

ORIGINAL PAPERS / ARTICLES ORIGINAUX

STRESS MATERNEL, ETAT TOXICO-NUTRITIONNEL ET DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR ET COGNITIF DU PETIT ENFANT EN MILIEU AFFECTE PAR LE KONZO

MATERNAL STRESS, TOXICO-NUTRITIONAL STATUS AND EARLY CHILD NEURODEVELOPMENT IN KONZO AREAS

SOMBO Ayanne Safi Mukuna Marie-Thérèse ¹
 KASHALA-ABOTNES Espérance ²
 BUMOKO MAKILA-MABE Guy ¹
 LOMBE Kunyu Marcel ¹
 MAYAMBU Banea Jean Pierre. ^{3,7}
 NGOYI Mumba Dieudonné ^{4,6}
 BOIVIN Michael Joseph ⁵
 TSHALA-KATUMBAY Désiré ^{1,4 & 8}
 OKITUNDU LUWA E-ANDJAFONO Daniel ¹

1. Département de Neurologie, Université de Kinshasa, République Démocratique du Congo(RDC)
2. Centre for International Health, Department of Global Health and Primary Care, University of Bergen, Bergen, Norway
3. Programme National de Nutrition, Ministère de la Santé, RDC
4. Institut National de Recherche Biomédicale (INRB), Kinshasa, RDC
5. Department of Psychiatry and Neurology/Ophthalmology, Michigan State University, East Lansing, MI, USA
6. Département de Médecine Tropicale, Université de Kinshasa, RDC
7. Ecole de Santé Publique, Université de Kinshasa, RDC
8. Department of Neurology, and Department of Public Health, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA

E-Mail Contact - MUKUNA Safi Ayanne Sombo Marie-Thérèse : marithesombo71@gmail.com

Mots-clés: Anxiété, dépression, malnutrition, manioc cyanogène, stress maternel, troubles du neurodéveloppement.

Key Words: Anxiety, depression, malnutrition, maternal stress, neurodevelopmental deficits, toxic cassava.

RESUME

Introduction :

Le milieu affecté par le konzo comporte des multiples risques de développement psychomoteur (DPM) et cognitif précoce (DCP) encore peu documentés.

Objectif :

Déterminer l'impact du stress maternel sur le DPM et DPC du petit enfant exposé à l'intoxication cyanhydrique d'origine diététique dans ce milieu.

Méthodes :

Une étude transversale a été réalisée dans la cité de Kahemba en République Démocratique du Congo auprès de 114 dyades mères-enfants, enfants d'âge inférieur à 5 ans. Le stress maternel prénatal en termes d'événements stressants vécus et narrés par la mère, le stress postnatal (dépression et anxiété) ; le DPM et le DCP ainsi que l'indice de croissance (Indice Taille/Âge) et l'exposition cyanhydrique (concentration en cyanure dans la farine de manioc) étaient des variables d'intérêt. La régression linéaire multiple a été utilisée pour établir le lien entre les DPM, DCP et les facteurs de risque.

Résultats :

Dans 67% des cas, le quotient du DPM était inférieur à 100%. Les prédicteurs négatifs du DPM étaient l'âge des enfants ($p=0,048$) et le stress maternel prénatal ($p=0,031$) à l'opposé de l'indice Taille/Âge ($p<0,001$). Dans les ménages konzo, le stress maternel prénatal ($p=0,033$) et l'exposition cyanhydrique ($p=0,007$) étaient les prédicteurs négatifs à la différence de l'indice Taille/Âge ($p<0,001$). L'indice Taille/Âge était le facteur prédicteur positif constant du DCP ($p<0,001$).

Conclusion :

Le stress maternel prénatal, le retard de croissance et l'intoxication cyanhydrique d'origine diététique sont des prédicteurs de troubles de développement psychomoteur et cognitif précoce en milieu affecté par le konzo.

ABSTRACT**Objective:**

To determine whether maternal stress is associated with poor early child neurodevelopment in konzo areas.

Subjects and methods:

A cross-sectional study including 114 mother and child dyads of children below 5 years of age living in Kahemba, Democratic Republic of Congo was conducted. Information related to maternal stress during pregnancy and delivery were collected through interview with selected instrument to detect symptoms of anxiety and depression. Early child neurodevelopment was assessed using the Gensini-Gavito and the Mullen Scale of Early Learning. Anthropometrics measurement were done to collect information on children nutritional status determined by the Height-for-Age Z score (HAZ score). Levels of cyanogen exposure were determined from the urine and the cassava flour that is used in the households. Statistical analyses were done using general linear models to assess level of association between variables.

Results:

More than half of children presented with a psychomotor developmental quotient (PDQ) below 100%. Predictors of PDQ were age of children ($p = 0.048$) and maternal stress ($p = 0.031$) contrary to nutritional status measured by the HAZ score ($p < 0.001$). In Konzo affected households, maternal stress ($p = 0.033$) and level of cyanide ($p = 0.007$) in the cassava flour) were negative predictors against the HAZ score ($p < 0.001$). The HAZ score remained the only factor positive predictor of early cognitive development ($p < 0.001$).

Conclusion:

Prenatal maternal stress, undernutrition and cyanogenic exposure from toxic cassava are important predictors of poor early child neurodevelopment in konzo areas.

INTRODUCTION

En Afrique sub-saharienne et principalement en République Démocratique du Congo (RDC), il y a peu de données scientifiques sur la neuropsychologie du jeune enfant. Pourtant ces données devraient aider à élucider le problème du développement cognitif insuffisant des enfants et de la réduction du potentiel du développement humain (9).

Des études réalisées à Kinshasa démontrent l'existence des facteurs de stress maternel durant la grossesse ayant des effets négatifs sur le développement cognitif précoce. Il s'agit notamment d'une fréquence élevée de grossesses non désirées de 54% (16) et de 62,2% (12). Des données de la littérature suggèrent que le stress maternel prénatal subjectif ou objectif, l'anxiété et la dépression de la mère pendant la grossesse ont des conséquences neurodéveloppementales chez l'enfant (8,6,11). Les recherches épidémiologiques dans

les suites de catastrophes ont mis en évidence des troubles cognitifs associés au stress maternel prénatal objectif et à des modifications épigénétiques, métaboliques et immunologiques, ainsi que des troubles du développement social et affectif en relation avec le stress maternel prénatal subjectif sans altérations épigénomiques (6).

Le stress maternel prénatal et bien d'autres facteurs liés à la pauvreté prévalent en milieu rural et il en découlerait une fréquence et une gravité plus élevées des troubles cognitifs chez l'enfant (2). Les résultats développementaux négatifs de la pauvreté passent par le stress parental notamment celui de la mère décrit plus élevé en conditions de vie défavorisées (22).

En milieu affecté par le konzo, des études réalisées sur le développement psychomoteur et cognitif dans les conditions de pauvreté, malnutrition et d'intoxication cyanhydrique non létale ont démontré des troubles psychomoteurs et cognitifs chez l'enfant de moins de 5 ans et en âge scolaire (13,3). Pour ces enfants de moins de 5 ans, il se pose la question du rôle du stress maternel dans le développement psychomoteur et cognitif dans un contexte d'intoxication cyanhydrique. Cette question est d'autant plus pertinente du fait que les enfants de moins de 5 ans sont plus vulnérables aux effets de la pauvreté, de la malnutrition chroniques et du stress maternel (7,11). Ainsi, cette étude examine la relation entre le stress maternel et le développement psychomoteur et cognitif du petit enfant exposé à l'intoxication cyanhydrique d'origine diététique dans ce milieu.

SUJETS ET METHODES

Sujets

Site de l'étude

Notre étude s'est déroulée dans les 5 aires de Santé de la Cité de Kahemba du 12 juillet au 12 août 2015. La cité de Kahemba est le chef-lieu du territoire de Kahemba dans la province du Kwango (Figure 1). Elle fait partie de la Zone de Santé de Kahemba qui connaît un taux de malnutrition aigüe de 10% chez les enfants âgés de 0 à 5 ans, de malnutrition chronique de 43,5 % et une prévalence de Konzo de 5% (17).

Participants

L'échantillon de notre étude était constitué des 114 dyades mère-enfant. Ont été inclus dans l'étude, les dyades avec enfants âgés de moins de 5 ans identifiées en consultation préscolaire, résidant dans le site précité dont 61 dyades (53,5%) issues des ménages affectés par le konzo et 53 autres issues des ménages non affectés par le konzo (46,5%).

Methodes

Type d'étude

C'est une étude transversale réalisée lors d'une enquête épidémiologique et clinique sur le konzo qui a consisté à déterminer la relation entre le développement psychomoteur et cognitif du jeune enfant âgé de moins de 5 ans et le stress maternel.

Procédures de collecte des données cliniques et du développement psychomoteur et cognitif précoce

Chaque enfant avait fait l'objet d'une évaluation clinique, somatique, neurologique et neuropsychologique comprenant une anamnèse médicale et neuropsychologique, un examen neuro-somatique et une évaluation du développement psychomoteur et cognitif.

A travers l'anamnèse, nous avons répertorié les facteurs de risque de morbidité cérébrale précoce (FRMCP) selon Spiegler et Yeni-Komshian (4). Les FRMCP sont les facteurs prénataux, périnataux et néonataux pouvant interférer avec le développement psychomoteur et cognitif des enfants.

Tous les enfants ont aussi été l'objet d'un examen clinique et neurologique complet, incluant la prise des paramètres anthropométriques. A partir des paramètres anthropométriques, les indices ont été calculés selon l'OMS et nous avons considéré comme paramètres d'intérêt l'indice taille-âge-Z-score (ITAZ) qui traduit la croissance et dont la variation à -2 écart-type (ET) traduit la malnutrition chronique ou le retard de croissance.

Pour l'évaluation neuropsychologique, la grille du développement infantile de Gensini-Gavito et l'échelle des apprentissages précoces de Mullen (Mullen Scale of Early Learning ou MSEL) avaient été utilisées. Ces échelles évaluent le développement psychomoteur et cognitif de l'enfant de moins de 5 ans et ont déjà été utilisées dans ce milieu telles que décrites dans une de nos études antérieures (13). Le quotient du développement psychomoteur (QDP) pour la grille de Gensino-Gavito et le quotient du développement psychomoteur et cognitif précoce dont le « Early Learning composite » (DCP) étaient calculés et donnaient une indication du développement psychomoteur et cognitif en général. Le MSEL comprend des échelles évaluant la motricité globale, la motricité fine, la perception visuelle, la compréhension et l'expression du langage (13).

Evaluation du stress maternel

Pour identifier la notion de stress maternel prénatal, nous avons utilisé un questionnaire spécialement conçu à cet effet afin d'identifier les événements stressants de la mère pendant la grossesse y compris la notion de grossesse non désirée et les sentiments négatifs relatifs à la grossesse. Nous avons aussi utilisé pour l'identification des symptômes anxio-dépressifs chez les mères les échelles d'anxiété et de dépression de Goldberg, qui sont des échelles faciles à administrer sur le terrain ou en clinique (13).

Evaluation des facteurs sociodémographiques et environnementaux

L'environnement sociodémographique familial était déterminé par les variables suivantes : l'âge de la mère à la naissance de l'enfant qui a été dichotomisé en normal (entre 16 et 34 ans) et à risque (inférieur à 16 ans et supérieur à 34 ans) suivant la cotation des FRMCP, le niveau intellectuel des parents, l'activité professionnelle de la mère, la taille des ménages et le score total des biens matériels. La dichotomisation des ménages était réalisée sur base de la moyenne des ménages qui est de 5,4 personnes pour l'ensemble du pays. Le ménage était considéré comme surpeuplé quand sa taille était supérieure à 6 (15). Les biens matériels étaient évalués par la possession des actifs échangeables. Nous avons considéré les biens de consommation courante que possèdent les ménages (5) en utilisant un questionnaire court avec une cotation suivante : électricité=3, sandale=1, radio=1, télévision=2, vélo=1, moto=2, voiture=3 et vache >2=2).

Le Score total des biens matériels de la famille (STBM) est la somme des points attribués à chaque item du questionnaire des biens matériels. Ce score total étant égal à 15 points.

Evaluation de l'exposition cyanhydrique

Pour évaluer l'exposition cyanhydrique des ménages, nous avons recueilli, le jour de l'examen clinique, les échantillons d'urines des dyades mère-enfant ainsi que les échantillons de farine de manioc utilisée par chaque ménage. Une équipe de techniciens de laboratoire avait recueilli ces échantillons qui avaient été conservés dans un thermos d'azote liquide avant les analyses. La concentration du thiocyanate urinaire, comme marqueur de l'exposition au cyanure, a été mesurée par la méthode semi-quantitative de Howard Bradbury (10). Les différents taux trouvés étaient dichotomisés en normal et pathologique suivant le seuil limite d'absence de Konzo de 10 mg/kg de poids sec pour le cyanure et 350 µmoles/litre pour le thiocyanate urinaire (1,19).

Méthodes et techniques d'analyse des données

Les variables qualitatives ont été décrites sous forme d'effectifs et proportions. Les paramètres de tendance centrale dont la moyenne et ceux de la dispersion, minimum, maximum et écart-type ont été donnés pour les variables quantitatives. Les tests de Chi-carré, Mann-Whitney, Kruskal Wallis et de Student ainsi que la corrélation de Spearman ont été utilisés selon les cas pour déterminer l'association et la corrélation entre les variables, au seuil de signification $p < 0,05$. La régression linéaire multiple a été appliquée pour identifier les facteurs déterminant le développement psychomoteur et cognitif (QDP et DCP). Le logiciel SPSS (version 20.0) a servi au traitement statistique.

Considérations éthiques

Nous avons obtenu l'approbation du comité éthique du Ministère de la Santé Publique de la République Démocratique du Congo sous le numéro CE 368/2014 ainsi que le consentement éclairé des parents ; la clause de confidentialité a été respectée.

RESULTATS

Caractéristiques sociodémographiques des enfants et des mères vivant en milieu affecté par le konzo

Les caractéristiques sociodémographiques des participants étaient variables avec une différence statistiquement significative entre les sous-groupes considérés (Tableau I). Au regard du tableau I, les ménages konzo étaient caractérisés, par rapport aux ménages non konzo, par une précocité de la diversification alimentaire 66% versus 34% avant l'âge de 6 mois ($p=0,005$) et une moyenne d'âge de diversification alimentaire basse de $5,13\pm 3,291$ versus $5,98\pm 2,586$ ($p=0,011$). Nous y avons également noté un niveau bas d'instruction de mères avec 74% contre 26% pour le niveau primaire ($p=0,011$) et une grande pauvreté matérielle avec des scores totaux de biens matériels de $1,79\pm 1,57$ versus $3,79\pm 1,57$ ($p=0,012$). Parmi les membres de famille atteints de konzo, 16 mères étaient atteintes soit respectivement 26,2% du sous-groupe des ménages konzo et 14% de l'échantillon total.

Caractéristiques cliniques générales des enfants

Données anthropométriques des enfants

La valeur moyenne \pm écart-type de l'indice anthropométrique notamment de l'indice taille/âge-Z-score était de $-2,06\pm 1,4$ avec une étendue de $-6,84$ à $1,4$ pour l'échantillon total. Entre les ménages konzo et non konzo, l'indice-taille/âge-Z-score était respectivement de $-2,16\pm 1,39$ et $-2,07\pm 1,42$ sans différence statistiquement significative ($p=0,70$).

Antécédents anté, péri et néonataux des enfants

D'une manière générale, ces antécédents étaient sans particularités mais en considérant les éléments qui constituent les FRMCP selon Spiegler et Yeni-Komshian, l'âge anormal de la mère à la naissance de l'enfant a été le facteur prénatal non négligeable dans les ménages konzo, avec 63% d'âge anormal de mères contre 37% dans les ménages non konzo (Tableau I).

Au moins un FRMCP était présent auprès de 52 enfants soit 46,5% des enfants ($p=0,039$) dont 19 issus des ménages non konzo et 33 des ménages konzo.

Caractéristiques du stress maternel

Stress prénatal

Les mères ayant contracté une grossesse non désirée représentaient 60% des cas versus 40% de mères ayant porté une grossesse désirée avec une différence statistiquement significative ($p=0,031$). L'histoire de grossesse non désirée était associée de façon statistiquement significative aux ménages konzo, 73% vs 27% pour les mères non konzo ($p=0,002$). Les mères n'ayant pas connu d'événements stressants durant la grossesse représentaient 86% par rapport à celles ayant connu des événements stressants (14%) avec une différence statistiquement significative ($p<0,001$). L'histoire des événements stressants tendait à être associée aux ménages konzo, 75% versus 25% pour les non konzo ($p=0,059$) (Tableau II). Ces événements stressants consistaient à la notion de maltraitance de la mère par le père de l'enfant 37% des cas soit 6/16, le décès du père de l'enfant 18% (3/16) des cas, l'absence du père ou le handicap de la mère dû au konzo et aux problèmes socio-familiaux 12,5% (2/16) ou encore la mort d'un membre de famille 6,3% (1/16). La variation de ces fréquences n'était pas statistiquement significative ($p=0,33$).

Stress post natal (évalué par l'échelle de Goldberg)

Le score total d'anxiété variait entre 0 et 9 avec une moyenne \pm (ET) de $4,04 \pm (3,08)$ et le score total de dépression variait entre 0 et 9 avec une moyenne \pm (ET) de $3,11 \pm (2,85)$. Les mères ayant été positives au test d'anxiété de Goldberg représentaient 43% (49/107) et celles ayant été positives à celui de dépression de Goldberg 63% (65/107). Les mères de ménages konzo avaient des scores d'anxiété et scores totaux d'anxiété et dépression plus élevés par rapport aux mères des ménages sans konzo, soit respectivement $3,2 (\pm 3,1)$ versus $4,7 \pm (3,12)$ et $29,02 \pm 9,68$ versus $30,17 \pm 9,07$, avec $p=0,013$ et $0,016$ respectivement (Tableau II).

Comme le montre aussi le tableau II, la fréquence des symptômes dépressifs tendait à être plus élevée pour les mères de ménages sans konzo 63% (41/67) ($p=0,060$) et celle de l'anxiété était plus élevée dans les ménages sans konzo 53% (26/49) ($p=0,004$).

Le développement psychomoteur et cognitif précoce

Les résultats sur le développement psychomoteur et cognitif montrent que les moyennes \pm écart-type du quotient de développement psychomoteur (QDP) des enfants étaient de $89,9 (\pm 15,35)$ avec une étendue de 52,9 à 120 ; variait de $89,02 (\pm 15,15)$ avec étendue de 60 à 120 chez les enfants issus des ménages non konzo et de $90,75 (\pm 15,63)$ avec une étendue de 52,9 à 120 chez ceux issus des ménages konzo ($p > 0,05$). Dans la majorité des cas, les enfants n'avaient pas atteint le niveau de développement psychomoteur optimal par rapport à leur âge soit 67% des cas ($p > 0,05$) dont 35 issues des ménages non konzo et 37 des ménages konzo.

Quant aux moyennes de scores du développement cognitif précoce (EI-Composite ou DCP), celle de l'ensemble des enfants était de $79,4 (\pm 16)$, avec une étendue de 45 à 124 et celle des enfants de ménages non konzo était de $82 (\pm 15,6)$, étendue de 45 à 110 contre $77,2 (\pm 16,18)$, étendue de 52 à 124 chez ceux issus des ménages konzo ($p > 0,05$).

Les paramètres d'exposition aux substances cyanogènes du manioc

La teneur moyenne (\pm ET) du cyanure dans la farine de manioc des différents ménages était de $52,18 (\pm 32,79)$ mg/kg de poids sec. Le taux moyen (\pm ET) de thiocyanate urinaire chez les enfants était de $618 (\pm 450)$ μ moles/litre avec un minimum de 172 et un maximum de 1720 μ moles/litre. La moyenne des mères (\pm ET) était de $818 (\pm 475)$ μ moles/litre avec un minimum de 172 et un maximum de 1720 μ moles/litre. Les moyennes de cyanure dans la farine et de thiocyanate urinaire dans les ménages konzo étaient plus élevées que celles observées dans les ménages non konzo ($p < 0,001$). Quant au seuil pathologique d'intoxication cyanhydrique pour la farine de 10mg/kg de poids et celui de risque de faire le konzo pour le thiocyanate urinaire de 350 micromoles/l, il n'y avait pas de différence significative ($p > 0,05$) (Tableau III).

Facteurs de risque du développement psychomoteur et cognitif précoce

Nous avons vérifié les effets du sexe, de l'âge, l'indice taille/âge-Z-Score, des taux de thiocyanate urinaire de l'enfant et du cyanure dans la farine de manioc avec leurs seuils pathologiques, des scores d'anxiété et de dépression de mères, du vécu des événements stressants pendant la grossesse, du statut konzo des mères, du poids de naissance des enfants ainsi que de l'âge de la mère à la naissance de l'enfant sur le développement psychomoteur et cognitif des enfants dans tous les ménages. Les résultats ci-après ont été obtenus à l'issue de cette analyse (Tableau IV).

Relation entre caractéristiques sociodémographiques et développement des enfants

Dans l'analyse univariée et l'ensemble des ménages, le quotient de développement psychomoteur (QDP) n'était pas significativement associé au sexe ($p > 0,05$) et à l'âge des enfants ($r = -0,18$; $p = 0,068$). Il en était de même pour le développement cognitif précoce (DCP), avec un $p > 0,05$ pour le sexe et $r = -0,06$; $p = 0,596$ pour l'âge. Tant dans les ménages konzo que non konzo, les corrélations entre l'âge et le QDP tout comme avec le DCP n'étaient pas significatives. Les liens avec le sexe ne l'étaient pas aussi.

Quant au statut konzo de la mère, dans l'ensemble de ménages, il n'avait pas de lien significatif avec le QDP ($p=0,118$); et le DCP ($p=0,124$), alors que dans le groupe konzo, le lien ne l'était qu'avec le QDP ($p=0,045$) et non avec le DCP ($p=0,411$).

Relation entre les facteurs toxico-nutritionnels et le développement des enfants

Dans l'ensemble des ménages, nous avons trouvé que l'indice Taille/âge-Z-Score était le facteur associé positivement au quotient de développement psychomoteur ($r=0,49$; $p<0,001$), alors que le seuil pathologique des taux de thiocyanate urinaire de l'enfant était associé au quotient de développement psychomoteur faible ($p=0,006$).

Dans les ménages sans konzo, les facteurs associés au quotient de développement psychomoteur (QDP) étaient l'indice Taille/âge-Z-Score avec une corrélation positive ($r=0,43$; $p=0,002$) et le seuil pathologique du thiocyanate urinaire de l'enfant en association avec de faibles QDP ($p=0,026$). Dans ces ménages sans konzo, l'indice Taille/âge-Z-Score était en corrélation positive ($r=0,59$; $p<0,001$) avec les scores de développement précoce (DCP), le seuil pathologique du cyanure dans la farine ($p=0,021$) et le seuil pathologique du taux thiocyanate urinaire de la mère ($p=0,036$) étaient les facteurs associés au faible DCP.

Dans les ménages konzo, l'indice taille/âge-Z-Score ($r=0,55$; $p<0,001$) était le seul facteur favorable au QDP. Dans ces ménages, cet indice influençait aussi positivement le développement cognitif précoce DCP ($r=0,51$; $p<0,001$) alors que le seuil pathologique du thiocyanate urinaire de l'enfant était associé au DCP faible ($p=0,023$) et la corrélation négative entre le taux urinaire de thiocyanate de l'enfant et le DCP était négative ($r=-0,297$; $p=0,039$).

Relation entre le stress maternel et le développement des enfants

Dans l'ensemble des ménages, le vécu des événements stressants pendant la grossesse (VESDGROS) est associé à la fois aux faibles QDP ($p=0,009$) et DCP ($p=0,047$), cette association était également retrouvée dans les ménages sans konzo avec $p=0,026$ pour le QDP et non pour le DCP ($p=0,618$). Par ailleurs, dans les ménages konzo, le lien significatif n'était noté qu'avec le QDP ($p=0,049$) et non avec le DCP ($p=0,091$). En plus, dans l'ensemble des ménages, le VESDGROS était associé à des scores totaux plus élevés de dépression maternelle ($p=0,001$), il en était de même tant dans les ménages konzo ($p=0,028$) que sans konzo ($p=0,032$). Les scores totaux de dépression maternelle tendaient à s'associer négativement seulement au QDP ($r=-0,259$; $p=0,072$) dans les ménages sans konzo et dans l'ensemble ($r=-0,183$; $p=0,061$) versus $r=-0,144$; $p=0,288$ dans les ménages konzo. Dans tous les cas, les associations similaires n'ont pas été notées avec le développement cognitif précoce DCP ($p>0,05$).

Facteurs déterminants du développement psychomoteur (QDP) et du développement cognitif précoce (DCP)

Dans l'ensemble des ménages comme dans les ménages avec ou sans konzo, il y avait des corrélations positives significatives entre le QDP et le DCP, avec respectivement $r=0,41$; $p<0,001$, $r=0,39$; $p=0,005$ et $r=0,45$ et $p=0,032$. Lors de l'analyse multivariée de l'ensemble de notre échantillon, les différents facteurs prédicteurs du QDP étaient :

- Sans ajustement, l'indice taille/âge-Z-Score dans 25 % des cas ($p<0,001$) comme prédicteur positif;
- Après ajustement, dans 32 %, l'indice taille/âge-Z-Score était le prédicteur positif, le vécu des événements stressants de la mère pendant la grossesse et le taux de cyanure dans la farine étaient les prédicteurs négatifs du quotient du QDP, avec $p<0,05$ pour chaque facteur (Tableau IV).

Cependant, lorsque les analyses sont réalisées suivant les deux groupes de ménages, sans ajustement, l'indice Taille/âge-Z-Score était le prédicteur positif du QDP dans les ménages konzo dans 41% ($p<0,001$) des cas versus dans 15% dans les ménages sans konzo ($p<0,001$).

Dans les ménages avec konzo, après ajustement, l'indice Taille/âge-Z-Score ($p<0,001$) était le prédicteur du QDP, le vécu des événements stressants de la mère pendant la grossesse ($p=0,033$) et le taux de cyanure dans la farine ($p=0,007$) ont été les facteurs qui prédisaient mieux et négativement le QDP dans 54% des cas (Tableau IV), par contre dans les ménages sans konzo, l'indice Taille/âge ($p<0,001$) et le vécu des

événements stressants de la mère pendant la grossesse (0,016) ($p=0,002$) étaient les prédicteurs dans 24% des cas.

Quant au développement cognitif précoce (DCP), sans ajustement, dans 27%, seul l'indice Taille/âge-Z-Score était le prédicteur positif ($p<0,001$) dans l'ensemble. Lorsque l'analyse est réalisée avec les deux ménages séparément, sans ajustement l'indice Taille/âge-Z-Score a été le seul facteur qui prédisait mieux le développement cognitif précoce ($p=0,001$) dans les ménages sans konzo, dans 33%.

Dans ces mêmes ménages, après ajustement, l'indice taille/âge-Z-Score ($p=0,002$) est resté le prédicteur positif du DCP et le thiocyanate urinaire maternel ($p=0,048$) prédicteur négatif, dans 41% des cas. Dans les ménages konzo, l'indice Taille/âge-Z-Score ($p<0,001$) était le prédicteur 23% et après ajustement, les deux facteurs qui prédisaient mieux le DCP, dans 31%, étaient le taux de thiocyanate urinaire de l'enfant, prédicteur négatif ($p=0,018$) et l'indice Taille/âge-Z-Score ($p<0,001$), prédicteur positif.

DISCUSSION

Dans cette étude, le rôle du stress maternel sur le développement psychomoteur et cognitif précoce du petit enfant a été examiné dans un contexte d'exposition aux substances toxiques du manioc amer. Il a été trouvé une association entre la présence des symptômes dépressifs et le vécu des événements stressants des mères pendant la grossesse, ce dernier a été le facteur prédicteur négatif du développement psychomoteur à côté des facteurs toxico-nutritionnels. Il y avait une corrélation positive entre le développement psychomoteur et le développement cognitif précoce mais ce dernier n'était pas en lien avec les événements stressants pendant la grossesse mais était plutôt dépendant des effets des facteurs toxico-nutritionnels, l'indice nutritionnel de croissance (déterminant positif) et le thiocyanate urinaire de l'enfant comme déterminant négatif.

En effet, les conséquences de l'intoxication cyanhydrique associée au retard de croissance sur le développement neurologique et cognitif ont déjà été décrits dans le milieu de notre étude auprès des enfants d'âge scolaire (3,18) et des petits enfants (13).

Quant au stress maternel dans notre milieu, peu d'études ont abordé les aspects de ses conséquences sur le développement de l'enfant (16,20).

Notre étude a le mérite de mettre en évidence la question de l'impact du stress maternel prénatal sur le développement psychomoteur et cognitif précoce dans un milieu à haut risque d'événements stressants comme Kahemba. Le stress maternel pendant la grossesse en termes de vécu d'événements stressants ou encore de détresse causée par des relations interpersonnelles difficiles, ou encore une réaction à des événements existentiels pénibles, n'a été évalué qu'à posteriori par l'entretien et cela 2 à 3 ans après l'accouchement. Il est fort probable que les mères n'aient totalement pas rapporté l'ensemble des problèmes à la base de leur stress, ce qui pourrait expliquer la faible fréquence du vécu des événements stressants de 14% observée dans notre étude. Dans le contexte d'une étude transversale, nous n'avons pas pu récolter les éléments en rapport avec la dépression et l'anxiété en période gestationnelle, ni la notion de surcharge de travail des mères ou encore des problèmes financiers, tels rapportés par certaines études dans les pays développés (14).

Le statut konzo de la mère, un des éléments objectifs relevés pouvant être à la base du stress de la mère pendant la grossesse, était associé négativement au développement psychomoteur ($p=0,045$) quoique n'ayant pas été un facteur prédicteur, mais le taux de thiocyanate urinaire de la mère était un prédicteur négatif du développement cognitif précoce dans les ménages sans konzo. En effet, le konzo comme handicap moteur et source de multiples incapacités (21), présent chez la mère peut interférer avec le développement psychomoteur de l'enfant étant donné que celle-ci constitue la première condition de l'environnement par rapport à laquelle le nourrisson commence son développement. Dans ces conditions, une évaluation cognitive et mentale de la mère permettrait d'établir non seulement l'influence du statut konzo des mères sur le développement des enfants mais aussi sur leur santé mentale.

Les associations entre le statut konzo de la mère et le développement psychomoteur du petit enfant, le thiocyanate urinaire maternel et le développement cognitif précoce sont des résultats pertinents lorsqu'on considère les résultats de récentes publications sur les troubles neuropsychologiques des enfants d'âge scolaire en milieu konzo, affectant plus gravement les filles (3,17,18). Il serait donc important de prendre en

compte cette variable dans les études ultérieures sur le développement neurologique des enfants dans les contrées où sévit le kongo malgré le fait que cette étude n'a pas évalué le fonctionnement cognitif des mères ni établi la relation de cause à effet entre le statut kongo des mères et le développement psychomoteur. Ceci est aussi valable pour le stress maternel prénatal, en termes de vécu des événements stressants pendant la grossesse, qui était associé à la dépression maternelle et était le prédicteur du développement psychomoteur insuffisant même si le faible échantillonnage et le caractère transversal de notre étude ne permettent pas de généraliser les résultats. Par contre, dans un milieu où existe peu des données, cette étude ouvre des perspectives de recherche sur le vécu des événements stressants de la mère et le développement psychomoteur et cognitif précoce des enfants non seulement en milieu affecté par le kongo mais également dans un autre contexte à risque multiple des troubles neurodéveloppementaux où cet aspect doit être recherché et pris en charge.

CONCLUSION

Le stress maternel prénatal en termes du vécu des événements stressants des mères pendant la grossesse impacte négativement le développement psychomoteur et cognitif des enfants en plus de facteurs toxico-nutritionnels et en dehors de la dépression postnatale. Des recherches supplémentaires avec des outils adaptés pour quantifier les effets du stress maternel prénatal sur le devenir neurologique de l'enfant ainsi que sur la prise en charge de la dyade mère-bébé avant et après l'accouchement s'avèrent nécessaires.

CONFLITS D'INTERET

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

CONTRIBUTIONS DES AUTEURS

MTS, GB et MK ont collecté les données de cette étude sur terrain. MTS, EKA, DO, DM, DTK et MJB ont participé à la conception de l'étude. DO, EKA, DTK, DM, MJB et JPB ont supervisé le travail sur terrain. EKA et DTK ont été les investigateurs principaux de l'étude.

Tous les auteurs ont contribué au traitement des données ; ils ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

REMERCIEMENTS

Les auteurs sont reconnaissants envers le Research Council of Norway through the Global Health and Vaccination Program (GLOBVAC), project number 234469 et le Forgyat International center and NIEHS/NIH Grant R01ES019841, NIH, Bethesda, USA pour le financement de cette étude. Les auteurs remercient la population de la cité de Kahemba, les autorités administratives et sanitaires de Kahemba et particulièrement l'infirmier superviseur Mr Dieudonné Kansenia, pour leur participation à l'étude. Un hommage est rendu à ce dernier, décédé avant la rédaction de ce manuscrit. Les auteurs remercient également Mr Jackin Kambale Kikandau pour les analyses biochimiques ainsi que Dr Nicole Mashukano et l'équipe du programme National de Nutrition (PRONANUT) pour leur contribution à l'étude.

FIGURE



Figure 1. Carte de Kahemba située au sud de l'actuelle province du Kwango, au sud du Bandundu où a eu lieu la collecte des données auprès du couple mère-enfant.

TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques sociodémographiques des ménages non affectés par le konzo versus ménages affectés par le konzo

Variables sociodémographiques	Ensemble	%	Ménage sans konzo N(%)	Ménage konzo N(%)	P
Répartition des enfants	114	100	53(46,5)	61(53,5)	
Age des enfants	31±4,2	–	30±3,854	31,66±4,434	0,130
Moyenne (mois) (±ET)					
Etendue (mois)	21-42	–	22-41	21-42	
Genre des enfants	114				0,200
M	65	57	27(41,5)	38(58,5)	
F	49	43	26(53)	23(47)	
Age de diversification alimentaire enfant	112				
Moyenne (mois) (±ET)	5,53±3,001	–	5,98±2,586	5,13±3,291	0,011
Etendue	1-24	–	2-17	1-24	
A partir de 6 mois	51	45,5	31(61)	20(39)	0,005
Avant 6 mois	61	54,5	21(34)	40(66)	
Age de la mère à la naissance de l'enfant					
Moyenne (mois) (±ET)	29,04±9,33	–	29,02±9,68	30,17±9,07	0,360
Etendue	15-62	–	16-62	15-51	
Normal (entre 16 et 34 ans)	72	67	36(50)	36(50)	0,210
Anormal (> 34 ans et <16 ans)	35	33	13(37)	22(63)	
Niveau d'instruction de la mère	113				0,011
Sans niveau	13	11,5	9(69)	4(31)	

Primaire	39	34,5	10(26)	29(74)	
Secondaire	57	50,5	31(54)	26(46)	
Technique	4	3,5	3(75)	1(25)	0,200
Monoparentalité	114				0,103
Oui	35	31	13(37)	22(67)	
Non	79	69	40(51)	39(49)	
Professions des mères	112				0,480
Self employée	93	83	47(51)	46(49)	
Sans	11	10	1(9)	10(91)	
Employée de l'état	8	7	5(62,5)	3(37,5)	
Taille des ménages	114				
Moyenne (±ET)	7,66±(2,84)	–	7,58±2,62	7,72±3,04	0,880
Etendue	3-16	–	3-15	3-16	
Famille de taille normale	46	40	21(46)	25(54)	0,800
Famille surpeuplée	68	60	32(47)	36(53)	
Score total des biens matériels	109				
Moyenne (mois) (±ET)	2,49±(2,43)	–	3,79±1,57	1,79±1,57	0,012
Etendue	0-11	–	0-11	0-7	

Tableau II : Caractéristiques du stress maternel entre les mères des ménages sans konzo (MSK) versus konzo (MAK)

Données du stress maternel	Ensemble	%	MSK N(%)	MK N(%)	P
Stress maternel prénatal					
Vécu des événements stressants					0,059
Non	95	86	47(49)	48(51)	
Oui	16	14	4(25)	12(75)	
Notion de grossesse désirée					0,002
Oui	45	40	29(56)	16(44)	
Non	67	60	23(27%)	44(73)	
Stress postnatal					
Score total anxiété	107				
Moyenne ± (ET)	4,04(±3,1)	–	3,2 (±3,1)	4,7± (3,12)	0,013
Etendue (mois)	0-9	–	0-9	0-9	
Présence symptômes anxieux					0,004
Non	65	57	27(42%)	38(58%)	
Oui	49	43	26(53%)	23(47%)	
Score total dépression					
Moyenne (mois) (±ET)	3,33±2,94	–	2,80±2,78	5,13±3,291	0,14
Etendue	0-9	–	0-9	0-9	

Présence symptômes dépressifs					0,060
Non	42	39	17(40,5%)	25(59,5%)	
Oui	65	61	41(63%)	24(37%)	
Score total anxiété et dépression					
Moyenne (mois) (\pm ET)	29,64 \pm 9,33	–	29,02 \pm 9,68	30,17 \pm 9,07	0,016
Etendue	15-62	–	16-62	15-51	

Tableau III : Comparaisons entre les paramètres d'exposition aux substances cyanogènes des deux ménages

Exposition aux substances cyanogènes	Ensemble	%	MSK N(%)	MK N(%)	Valeur p
Thiocyanate urinaire chez l'enfant					
Moyenne \pm (ET)	618(\pm 450)	–	607(\pm 406)	688(\pm 473)	<0,001
Etendue (mois)	172-1720	–	172-1720	172-1720	
Valeur <350 μ mole/L	48	45	25(52)	23(48)	0,264
Valeur >350 μ mole/L	59	55	26(44)	33(56)	
Thiocyanate urinaire chez la mère	95				
Moyenne \pm (ET)	818(\pm 475)	–	808(\pm 482)	852(\pm 454)	<0,001
Etendue (mois)	172-1720	–	172-1720	172-1720	
Valeur <350 μ mole/L	23	24	9(39)	14(61)	0,252
Valeur >350 μ mole/L	72	76	36(50)	36(50)	
Cyanure farine de manioc des ménages					
Moyenne (mois) (\pm ET)	52,18(\pm 32,79)	–	51(\pm 31)	53(\pm 34)	<0,001
Etendue	10-200	–	10-100	10-200	
Valeur <mg/Kg de poids sec	9	9	6(67)	3(33)	0,163
Valeur >mg/Kg de poids sec	92	81	40(43)	52(57)	

Tableau IV : Facteurs prédictifs du développement psychomoteur (QDP)

Prédicteurs	B	IC 95%	R ² ajusté	P
Ensemble des ménages			33%	
Age	-0,674	-0, 342 à -0,006		0,048
Sexe				
M	Référence			
F	-0,877	-0,6406 à 4,652		0,753
Score total dépression	-0,440	-1,398 à 0,518		0,364
Statut konzo de la Mère				

Non	Référence			
Oui	0,66	-0,982 à 8,113		0,987
VESDGROS				
Non	Référence			
Oui	-9,566	-18,222 à -0,779		0,031
TTUE	-0,006	-0,014 à 0,002		0,108
TCFARINE	-0,81	0,161 à 0,001		0,053
ITAZ	5,080	3,062 à 7,098		<0,001
Ménages konzo			54%	
Age	-0,761	-1, 615 à 0,093		0,079
Sexe				
M	Référence			
F	-1,686	-8,992 à 5,620		0,644
Statut konzo de la Mère				
Non	Référence			
Oui	-2,236	-10,551 à 6,078		0,590
VESDGROS				
Non	Référence			
Oui	-9,318	-17,858 à -0,909		0,033
TTUE	-,006	-0,012 à 0,001		0,110
TCFARINE	-0,135	-0,232 à -0,333		0,007
ITAZ	6,487	3,599 à 9,375		<0,001

* **Légende** : ITAZ = indice taille/âge ; VESDGROS = vécu des événements stressants de la mère pendant la grossesse ; TTUE = taux de thiocyanate urinaire de l'enfant; TCFARINE = taux de cyanure dans la farine du manioc des ménages.

REFERENCES

1. BANEJA JP, BRADBURY JH, MANDOMBI C, NAHIMANA D, DENTON IC, KUWA N, TSHALA KATUMBAY D. Effectiveness of wetting method for control of konzo and reduction of cyanide poisoning by removal of cyanogens from cassava flour. *Food Nutr Bull.* 2014 Mar;35(1):28-32.
2. BOIVIN MJ, GIORDANI B, NDANGA K, MAKY MM, MANZEKI KM, NGUNU N. Economic advantage and the cognitive ability of rural children in Zaire. *J Psychol.* 1996 Jan;130(1):95-107.
3. BOIVIN MJ, OKITUNDU D, MAKILA-MABE BUMOKO G, SOMBO MT, MUMBA D, TYLLESKAR T, PAGE CF, TAMFUM MUYEMBE JJ, TSHALA-KATUMBAY D. Neuropsychological effects of konzo: a neuromotor disease associated with poorly processed cassava. 2013 Apr;131(4):e1231-9.
4. BRAUN CMJ. Neuropsychologie du développement. Médecine Sciences Flammarion, Paris, 2000. 491p.
5. BUCEKUDERHWA C & MAPATANO S. Comprendre la dynamique de la vulnérabilité à l'insécurité alimentaire au Sud-Kivu. *VertigO – la revue électronique en sciences de l'environnement (Online)*, Hors-série 17/septembre 2013, Online since 12 September 2013. <http://journals.openedition.org/vertigo/13819> Consulté le 12 Juin 2019.
6. CAO-LEI L, MASSART R, SUDERMAN MJ, MACHNES Z, ELGBEILI G, LAPLANTE DP, SZYF M, KING S. DNA methylation signatures triggered by prenatal maternal stress exposure to a natural disaster: Project Ice Storm. *PLoS One.* 2014;9(9):e107653.

7. DUNCAN GJ, MAGNUSON K, VOTRUBA-DRZAL E. Moving Beyond Correlations in Assessing the Consequences of Poverty. *Annu Rev Psychol.* 2017 Jan 3;68:413-34.
8. GRAIGNIC-PHILIPPE R, TORDJMAN S. Effets du stress pendant la grossesse sur le développement du bébé et de l'enfant [Effects of stress during pregnancy on infant and child development]. *Arch Pediatr.* 2009 Oct;16(10):1355-63.
9. GRANTHAM-MCGREGOR S, CHEUNG YB, CUETO S, GLEWWE P, RICHTER L, STRUPP B; INTERNATIONAL CHILD DEVELOPMENT STEERING GROUP. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet.* 2007 Jan 6;369(9555):60-70.
10. HAQUE MR, BRADBURY JH. Simple method for determination of thiocyanate in urine. *Clin Chem.* 1999 Sep;45(9):1459-64.
11. HOEIJMAKERS L, LUCASSEN PJ, KOROSI A. The interplay of early-life stress, nutrition, and immune activation programs adult hippocampal structure and function. *Front Mol Neurosci.* 2015 Jan 9;7:103.
12. IMBULA ESSAM B, OKITUNDU LUWA EA, MAMPUNZA MA-MIEZI S. Prévalence et facteurs de risque de la dépression maternelle postnatale à Kinshasa [Postpartum depression in Kinshasa (DR Congo): prevalence and risk factors]. *Med Sante Trop.* 2012 Oct-Dec;22(4):379-84.
13. KASHALA-ABOTNES E, SOMBO MT, OKITUNDU DL, KUNYU M, BUMOKO MAKILA-MABE G, TYLLESKÄR T, SIKORSKII A, BANEJA JP, MUMBA NGOYI D, TSHALA-KATUMBAY D, BOIVIN MJ. Dietary cyanogen exposure and early child neurodevelopment: An observational study from the Democratic Republic of Congo. *PLoS One.* 2018 Apr 17;13(4):e0193261.
14. LUKE B, MAMELLE N, KEITH L, MUNOZ F, MINOGUE J, PAPIERNIK E, JOHNSON TR. The association between occupational factors and preterm birth: a United States nurses' study. *Research Committee of the Association of Women's Health, Obstetric, and Neonatal Nurses. Am J Obstet Gynecol.* 1995 Sep;173(3 Pt 1):849-62.
15. MINISTERE DU PLAN EN COLLABORATION AVEC LE MINISTERE DE LA SANTE. Enquête démographique et santé. République Démocratique du Congo 2007. 2008. http://www.aho.afro.who.int/profiles_information/images/4/46/RDC-EDS-RDC-2007-fr.pdf
16. OKITUNDU LE-AD, IMBULA E, MASENGU K, KAYEMBE K, KAMANGA M. Interactions mère/bébé, affectivité maternelle en neuropsychiatrie infantile à Kinshasa (RDC). *Psychopathol Afr* (2009-2010);35(1):83-103.
17. OKITUNDU LUWA E-ANDJAFONO D, BUMOKO MAKILA-MABE G, AYANNE MT, KIKANDAU JK, MASHUKANO N, KAZADI KAYEMBE T, MUMBA NGOYI D, BOIVIN MJ, TAMFUM-MUYEMBE JJ, BANEJA MAYAMBU JP, TSHALA-KATUMBAY D. Persistence des épidémies de konzo à Kahemba, République Démocratique du Congo: aspects phénoménologiques et socio-économiques [Persistence of konzo epidemics in Kahemba, Democratic Republic of Congo: phenomenological and socio-economic aspects]. *Pan Afr Med J.* 2014 Jul 15;18:213. .
18. OKITUNDU LE-AD, SOMBO AM-T, BUMOKO M-MG, MAYAMBU BJP, MUMBA ND, BOIVIN M, TAMFUM-MUYEMBE JJ, TSHALA-KATUMBAY D. Indice global des signes neurologiques du konzo: marqueur clinique de multiples facteurs de susceptibilité et de gravité des troubles neurocognitifs chez l'enfant en milieu konzo. *Afr J Neurol Sci.* 2018;37(2):51-62.
19. PROGRAMME MIXTE FAO/OMS SUR LES NORMES ALIMENTAIRES. Comité du codex sur les contaminants dans les aliments. Troisième session, Rotterdam, Pays Bas, 23-27 mars 2009.
20. TANDU-UMBA B, DEDETEMO DK, MANANGA GL. Maternal Stress and Pregnancy Out-comes. *Open J Obstet Gynecol.* 2014;4:361-70.
21. TSHALA-KATUMBAY D, EEG-OLOFSSON KE, TYLLESKÄR T, KAZADI-KAYEMBE T. Impairments, disabilities and handicap pattern in konzo—a non-progressive spastic para/tetraparesis of acute onset. *Disabil Rehabil.* 2001 Nov 10;23(16):731-6.
22. ZAUCHE-GAUDRON C, ROYER V, TROUPEL O. Conditions de vie défavorisées et développement du jeune enfant, In: Colloque CERC/DEP/CNAF/DREES, Le devenir des enfants de familles défavorisées en France, 1er avril 2004.