

Rappel. *Euphorbiaceae*, sont traités par ailleurs :

A- *Euphorbiaceae* à diterpènes toxiques

1. Euphorbes à diterpènes toxiques
2. Pignon d'Inde (*Jatropha*) et mancenillier

B- Ricin

C- Manioc, mercuriales, *Acalypha*, *Cleistanthus*, ...

Euphorbiaceae

C. Manioc, mercuriales, *Acalypha*, *Cleistanthus*, ...

(I) – Manioc, *Manihot esculenta* Crantz

1. Le manioc, une plante toxique ?

Actuellement, la **racine** de **manioc** constitue avec le blé, le maïs et le riz l'une des principales cultures vivrières mondiales^a. Selon la **FAO**, 292 millions de tonnes de manioc ont été produites dans le monde en 2017, dont 178 millions de tonnes pour le seul continent africain où il est consommé sous différentes formes : cossettes, farine (et produits secondaires), gari, attiéké, fufu, etc. Pour 600 à 800 millions^b de personnes vivant dans plus de 80 pays, c'est le composant principal du régime alimentaire. En Afrique subsaharienne, il constituait au début du siècle la principale source d'énergie pour 40 % de la population [1], sa consommation quotidienne oscillant, selon les pays, entre 200 et 800 grammes (valeurs arrondies). Les **feuilles** de la plante sont également consommées, en particulier en Afrique centrale où elles peuvent constituer le principal légume [2].

Inconvénient majeur, la racine de manioc et ses feuilles contiennent des hétérosides cyanogènes (**linamaroside** [= α -hydroxyisobutyronitrile- β -D-glucopyranoside] très majoritaire, et **lotaustraline**). Ils sont présents dans la racine aussi bien dans le parenchyme que dans l'écorce où ils se concentrent. Leur hydrolyse, qui se produit lors de la rupture des tissus, libère une cyanhydrine (**l'acétone cyanohydrine**, *i.e.* le 2-hydroxy-2-méthylpropanenitrile) et *in fine*, du cyanure d'hydrogène (= acide cyanhydrique, HCN) toxique, rapidement absorbé [3] et susceptible de provoquer des intoxications aiguës. Si les cultivars « doux » en contiennent peu,

^a Si elle constitue un bon apport glucidique (*ca* 35% de la masse fraîche [humidité *ca* 60 %] — essentiellement un amidon riche en **amylopectine**) —, la racine présente l'inconvénient d'être pauvre en protéines (*ca* 1,3 %), lesquelles sont pauvres en acides aminés soufrés et en tryptophane. Elle est également pauvre en vitamines, notamment du groupe B (thiamine et autres). *Cf. inter alia* : Montagnac JA, Davis CR, Tanumihardjo SA. Nutritional value of cassava for use as a staple food and recent advances for improvement. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2009;8:181-194. Les feuilles du manioc constituent une source de vitamines et de protéines, mais une partie de celles-ci peuvent être détruites par le processus traditionnel de détoxification, *i.e.* l'ébullition prolongée. *Cf.* Bradbury JH, Denton IC. Mild method for removal of cyanogens from cassava leaves with retention of vitamins and protein. *Food Chem.* 2014;158:417-420. [PubMed](#).

^b Les chiffres cités par les auteurs consultés (qui ne citent ni source ni méthode de calcul) varient de 500 millions à 1 milliard. Les sources les plus crédibles évoquent « plus de 600 millions ».

certains autres, dits « amers », peuvent en renfermer de fortes quantités : la consommation régulière sans détoxification préalable de telles racines est clairement associée par des études épidémiologiques à la survenue d'une [neuromyéopathie](#), le *konzo*. Pour éviter cette affection, de nombreuses méthodes traditionnelles de préparation de la racine sont utilisées pour en réduire très fortement la concentration en cyanogènes (p. ex. trempage prolongé [3 jours et plus], fermentation, ébullition, séchage, etc.) [4]. Il est maintenant reconnu qu'un traitement simple et rapide (traitement dit par mouillage [5]) permet de prévenir efficacement la survenue de cas de *konzo* [6]. La teneur maximale tolérable en cyanure pour garantir l'innocuité des produits finaux à base de manioc a été fixée à 10 mg/kg (*i.e.* 10 ppm) (FAO/OMS).

On rappelle que la toxicité aiguë du cyanure découle de sa capacité à se fixer au fer de la [cytochrome oxydase](#) mitochondriale entraînant ainsi un arrêt de la respiration cellulaire. Il en résulte des céphalées et des vertiges, une léthargie et des convulsions. L'évolution se fait vers un coma et un collapsus cardio-vasculaire.

On rappelle également que la principale voie de détoxification du cyanure dans l'organisme nécessite un donneur de soufre (*i.e.* un thiosulfate) et une enzyme (principalement la [rhodanèse](#) ou thiosulfate-sulfure-transférase), laquelle permet de former un thiocyanate (SCN) moins toxique éliminé par voie urinaire. Une autre voie de détoxification est la réaction du cyanure avec la cystine pour former, sans doute *via* la β -thiocyanoalanine, de l'[acide 2-amino-2-thiazoline-4-carboxylique](#) et son tautomère (la cystéine est aussi un précurseur du thiosulfate). Éventuellement, il peut aussi réagir avec l'acide α -cétoglutarique. Une faible partie des ions cyanure est oxydée en ions cyanate (en cas de déficit en cystéine ou méthionine) [7].

2. Revues de la littérature

En 2011, une revue fondée sur l'analyse de 78 articles a porté sur les hétérosides cyanogènes du manioc et leur devenir, la détoxification, le lien constaté entre ceux-ci et l'apparition des épidémies de *konzo* qu'elle recense, les possibles mécanismes impliqués, la susceptibilité à l'affection, son expression clinique et ses différents degrés de gravité [8]. Depuis, les principales revues sur les troubles neurodégénératifs associés à la consommation de manioc amer non détoxifié sont celles émanant de l'équipe de D. Tshala-Katumbay : à côté d'une présentation condensée publiée en 2013 [9], deux revues majeures ont paru, l'une en 2016 soulignant les effets du cyanure sur le cerveau — paralysie spastique (*i.e.* le *konzo*) et déficits cognitifs [10] —, l'autre, très complète, en 2019. Reprenant en partie des éléments des textes précédents, cette revue envisage successivement l'épidémiologie et l'aspect clinique de l'affection, les biomarqueurs et les mécanismes possibles, le diagnostic différentiel ([paraparésie spastique tropicale](#), [lathyrisme](#)), le traitement et le pronostic [11].

Les autres publications générales ne sont pas exclusivement consacrées à la toxicité des maniocs amers. Ainsi, l'article de [Burns et al.](#) (2010) évoque l'origine du manioc et sa culture^c, sa nature cyanogène et ses conséquences, les cultivars, la détoxification ainsi que les conditions nécessaires à un accroissement du rôle de cette plante dans l'alimentation. La dernière revue en date (2020)

^c Dans ce registre, et sans entrer dans les domaines spécialisés de l'agronomie, de la génétique et autres on peut voir la revue de [Mombo et al.](#) parue en 2017. Centrée sur les possibilités de contamination (terrestre, atmosphérique) du manioc par des polluants tels que les métaux lourds, elle comporte de longs développements consacrés au manioc, son origine, ses zones et modes de production, ses modes de consommation, etc. *Cf.* Mombo S, Dumat C, Shahid M, Schreck E. A socio-scientific analysis of the environmental and health benefits as well as potential risks of cassava production and consumption. [Environ Sci Pollut Res Int.](#) 2017;24(6):5207-5221.

fait le point sur la recherche préclinique et clinique concernant les effets toxiques et neurologiques du manioc [12].

Remarques.

- a- Le début de la décennie a été marqué par la parution d'un numéro spécial de la revue *Food and Chemical Toxicology* consacré au *konzo* et au neuropathisme [13] (publications citées en grande partie dans la présente actualisation).
- b- Une source permanente d'information est fournie, depuis 2003, par la [lettre d'information](#) (en ligne) du CCDNN (*Cassava Cyanide Diseases & Neurotoxicity Network* (F. Lambein, éd., Université de Gand, n° 36 en décembre 2020)).

3. Intoxication aiguë

3.1 Par les racines

Posant, en 2012, la question de savoir si ces intoxications sont « encore courantes », Julie Cliff remarque qu'elles ne sont souvent pas signalées car elles peuvent être courantes, et généralement pas mortelles. Elle recense toutefois 29 références qui en relatent divers cas survenus depuis les années 1980 dans une dizaine de pays de l'Afrique sub-saharienne (entre autres concomitamment aux épidémies de *konzo* ou aux périodes de sécheresse), mais aussi et plus rarement dans le sud-est de l'Asie ou encore en Océanie. [14].

- En 2011, deux jeunes enfants de 4 et 5 ans sont décédés au **Kenya** alors que leurs parents ont souffert de céphalées, de faiblesse et de vomissements [15].
- En 2017, 33 personnes ayant assisté à des funérailles dans l'ouest de l'**Ouganda** ont été hospitalisées après avoir consommé le même plat de manioc. L'enquête diligentée par les services de santé a identifié 98 personnes ayant, à la même période et dans la même zone géographique, présenté les mêmes troubles suggérant une intoxication par l'acide cyanhydrique : vomissements (95 %), diarrhée (87 %), malaise (60 %), vertiges (48 %), tachypnée (27 %), syncope (16 %) et tachycardie (10 %). Les symptômes sont apparus quelques heures après le repas et ont touché environ 4 fois plus les jeunes (< 18 ans) que les adultes (19/44 ans) ; les plus âgés ont également été plus atteints que ces derniers. L'étude a révélé que, dans tous les cas, le manioc provenait du même grossiste et qu'il s'agissait d'un cultivar « sauvage » très blanc et peu coûteux et non « doux » et de couleur crème. Son contenu en HCN était de 88 ppm [16]. La même année, la [presse généraliste](#) anglo-saxonne a relaté une [vague de décès](#) survenus au **Venezuela** à la suite de la consommation de manioc amer.
- En 2018, le Département de la santé des **Philippines** a publié une série de 14 cas de maux de tête, vomissements, diarrhée et vertiges (deux jeunes enfants sont décédés) survenus en octobre 2015. Ces troubles étaient associés à la consommation d'un manioc contenant 69 ppm d'acide cyanhydrique (pelé et bouilli pendant une heure) ; les analyses pratiquées chez les 12 survivants n'ont pas mis en évidence de thiocyanates dans les urines (recueillies, il est vrai, tardivement [J + 4] [17].

3.2 Par les feuilles

Les feuilles de manioc, inoffensives lorsqu'elles ont été bouillies, peuvent être à l'origine d'accidents lorsqu'elles sont consommées crues ou mal détoxifiées :

- En 2014, une fillette martiniquaise qui avait ingéré en salade une dizaine de feuilles crues a, 4 heures plus tard, perdu connaissance et présenté des **myoclonies** d'un membre supérieur. Une heure après elle était prise d'une crise convulsive partielle et vomissait. Polypnéique et comateuse (**Glasgow** = 3), sa saturation (O₂) était de 89 % et elle a été placée sous oxygène. L'administration (IV) d'hydroxocobalamine a provoqué un retour rapide à la normalité, sans séquelle [18] ;
- En 2019, une Californienne de 79 ans a été admise aux urgences : tachypnéique, faible, vomissant, hypotendue (80/47 mm Hg), elle était dans un état de conscience altéré (**Glasgow** = 11 ; E3, V3, M5) et son acide lactique sanguin s'est élevé rapidement. Le diagnostic initial, orienté par une leucocytose, a été corrigé après information par la famille : la veille, la patiente avait consommé des feuilles de manioc simplement passées à la vapeur et avait déclaré les avoir trouvées amères. Un traitement classique a été mis en œuvre (oxygène, **nitrite de sodium**^d puis thiosulfate) [19].

3.2 Feuilles ou racines ?

L'organe n'est pas toujours précisé : en **Thaïlande**, une étude rétrospective sur les cas d'exposition aux plantes enregistrés entre 2001 et 2011 montre que *M. esculenta* a été impliqué 171 fois^e et a provoqué la mort, par **défaillance multiviscérale**, de 6 enfants âgés de 3 à 8 ans [20].

4. Exposition chronique : **konzo** et neuropathie ataxique tropicale

4.1 **Konzo**^f

Décrit uniquement sur le continent africain, c'est une neuromyélopathie d'apparition brutale que des études épidémiologiques ont associé à une exposition chronique aux hétérosides cyanogènes, apportés par une consommation monotone de manioc insuffisamment détoxifié, dans un contexte de malnutrition chronique avec insuffisance d'apport en acides aminés soufrés.

• **La maladie : troubles moteurs**

Cette maladie, qui survient habituellement sur un mode épidémique, est caractérisée par l'apparition soudaine — souvent après une activité physique intense — d'une **paraparésie spastique** symétrique, non progressive, irréversible des membres inférieurs accompagnée d'une exagération des réflexes tendineux profonds ; le **clonus** de la **cheville** est fréquent. Quelques sujets atteints gravement peuvent présenter une tétraparésie et avoir des difficultés à déglutir et à parler. Une faiblesse musculaire, des tremblements et de la raideur dans les jambes précèdent

^d Le nitrite transforme une partie de l'hémoglobine en méthémoglobine qui se lie au cyanure, libérant ainsi la cytochrome oxydase du cyanure. Le thiosulfate permet ensuite la formation de thiocyanate qui est éliminé. (En France, on utilise habituellement l'**hydroxocobalamine**).

^e Sur 2 901 cas d'exposition ayant entraîné 26 décès, le manioc est l'espèce qui a provoqué le plus de décès ; autres causes : *Abrus precatorius* L. (4), *Gloriosa superba* L. (3), *Dioscorea hispida* Dennst. (3), *Pachyrhizus erosus* (L.) Urb. (2), *Urobotrya siamensis* Hiepko (2), etc.

^f **Konzo**, en langue locale, est le nom d'un fétiche utilisé pour paralyser les pattes postérieures d'un animal tombé dans un trou piège et ainsi l'empêcher de s'échapper. Celui qui volait l'animal risquait lui aussi d'attraper une paralysie des jambes. Être atteint de **konzo**, c'est expier le vol commis, par soi ou par un proche (d'après **Bumoko et al.**, 2017).

de quelques jours l'installation du déficit moteur. Il est parfois possible d'observer une déficience visuelle bilatérale, sans relation avec la sévérité du *konzo*[§]. Dans les formes légères, le malade peut marcher sans support (mais avec une démarche très affectée), dans les formes modérées il doit s'aider d'un ou de deux bâtons et, dans les formes sévères, ne peut plus marcher^h (vidéo). Les enfants de plus de 2 ans et les femmes en âge de procréer en sont les principales victimes. Il semble exister trois types cliniques chez l'enfant, suggérant des modèles différents d'adaptation aux cyanogènes [21]. Il n'existe, en pratique, aucun traitement de l'affection.

La pathogénie de l'intoxication demeure très mal comprise [22,23] : responsabilité du cyanure ? des nitriles ? [24], des cyanates, agents de carbamoylation qui seraient formés en cas de déficience en acides aminés soufrés ? [25, 26], de l'acétone cyanohydrine ? [27], déplétion en glutathion ? [28], etc.

• La maladie : épidémies

Ces épidémies apparaissent liées à l'extrême pauvreté et à la malnutrition chronique et, souvent, à un contexte de sécheresse qui non seulement tend à priver de toute autre alimentation et limite l'accès à l'eau nécessaire à la détoxification, mais aussi augmente la teneur de la racine des maniocs amers en hétérosides cyanogènes [29]. D'autres facteurs — déplacements de populations, guerres, violences — concourent à faire de ces racines l'essentiel de l'apport alimentaire et à raccourcir les temps consacrés à la détoxification, voire à la négliger. L'affection touche principalement les individus carencés en protéines animales, sources des acides aminés soufrés nécessaires à la transformation du cyanure en thiocyanate. Des déficits du contrôle moteur fin, et des réflexes profonds exagérés avec ou sans clonus de la cheville dans une fraction de la population générale des zones d'endémie suggèrent l'existence de formes précliniques ou subcliniques.

Identifiées dès la fin des années 1930, bien connues et décrites en Afrique sub-saharienne depuis une quarantaine d'années [30,31], les épidémies de *konzo* ont encore fait l'objet de publications au cours de la décennie écoulée, en particulier en **République démocratique du Congo** (RDC) [32, 33, 34], mais aussi en **République centrafricaine** [35], au **Cameroun**, essentiellement chez des réfugiés centrafricains [36], au **Mozambique** (où l'affection est dénommée *mantakassa*) [37, 38], en **Tanzanie** [39] ou encore en **Angola** [40] et en **Zambie** [41,42].

• La maladie : troubles neurocognitifs

En 2013, une étude chez l'enfant conduite en RDC *versus* des enfants résidant dans des zones non touchées par le *konzo* a montré, pour la première fois, l'existence de déficits neurocognitifs et de la motricité fine chez les enfants d'âge scolaire atteints du *konzo* et, dans une moindre mesure, chez ceux vivant dans les mêmes villages mais non paralysés [43]. Après deux ans de suivi, les performances motrices et cognitives continuaient d'être significativement altérées chez

[§] Une neuropathie optique bilatérale, diagnostiquée chez dix patients originaires de Côte d'Ivoire, du Cameroun, du Togo et de Madagascar et résidant en France serait probablement due, selon les auteurs de l'observation — ils n'ont trouvé aucune autre cause — au manioc que les patients ont consommé pendant une vingtaine d'années à raison de 2 à 3 repas/semaine. Ces patients ont déclaré avoir consommé quotidiennement des protéines de poisson durant la période considérée. Cf : Zeboulon P, Vignal-Clermont C, Baudouin C, Labbé A. Une cause rare de neuropathie optique : le manioc. J Fr Ophtalmol. 2016;39(6):506-514. [PubMed](#).

^h On rappelle que ces degrés de gravité et les critères diagnostiques ont été définis par l'OMS. Cf : OMS. Salubrité des aliments : le *konzo* — un type particulier de maladie des neurones moteurs supérieurs. [Relevé épidémiologique hebdomadaire](#). 1996;71(30):225-228.

les garçons atteints de paraparésie par rapport aux garçons non atteints (rôle de la malnutrition ?). Après 4 ans et quel que soit le sexe, l'altération de la motricité fine persistaitⁱ [44]. Pour leurs auteurs, ces études, malgré leurs limites, apportent des éléments de preuve importants pour la recherche sur la neurotoxicité des cyanogènes. Un commentateur de ces études a souligné leur intérêt et précisé que, si la détoxification du manioc prévient le *konzo*, « *it remains unclear whether consumption of cassava has any subtle neurotoxic effects* » [45]. Il n'est pas non plus établi que les déficits observés chez ces enfants procèdent des mêmes mécanismes pathogéniques que le *konzo* [46].

En 2018, une étude d'observation a mis en évidence une association significative entre l'exposition aux cyanogènes du manioc et la croissance du très jeune enfant (de 1 à 4 ans) et son développement neurologique précoce (développement moteur et capacité cognitive), sans pour autant que des signes de paralysie soient présents [47]. Les enfants atteints de *konzo* présentent également des troubles socio-émotionnels et comportementaux dont les causes restent à préciser [48].

Des études expérimentales suggèrent l'existence de dommages oxydatifs, mais le lien établi entre un marqueur sérique de la peroxydation lipidique et le déficit cognitif des enfants atteints de *konzo* peut ne pas être en rapport avec le mécanisme neuropathogène exact [49]. Notons enfin qu'une corrélation a été établie entre déficience en sélénium, cuivre et zinc et gravité des troubles moteurs [50].

Une étude cas-contrôle menée sur un nombre limité d'enfants a montré que la carbamoylation de l'albumine sérique apparaît corrélée aux déficits moteurs et cognitifs ; elle pourrait peut-être constituer un marqueur de la maladie [51].

- **La maladie : mise en place d'une méthode de détoxification**

À titre d'exemple, on citera ici l'analyse, publiée en 2012, de 50 cas identifiés parmi la population (2 206 habitants) de 4 villages de l'ouest de la RDC et apparus en une vingtaine d'années. Neuf fois sur dix l'attaque est survenue en 24 heures. Plus d'une moitié des personnes avaient une spasticité visible des membres inférieurs, 1/3 marchaient avec une canne, 12 % étaient incapables de marcher. Une parole difficile était notée chez 14 % d'entre eux et 22 % souffraient de troubles visuels. Les victimes étaient des jeunes de 4 à 15 ans et des femmes dont 1/3 allaitaient lorsque l'affection est survenue. Les racines étaient utilisées après un simple trempage dans l'eau pendant seulement un ou deux jours et la plupart des villageois ignoraient que le manioc était la cause de la paralysie. En agrégeant leurs résultats avec ceux de trois études publiées antérieurement dans le même district ou dans un autre district de RDC (280 cas) et en Tanzanie (116 cas), les auteurs ont estimé le nombre de cas graves à 10 ± 5 %, celui des atteintes modérées à 24 ± 10 % et celui des atteintes les plus légères à 66 ± 8 %. L'incidence des cas était la plus forte lors de la saison sèche au cours de laquelle la récolte du manioc est maximale. Dans l'un des villages, des équipes ont formé les femmes à une méthode efficace de détoxification (humidification de la farine et exposition en couche mince au soleil pendant 2 heures [video]). Après un an de suivi, aucun nouveau cas n'était apparu et les concentrations urinaires en thiocyanates des enfants étaient fortement réduits^j [52].

ⁱ Mais le dosage des thiocyanates urinaires suggère que l'exposition aux cyanogènes persiste aussi. Avec quelle incidence ? (Newton, 2017).

^j B. Adamolekun, neurologue qui a privilégié l'existence d'un lien entre une déficience en thiamine et le *konzo* [a], a contesté le lien entre l'efficacité de la méthode de détoxification (attestée par la baisse des thiocyanates urinaires) et l'absence de nouveaux cas de *konzo*. Il a estimé qu'une forte teneur en cyanure du manioc amer " peut en quelque sorte faciliter " la survenue du *konzo* chez des sujets " susceptibles ", mais qu'il n'existe aucun lien de causalité entre

Le même constat a pu être fait l'année suivante dans 3 villages d'une autre province où la même démarche avait été appliquée [53]. En 2015, la méthode de détoxification avait été utilisée avec succès par près de 10 000 personnes réparties dans 13 villages ; une relation entre la prévalence du *konzo*, le taux de thiocyanates urinaire de l'enfant et la malnutrition a été proposée [54,55].

Cela étant, l'apparition de nouveaux foyers épidémiques n'a pas cessé : des médias ont encore rapporté des atteintes massives en RDC en 2018 [56] et 2019 [57]. Pour [Bumoko et al.](#) la résistance des populations autochtones de certaines régions de la RDC à la sensibilisation sur l'origine toxico-nutritionnelle de la maladie trouverait son origine dans l'association qu'elles font entre la maladie et la sorcellerie.

4.2 Neuropathie ataxique tropicale

La consommation de manioc semble également associée à une autre affection neurologique, connue dans différentes régions tropicales [58], la neuropathie ataxique tropicale. Celle-ci, une polyneuropathie sensorielle d'évolution très lente, est caractérisée par une démarche ataxique, une atrophie optique bilatérale, une surdité neurosensorielle et, plus rarement, de la faiblesse musculaire et de l'atrophie. Au **Nigeria**, où l'affection est décrite depuis longtemps et où elle persiste [59], une association géospatiale entre l'endémicité de la neuropathie et les cultivars de manioc à forte teneur en hétérosides cyanogènes a été établie [60]. La pathogénie de l'affection reste inconnue, le manioc n'étant sans doute que l'un des facteurs pouvant être incriminé [61].

(II) – Mercuriales, *Mercurialis* spp.

Ces plantes herbacées annuelles (*M. annua* L.) ou vivaces (*M. perennis* L.) sont réputées purgatives, toxiques pour le bétail.

Alors que des intoxications d'animaux par la mercuriale (*M. annua*) ont été publiées à plusieurs reprises à la fin du siècle dernier [[Bruneton, 2005](#)], il semble qu'aucun nouveau cas n'a été relaté en détail depuis une vingtaine d'années (mais la plante fait toujours l'objet de nombreux appels auprès du CNITV).

Chez l'humain, un cas d'empoisonnement par *M. annua* — il serait le premier signalé — a fait l'objet d'une communication au 56^e congrès de la STC (2018). La victime, une femme, en a

les deux [b]. Cette hypothèse a été contestée [c] et, dans une publication qu'il a co-signée en 2018, l'auteur était alors moins catégorique : « *However, there are as yet no clear data implicating thiamine deficiency in the pathogenesis of konzo.* » [d].

[a] Adamolekun B. Etiology of konzo, epidemic spastic paraparesis associated with cyanogenic glycosides in cassava: role of thiamine deficiency? *J Neurol Sci.* 2010;296(1-2):30-33. [PubMed](#). [b] - Adamolekun B. Comment on "Control of konzo in DRC using the wetting method on cassava flour" by Banea *et al.* (2012). *Food Chem Toxicol.* 2012;50(11):4232-4233; réponse des auteurs : *ibid.*, 4234-4235. [PubMed](#). [c] - Nzwalo H. The role of thiamine deficiency in konzo. *J Neurol Sci.* 2011;302(1-2):129 ; réponse de l'auteur : *ibid.*, 130-131. [PubMed](#). [d] - Whitfield KC, Bourassa MW, Adamolekun B, Bergeron G, Bettendorff L, Brown KH, Cox L, *et al.* Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1430(1):3-43.

consommé, après cuisson, une pleine assiette : elle pensait avoir récolté dans son jardin une adventice très répandue, l'ansérine blanche (= *épinard sauvage* = *Chenopodium album* L., *Amaranthaceae*). Diarrhée et spasmes la conduisirent à consulter à T+5 h. Il fut alors simplement constaté une augmentation modeste des transaminases, une légère anémie et une hématurie. La patiente a regagné son domicile dans la journée [62]. Au cours de la période, l'étude de la composition chimique de ces plantes considérées par certains comme médicinales, en particulier de *M. perennis*, a été approfondie [revues : 63,64].

(III) – *Acalypha indica* L.

Connue sous les noms d'oreille de chatte, d'herbe chatte ou de ricinelle des Indes, cette espèce est une **plante herbacée** annuelle présente dans les régions chaudes du globe, particulièrement en Afrique, dans les îles de l'Océan Indien, dans le Sud-Est asiatique et en Océanie. On lui prête de nombreuses vertus médicinales — antitussive, anti-inflammatoire, etc. — [65] et ses feuilles, cuites, sont parfois consommées comme légume en Asie.

On rappelle que la plante renferme de l'**acalyphine**, un glucoside de cyanopyridone cyanogène stable en solution aqueuse, mais hydrolysable par une glucosidase spécifique de la plante [66].

En dehors de rares textes anciens sur la possible toxicité de l'espèce pour le bétail, on n'identifie pas de références quant à une toxicité chez l'humain. On note toutefois que plusieurs cas d'anémie hémolytique, majoritairement chez des personnes déficientes en G6PD ont été temporellement associés à l'utilisation de la plante.

Plusieurs cas de ce type ont été publiés au **Sri Lanka** entre 1996 et 2014 [67] et en 2018 : une leptospirose a été suspectée chez un homme de 45 ans, fébrile, ictérique, souffrant de myalgies et d'arthralgie et présentant une hématurie avant que ne soit envisagée une anémie hémolytique en lien avec sa consommation, comme légume, de feuilles d'*Acalypha* et que des transfusions soient réalisées. Un test a démontré sa déficience en G6PD [68].

À **Mayotte**, une demi-douzaine de cas certains et de gravité variable ont été identifiés en deux ans ; 4 ont nécessité une prise en charge en réanimation. Les auteurs ont souligné que le fréquent usage de la plante en médecine traditionnelle et une prévalence élevée du déficit en G6PD dans l'île devraient inciter à une information ciblée des patients déficitaires en G6PD [69].

Une série de 9 patients (7 hommes) présentant une hémolyse aiguë signalés au Centre antipoison de Bangkok (**Thaïlande**) entre 2011 et 2019 a fait l'objet d'une analyse détaillée parue en 2020 : préparation utilisée, nature et fréquence des symptômes, données biochimiques, traitement (oxygénothérapie, transfusion), etc. [70].

Dans le sud de l'**Inde**, le cas d'un enfant de 5 ans, traité par une décoction de la plante pour soigner une infection respiratoire et dont l'anémie s'est doublée d'une méthémoglobinémie a été rapporté en 2021 [71].

Nota : sur l'anémie et la déficience en G6PD, voir "Leguminosae diverses" – fèves-favisme.

(IV) – *Cleistanthus collinus* (Roxb.) ex Hook. f

Longtemps considéré comme une *Euphorbiaceae*, le genre *Cleistanthus* est maintenant placé dans la famille des *Phyllanthaceae*. Bien que la quasi-totalité des auteurs qui décrivent des intoxications par *C. collinus* le considèrent toujours comme une *Euphorbiaceae*, nous suivons ici la classification botanique actuellement reconnue. Cette espèce est donc envisagée, avec le *pak-waan-ban* (*Sauropus androgynus* [L.] Merr., au titre des *Phyllanthaceae*.

Références

I - Manioc

- ¹ Burns A, Gleadow R, Cliff J, Zacarias A, Cavagnaro T. Cassava: the drought, war and famine crop in a changing world. *Sustainability*. 2010;2:3572–3607.
- ² Latif S, Müller J. Potential of cassava leaves in human nutrition: a review, *Trends Food Sci Technol*. 2015;44(2):147-158. [ScienceDirect](#).
- ³ Abraham K, Buhrke T, Lampen A. Bioavailability of cyanide after consumption of a single meal of foods containing high levels of cyanogenic glycosides: a crossover study in humans. *Arch Toxicol*. 2016;90(3):559-574.
- ⁴ Nambisan B. Strategies for elimination of cyanogens from cassava for reducing toxicity and improving food safety. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(3):690-693. [PubMed](#).
- ⁵ Bradbury JH, Denton IC (2011) Rapid wetting method to reduce cyanogen content of cassava flour. *Food Chemistry* **121**, 591–594. En ligne [ici](#) (le principe de cette méthode avait été [publié](#) dès 2006).
- ⁶ Banea JP, Bradbury JH, Mandombi C, Nahimana D, Denton IC, Kuwa N, *et al*. Effectiveness of wetting method for control of konzo and reduction of cyanide poisoning by removal of cyanogens from cassava flour. *Food Nutr Bull*. 2014;35(1):28-32.
- ⁷ EFSA CONTAM Panel (Schrenk D, *et al*). Scientific opinion on the evaluation of the health risks related to the presence of cyanogenic glycosides in foods other than raw apricot kernels. *EFSA Journal* 2019;17(4):5662, 78 pages.
- ⁸ Nzwalo H, Cliff J. Konzo: from poverty, cassava, and cyanogen intake to toxico-nutritional neurological disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(6):e1051 (en ligne, 8 pages).
- ⁹ Tshala-Katumbay D, Mumba N, Okitundu L, Kazadi K, Banea M, Tylleskär T, *et al*. Cassava food toxins, konzo disease, and neurodegeneration in sub-Saharan Africans. *Neurology*. 2013;80(10):949-951.
- ¹⁰ Tshala-Katumbay DD, Ngombe NN, Okitundu D, David L, Westaway SK, Boivin MJ, *et al*. Cyanide and the human brain: perspectives from a model of food (cassava) poisoning. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1378(1):50-57.
- ¹¹ Kashala-Abotnes E, Okitundu D, Mumba D, Boivin MJ, Tylleskär T, Tshala-Katumbay D. Konzo: a distinct neurological disease associated with food (cassava) cyanogenic poisoning. *Brain Res Bull*. 2019;145:87-91.
- ¹² Rivadeneyra-Domínguez E, Rodríguez-Landa JF. Preclinical and clinical research on the toxic and neurological effects of cassava (*Manihot esculenta* Crantz) consumption. *Metab Brain Dis*. 2020;35(1):65-74. [PubMed](#).
- ¹³ Bradbury JH, Lambein F. Konzo and neurodegeneration: similarities and dissimilarities between these crippling neurodegenerative diseases of the poor. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(3):537-710. [PubMed](#).
- ¹⁴ Cliff J. Acute cyanide poisoning from cassava: is it still common? *CCDN News*. 2012;(20):4-5.
- ¹⁵ Njue WM, Mburu F, Sauda S. Fatal cassava food poisoning in Eastern Province, Kenya. *CCDN News*. 2011;(18):1-2.
- ¹⁶ Alitubeera PH, Eyu P, Kwesiga B, Ario AR, Zhu BP. Outbreak of cyanide poisoning caused by consumption of cassava flour - Kasese District, Uganda, September 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(13):308-311.
- ¹⁷ Peñas J, de Los Reyes VC, Sucaldito MN, Manalili DL, Hizon H, Magpantay R. A retrospective cohort study on cassava food poisoning, Santa Cruz, Davao del Sur, Philippines, October 2015. *Western Pac Surveill Response J*. 2018;25;9(4):7-11.
- ¹⁸ Ozun J, Glaizal M, Flechelles O, Pujol G, Rollin B, Tichadou L, *et al*. Un cas d'intoxication pédiatrique en Martinique par ingestion de feuilles crues de manioc, *Toxicol Anal Clin*. 2014;26:169-171. [ScienceDirect](#).
- ¹⁹ Patel P, Konala VM, Adapa S, Gayam V, Sahasranam P, Bose S, *et al*. Case report of lethal toxin lurking in an edible plant. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2019;26(3):e14-e18. Mis [en ligne](#) par V. Gayam.
- ²⁰ Sriapha C, Tongpoo A, Wongvisavakorn S, Rittler P, Trakulsrichai S, Srisuma S, Wanankul W. Plant poisoning in Thailand: a 10-years analysis from Ramathibodi poison center. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2015;46(6):1063-1076. Erratum : *ibid*. 2016;47(2):334.
- ²¹ Mbusa Kombi JM, Mukeba DL, Banea JP, Boivin M, Muyembe JJ, *et al*. Clinical and biological characterization of konzo forms in children in Kahemba/Democratic Republic of Congo. *J Neurol Sci*. 2019;405 (Supp.):327-328.
- ²² Adamolekun B. Neurological disorders associated with cassava diet: a review of putative etiological mechanisms. *Metab Brain Dis*. 2011;26(1):79-85. [PubMed](#).

- ²³ Bumoko GM, Okitundu D, Sombo MT, Mumba D, Boivin MJ, Banea JP, *et al.* Konzo : perception communautaire, handicaps et hypothèses étiopathogéniques. *Congo Sciences*. 2017;5 (n° spécial, décembre):175-181.
- ²⁴ Llorens J, Soler-Martín C, Saldaña-Ruiz S, Cutillas B, Ambrosio S, Boadas-Vaello P. A new unifying hypothesis for lathyrism, konzo and tropical ataxic neuropathy: nitriles are the causative agents. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(3):563-570. [PubMed](#)
- ²⁵ Kimani S, Moterroso V, Lasarev M, Kipruto S, Bukachi F, Maitai C, David L, Tshala-Katumbay D. Carbamylation correlates of cyanate neuropathy and cyanide poisoning: relevance to the biomarkers of cassava cyanogenesis and motor system toxicity. *Springerplus*. 2013;2:647 (en ligne, 8 pages).
- ²⁶ Kimani S, Sinei K, Bukachi F, Tshala-Katumbay D, Maitai C. Memory deficits associated with sublethal cyanide poisoning relative to cyanate toxicity in rodents. *Metab Brain Dis*. 2014;29(1):105-112.
- ²⁷ Rivadeneyra-Domínguez E, Vázquez-Luna A, Díaz-Sobac R, Briones-Céspedes EE, Rodríguez-Landa JF. Efecto de la acetona cianohidrina, un derivado de la yuca, sobre la actividad motora y la función renal y hepática en ratas Wistar. *Neurologia*. 2017;32(4):230-235.
- ²⁸ Nunn PB, Lyddiard JR, Christopher Perera KP. Brain glutathione as a target for aetiological factors in neuro-lathyrism and konzo. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(3):662-667. [PubMed](#).
- ²⁹ Brown AL, Cavagnaro TR, Gleadow R, Miller RE. Interactive effects of temperature and drought on cassava growth and toxicity: implications for food security? *Glob Chang Biol*. 2016;22(10):3461-3473. [PubMed](#).
- ³⁰ Castle M, The curse of konzo, 2 mai 2018, [en ligne](#) (texte et audio). Ce texte a été repris par la lettre du CCDN dans sa livraison de [juin 2018](#) (n° 31).
- ³¹ Tylleskär T, Banea M, Bikangi N, Fresco L, Persson LA, Rosling H. Epidemiological evidence from Zaire for a dietary etiology of konzo, an upper motor neuron disease. *Bull World Health Organ*. 1991;69(5):581-589.
- ³² Chabwine JN, Masheka C, Balol'ebwami Z, Maheshe-Balemba G, Balegamire S, Rutega B, *et al.* Appearance of konzo in South-Kivu, a wartorn area in the Democratic Republic of Congo. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(3):644-649. Mis [en ligne](#) par G. Maheshe-Malemba.
- ³³ Ngudi DD, Banea-Mayambu JP, Lambein F, Kolsteren P. Konzo and dietary pattern in cassava-consuming populations of Popokabaka, Democratic Republic of Congo. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(3):613-619. [PubMed](#).
- ³⁴ Okitundu DL, Bumoko GM, Ayanne MT, Kikandau JK, Mashukano N, Kazadi Kayembe T, *et al.* Persistence des épidémies de konzo à Kahemba, République Démocratique du Congo: aspects phénoménologiques et socio-économiques. *Pan Afr Med J*. 2014;18:213 (en ligne, 11 pages).
- ³⁵ Mbelesso P, Yogo ML, Yangatimbi E, Paul-Sénékian Vd, Nali NM, Preux PM. Résurgence de la maladie de konzo dans la région sanitaire n° 2 en République centrafricaine. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;165(5):466-470. [PubMed](#).
- ³⁶ Ciglencéki I, Eyema R, Kabanda C, Taafo F, Mekaoui H, Urbaniak V. Konzo outbreak among refugees from Central African Republic in Eastern region, Cameroon. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(3):579-582. [PubMed](#).
- ³⁷ Cliff J, Muquingue H, Nhassico D, Nzwalo H, Bradbury JH. Konzo and continuing cyanide intoxication from cassava in Mozambique. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(3):631-635. [PubMed](#).
- ³⁸ Nhassico D, Bradbury JH, Cliff J, Majonda R, Cuambe C, Denton IC, *et al.* Use of the wetting method on cassava flour in three konzo villages in Mozambique reduces cyanide intake and may prevent konzo in future droughts. *Food Sci Nutr*. 2015;4(4):555-561.
- ³⁹ Mlingi NL, Nkya S, Tatala SR, Rashid S, Bradbury JH. Recurrence of konzo in southern Tanzania: rehabilitation and prevention using the wetting method. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(3):673-677. En ligne [ici](#).
- ⁴⁰ Bettencourt MS, Paquise, MM, Zangulo A, Resende I. Tropical spastic paraparesis (konzo): a major neurologic problem in Caungula - Angola: first report in Angola. *CCDN News*, 2011;18:4
- ⁴¹ National Assembly of Zambia – Ministry of Health, [Ministerial statement on konzo](#), 6/10/2015 (consulté le 27/01/20).
- ⁴² Siddiqi OK, Kapina M, Kumar R, Ngomah Moraes A, Kabwe P, Mazaba ML, *et al.* Konzo outbreak in the Western Province of Zambia. *Neurology*. 2020;94(14):e1494-e1501.
- ⁴³ Boivin MJ, Okitundu D, Makila-Mabe GB, Sombo MT, Mumba D, Tylleskär T, *et al.* Neuropsychological effects of konzo: a neuromotor disease associated with poorly processed cassava. *Pediatrics*. 2013;131(4):e1231-1239.
- ⁴⁴ Boivin MJ, Okitundu D, Makila-Mabe GB, Sombo MT, Mumba D, Sikorskii A, *et al.* Cognitive and motor performance in Congolese children with konzo during 4 years of follow-up: a longitudinal analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(9):e936-e947.
- ⁴⁵ Newton CR. Cassava, konzo, and neurotoxicity. *Lancet Glob Health*. 2017;5(9):e853-e854.
- ⁴⁶ Bumoko GM, Sombo MT, Okitundu LD, Mumba DN, Kazadi KT, Tamfum-Muyembe JJ, *et al.* Determinants of cognitive performance in children relying on cyanogenic cassava as staple food. *Metab Brain Dis*. 2014;29(2):359-366.
- ⁴⁷ Kashala-Abotnes E, Sombo MT, Okitundu DL, Kunyu M, Makila-Mabe GB, Tylleskär T, *et al.* Dietary cyanogen exposure and early child neurodevelopment: An observational study from the Democratic Republic of Congo. *PLoS One*. 2018;13(4):e0193261 (en ligne, 18 pages).
- ⁴⁸ E-Anjafono DO, Ayanne MS, Makila-Mabe GB, Mayambu JB, Ngoyi DM, Boivin M, *et al.* Troubles socio-émotionnels de l'enfant en milieu konzo, un syndrome paralytique de nature épidémique associé à une intoxication cyanhydrique d'origine alimentaire en Afrique sub-saharienne. *Pan Afr Med J*. 2018;31:118 (en ligne, 11 pages).

- ⁴⁹ Makila-Mabe BG, Kikandau KJ, Sombo TM, Okitundu DL, Mwanza JC, Boivin MJ, *et al.* Serum 8,12-iso-iPF2 α -VI isoprostane marker of oxidative damage and cognition deficits in children with konzo. *PLoS One*. 2014;9(9):e107191 (en ligne, 9 pages).
- ⁵⁰ Bumoko GM, Sadiki NH, Rwatambuga A, Kayembe KP, Okitundu DL, Mumba Ngoyi D, *et al.* Lower serum levels of selenium, copper, and zinc are related to neuromotor impairments in children with konzo. *J Neurol Sci*. 2015;349(1-2):149-153.
- ⁵¹ Rwatambuga FA, Ali ER, Bramble MS, Gosschalk JE, Kim M, Yandju DL, *et al.* Motor control and cognition deficits associated with protein carbamoylation in food (cassava) cyanogenic poisoning: Neurodegeneration and genomic perspectives. *Food Chem Toxicol*. 2021;148:111917 (à paraître, en ligne, 7 pages) [PubMed](#).
- ⁵² Banea JP, Nahimana G, Mandombi C, Bradbury JH, Denton IC, Kuwa N. Control of konzo in DRC using the wetting method on cassava flour. *Food Chem Toxicol*. 2012;50(5):1517-1523. En ligne [ici](#).
- ⁵³ Banea JP, Bradbury JH, Mandombi C, Nahimana D, Denton IC, Kuwa N, Tshala Katumbay D. Control of konzo by detoxification of cassava flour in three villages in the Democratic Republic of Congo. *Food Chem Toxicol*. 2013;60:506-513. En ligne [ici](#).
- ⁵⁴ Banea JP, Bradbury JH, Mandombi C, Nahimana D, Denton IC, Foster MP, *et al.* (2014). Prevention of konzo in the Democratic Republic of Congo (DRC) using the wetting method and correlation between konzo incidence and percentage of children with high urinary thiocyanate level. *Afr J Food Sci*. 2014;8(6):297-304.
- ⁵⁵ Banea JP, Bradbury JH, Mandombi C, Nahimana D, Denton IC, Foster MP, *et al.* Konzo prevention in six villages in the DRC and the dependence of konzo prevalence on cyanide intake and malnutrition. *Toxicol Rep*. 2015;2:609-616.
- ⁵⁶ LeBrecht C. RDC : résurgence du konzo, maladie liée au manioc amer et à la malnutrition, FranceInfo : Afrique, 7 septembre 2018 (consulté le 22/01/20). Voir aussi [ici](#).
- ⁵⁷ Konzo disease – Democratic republic of Congo: cassava poisoning, A ProMED-mail post, 27 avril 2019. (Consulté le 23/01/20). Voir aussi [ici](#).
- ⁵⁸ Madhusudanan M, Menon MK, Ummer K, Radhakrishnanan K. Clinical and etiological profile of tropical ataxic neuropathy in Kerala, South India. *Eur Neurol*. 2008;60(1):21-26. [PubMed](#).
- ⁵⁹ Otubogun FM, Akinyemi RO, Ogunniyi AO. Tropical ataxic neuropathy: Findings of a neuroepidemiological survey of Odeda, southwest Nigeria. *J Neurol Sci*. 2019;405:116434 (en ligne, 5 pages). [PubMed](#).
- ⁶⁰ Oluwole OS, Oludiran A. Geospatial association of endemicity of ataxic polyneuropathy and highly cyanogenic cassava cultivars. *Int J Health Geogr*. 2013;12:41 (en ligne, 7 pages).
- ⁶¹ Netto AB, Netto CM, Mahadevan A, Taly AB, Agadi JB. Tropical ataxic neuropathy - A century old enigma. *Neurol India*. 2016;64(6):1151-1159.

II - Mercuriales

- ⁶² Domangé B, Torrents R, Schmitt C, Boulamery A, Von Fabek K, Glaizal M, Reynoard J, *et al.* *Mercurialis annua* : l'épinard indigeste. *Toxicol Anal. Clin*. 2018;30(3):180. Mis [en ligne](#) par L. de Haro.
- ⁶³ Lorenz P, Beckmann C, Felenda J, Meyer U, Stintzing FC. Das Waldbingelkraut (*Mercurialis perennis* L.) – Pharmakognosie einer alten Arzneipflanze. *Z Phytother*. 2013;34(1):40-46. Mis en ligne par [P. Lorenz](#).
- ⁶⁴ Blanco-Salas J, Vazquez FM, Hortigón-Vinagre MP, Ruiz-Tellez T. Bioactive phytochemicals from *Mercurialis* spp. used in traditional spanish medicine. *Plants (Basel)*. 2019;8(7):193 (en ligne, 15 pages).

III – *Acalypha indica*

- ⁶⁵ Zahidin NS, Saidin S, Zulkifli RM, Muhamad II, Ya'akob H, Nur H. A review of *Acalypha indica* L. (Euphorbiaceae) as traditional medicinal plant and its therapeutic potential. *J Ethnopharmacol*. 2017;207:146-173. [PubMed](#).
- ⁶⁶ Hungeling M, Lechtenberg M, Fronczek FR, Nahrstedt A. Cyanogenic and non-cyanogenic pyridone glucosides from *Acalypha indica* (Euphorbiaceae). *Phytochemistry*. 2009;70(2):270-277. [PubMed](#).
- ⁶⁷ Lee SW, Lai NM, Chaiyakunapruk N, Chong DW. Adverse effects of herbal or dietary supplements in G6PD deficiency: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(1):172-179.
- ⁶⁸ Ehelepola NDB, Abayagunawardana AN, Sudusinghe TN. A vegetable-induced hemolytic crisis in a G6PD deficient person: a case report. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):179 (en ligne, 5 pages).
- ⁶⁹ Durasnel P, Tantet C, Chamouine A, Blondé R. Phytothérapie traditionnelle par *Acalypha indica* induisant un accident hémolytique chez les patients porteurs d'un déficit en G6PD : une circonstance fréquente à Mayotte ? *Bull Soc Pathol Exot*. 2018;111(2):81-83. [PubMed](#).
- ⁷⁰ Pradoo A, Sriapha C, Trakulsrichai S, Tongpoo A, Kheiamsawang M, Wanankul W. Clinical characteristics of *Acalypha indica* poisoning. *Int J Gen Med*. 2020;13:539-545.
- ⁷¹ Pallapothu B, Sankar J. *Acalypha indica*-induced hemolysis and methemoglobinemia in a child with G6PD deficiency. *Indian Pediatr*. 2021;58(1):92-93.