 mots max)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mise en place d'un protocole méthodologique rigoureux d'identification des cas de NS en RCA

Document à compléter en français et/ou en anglais

SUJET DE THESE ED 614 & 615 - CAMPAGNE 2018

	<ol style="list-style-type: none"> 2. Faire savoir à la communauté internationale que le NS n'est pas limité à l'Afrique de l'Est mais s'étend à l'Afrique centrale 3. Prendre en charge des patients atteints de NS et d'épilepsie dans la zone d'étude avec notamment un accès facilité aux médicaments anti-épileptiques. 4. Proposer un modèle spatio-temporel pour prévoir la dynamique d'apparition et d'extinction des cas de NS en Afrique de l'est et centrale 5. Ecrire un projet de recherche ambitieux multicentrique et multidisciplinaire avec réponse à appels à projets pour identifier le contexte à risque de NS (psycho-sociologique, anthropologique, infectieux, nutritionnel, environnemental et génétique) d'apparition des cas de NS en Afrique centrale
Références bibliographiques (10 max)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wamala JF, Malimbo M, Tepage F, et al. Nodding Syndrome May Be Only the Ears of the Hippo. <i>PLoS Negl Trop Dis</i> 2015; 9:e0003880. 2. Landis JL, Palmer VS, Spencer PS. Nodding syndrome in Kitgum District, Uganda: association with conflict and internal displacement. <i>BMJ Open</i> 2014; 4:e006195. 3. Dowell SF, Sejvar JJ, Riek L, et al. Nodding syndrome. <i>Emerg Infect Dis</i> 2013; 19:1374-84. 4. Chesnais CB, Nana-Djeunga HC, Njamnshi AK, et al. The temporal relationship between onchocerciasis and epilepsy: a population-based cohort study. <i>Lancet Infect Dis</i> 2018; 18:1278-86. 5. Johnson TP, Tyagi R, Lee PR, et al. Nodding syndrome may be an autoimmune reaction to the parasitic worm <i>Onchocerca volvulus</i>. <i>Sci Transl Med</i> 2017; 9. 6. Pollanen MS, Onzivua S, Robertson J, et al. Nodding syndrome in Uganda is a tauopathy. <i>Acta Neuropathol</i> 2018; 136:691-7. 7. Idro R, Musubire KA, Byamah Mutamba B, et al. Proposed guidelines for the management of nodding syndrome. <i>Afr Health Sci</i> 2013; 13:219-32.
Financement doctoral	<i>Sous réserve de financement</i>
Informations sur le candidat	
Profil et compétences recherchées	Médecin titulaire d'un master de santé publique avec connaissances solides en épidémiologie et de l'Afrique

Diffusion	
Souhaitez-vous que le sujet soit déposé sur le site de l'ABG par le collège doctoral ?	Oui

Document à compléter en français et/ou en anglais

SUJET DE THESE ED 614 & 615 - CAMPAGNE 2018

Document à compléter en français et/ou en anglais