



N° d'ordre: 305/99

THESE

Présentée pour obtenir le titre de :

DOCTEUR 3^{ème} Cycle en Psychophysiologie

Par

ADOU Kobenan Fiéni Jean-Baptiste

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA
TRYPANOSOMIASE HUMAINE
AFRICAINNE (THA) OU MALADIE DU
SOMMEIL, EN COTE D'IVOIRE
(APPROCHES ELECTROPHYSIOLOGIQUE,
COMPORTEMENTALE ET ELECTRO-CLINIQUE).**

Soutenue à Abidjan le 15 Juillet 1999, devant le jury composé de:

Président	: M. SERI Bialli	<i>Professeur à l'UFR Biosciences Vice-président de l'Université de Cocody</i>
Examineurs	: M. EHILE Ehouan Etienne	<i>Professeur à l'Université d'Abobo-Adjamé Directeur de l'URES de Daloa</i>
	M. BOA Yapo Félix	<i>Professeur Agrégé à l'UFR Sciences Médicales de l'Université de Cocody</i>
	M. TAKO Nemé Antoine	<i>Maître-Assistant à l'UFR Biosciences de l'Université de Cocody</i>
	M. CAMARA Pékani Antoine	<i>Maître-Assistant à l'UFR Biosciences de l'Université de Cocody</i>

" Au fur et à mesure que le temps passe, il change tout "
Feu Adou Kouamé Abraham
(Sagesse africaine)

A la mémoire de mon père et de mes beaux-parents. Sincères regrets.

A ma mère qui m'a donné le souffle de vie et consenti d'énormes sacrifices pour mon éducation et ma formation.

A mes frères et sœurs qui m'ont soutenu à tout moment. Merci pour tout.

A mon épouse Dongo Jeanne et à mon fils Adou Jean-Vianney Alexandre pour leur indéfectible affection.

Au Capitaine Bouaténé Vincent pour son important soutien.

A Mon ami Yao Fieni Antonin pour tous les sacrifices consentis dans la réalisation de ce mémoire.

Avant propos

Les travaux présentés dans ce mémoire ont été réalisés en Côte d'Ivoire (Afrique de l'Ouest) au Projet de Recherches Cliniques sur la Trypanosomiase (PRCT) de Daloa et au Laboratoire de Neurosciences de l'UR Biosciences de l'Université de Cocody-Abidjan, sous la co-direction du Professeur SERI BAYILI Victor et du Docteur CAMARA Pékani Antoine, Maître - Assistant.

Remerciements

La réalisation de ce travail a été possible grâce à l'aide, à la générosité et au dévouement de certaines personnes. Qu'il me soit permis de leur exprimer ma reconnaissance.

En premier lieu, je veux témoigner ma reconnaissance au Professeur **AKA Kadjo Justin**, Directeur du Laboratoire de Physiologie Animale et de Psychophysiology pour m'avoir accueilli dans son laboratoire en 1990. Je le remercie infiniment pour avoir toujours su, malgré ses nombreuses charges, me prodiguer de précieux conseils.

En second lieu, mes remerciements s'adressent aux membres du jury qui m'ont fait l'honneur d'examiner ce travail.

Ma gratitude au Professeur **SERI Bialli**, Vice-président de l'Université de Cocody et Directeur du Laboratoire de Neurosciences, qui, après avoir contribué, avec dévouement, à mon admission au sein de l'équipe de Neurosciences a bien voulu accepter de diriger ce travail et de présider ce jury, malgré ses nombreuses obligations. Je lui renouvelle mes sincères remerciements pour tout ce qu'il a fait et continue de faire pour ma formation.

Le Docteur d'Etat ès-Sciences **CAMARA Pékani Antoine**, a assuré l'encadrement pratique et l'orientation du thème qu'il a constamment suivi avec dévouement et rigueur. Il a contribué, par son expérience, sa compétence, sa disponibilité et sa bonne volonté à toute épreuve, au bon déroulement de cette recherche. Pour son indéfectible compréhension et l'aide précieuse qu'il m'a constamment apportée, je lui exprime ma plus profonde et respectueuse reconnaissance.

Je suis très heureux que le Professeur **EHILE Ehouan Etienne**, Directeur de l'Unité Régionale de l'Enseignement Supérieur (URES) de Daloa, ait accepté de participer à l'évaluation de ce travail. Qu'il trouve, à cette occasion, l'expression de ma profonde gratitude.

Je suis particulièrement sensible à l'honneur que me fait le Professeur **BOA Yao Félix**, Directeur des Etablissements Publics Sanitaires, qui a accepté de juger ce travail. Qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Je suis profondément reconnaissant au Docteur d'Etat ès-Sciences **TAKO Némé Antoine** qui a accepté de corriger ce travail avant la soutenance publique et de participer à ce jury.

Enfin, je remercie sincèrement :

-le Docteur **DOUA Félix**, Médecin-Chef du PRCT. Pour m'avoir permis d'effectuer mes recherches dans son centre et pour l'aide précieuse qu'il m'a apportée, je lui dis infiniment merci;

-le Docteur d'Etat ès-Sciences **GLM Léon** qui fut mon premier guide au cours de mon initiation à la recherche pour le Diplôme d'Etudes Approfondies (DEA) de Physiologie Animale. Il a eu la grande gentillesse d'examiner le manuscrit, d'établir un rapport de pré-soutenance ;

-les Professeurs **KONE Pénahouré Pascal**, **OFFOUMOU Atté Michel**, **BEMBE Tanon**, **TANO Yao Serge** (Directeur de l'UMR Biosciences), pour avoir participé à ma formation et pour leur disponibilité;

-les Docteurs BAH Abdoulaye, ASSI Bessekon D., KOUAME Koffi, AMOTKON Kouakou, ABO Jean-Claude, TRAORE Flavien, COULIBALY Katy S, KOUA Hervé, N'DOUBA Valentin; YAPI Ahoua, KOUASSI Philippe, YAO Datté J., TRAORE Aniside, AG Arya M., ALI Thérèse, MOUSTAPHA Grima, BAH Calixte, ANDJI Jonas, pour leur collaboration et pour l'aide discrète que certains d'entre eux m'ont apportée.

-Mes Collèges étudiants de 3^e cycle (PIONGAI Martin, KOUAKOU Koffi, DEFOA, KASSE, KADJO, SOUZA, M., ATTA, ZAFIYOU, FATOU, TOU, FADEL) et les étudiants au DEA de Physiologie Animale (BAMSIÈLE, BOPASSA, KAMAMA, SORO), qui ont fait preuve d'une très grande sympathie à mon égard:

-les Prêtres Norbert ABEKAN, Jules KOBENAN, Bartlémy GOBON, Pierre KRE, Le Pasteur Léocadie, la Fraternité St Joseph, la Communauté de Vie Chrétienne (CVX), le frère Simon et la communauté Mère du Divin Amour, pour leur soutien spirituel :

-les Techniciens des Laboratoires de Physiologie Animale et de Neurosciences (AKA, BA, GNEGBE, KOUASSI), le personnel du PRCT (en particulier M. BLE et son épouse), mes tuteurs à Daloa (BNI et son épouse, KOUADIO et KOUASSI), mesdames BOGNE Delphine et AKE Juliette, M. YAO KOUAMAN Moïse (Maire de la commune de Tanda), les frères et sœurs de Guiendé (notamment MM. KOUASSI Jean-Marie, KOUAKOU Etienne, ATTA Jeannot et son épouse, PRAO Justin, BOUATENN Paul, ADJOUMAN Alain) et mes amis (AYEKOUÉ Benjamin, BOUAKY Ernest, ZIAO Aline) qui, par leur soutien discret m'ont apporté un concours très appréciable dans la réalisation de ce travail.

SOMMAIRE

Pages

A/ INTRODUCTION GENERALE.....	1
B/ DONNEES GENERALES SUR LA TRYPANOSOMIASE HUMAINE AFRICAINE (THA) A <i>TRYPANOSOMA BRUCEI</i> <i>GAMBIENSE</i>.....	3
I) SYMPTOMES DE LA MALADIE.....	3
1) Symptômes de la phase lymphatico-sanguine.....	5
2) Symptômes de la phase méningo-encéphalitique.....	5
II) TECHNIQUES DE DEPISTAGE DE LA MALADIE.....	6
1) Techniques parasitologiques.....	6
2) Techniques immunologiques.....	7
III) POINT SUR LA MALADIE DU SOMMEIL EN AFRIQUE DE L'OUEST ET EN COTE D'IVOIRE.....	8
1) En Afrique de l'Ouest.....	8
2) En Côte d'Ivoire.....	8
IV) POINT SUR LA CHIMIOETHERAPIE DE LA MALADIE DU SOMMEIL A <i>TRYPANOSOMA BRUCEI</i> <i>GAMBIENSE</i>	12
C/ METHODOLOGIE GENERALE.....	15
I) TECHNIQUES D'ETUDE DES ACTIVITES ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES (EEG) DE LA VEILLE.....	15
1) Emplacements des électrodes.....	15
2) Amplification et visualisation de l'EEG.....	17
2.1) Amplification.....	17
2.2) Visualisation.....	19
3) Analyse des données.....	19
II) METHODE D'EVALUATION DES PERTURBATIONS DE LA MEMOIRE SPATIALE.....	19
1) Présentation des images.....	20
2) Présentation et analyse des résultats.....	23
2.1) Présentation des résultats.....	23
2.2) Analyse des résultats.....	23

III) METHODE DE MISE EN EVIDENCE DES RELATIONS ELECTRO-CLINIQUES.....	24
D/ RESULTATS EXPERIMENTAUX.....	25

APPROCHE ELECTROPHYSIOLOGIQUE

ETUDE DES ACTIVITES ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES DE LA VEILLE CHEZ DES TRYPANOSOMES.....	25
--	----

I) ETUDE DES VARIATIONS PATHOLOGIQUES DE L'EEG DE LA VEILLE CHEZ DES PATIENTS EN PHASE LYMPHATICO-SANGUINE ET MENINGO-ENCEPHALITIQUE DE LA MALADIE DU SOMMEIL.....	28
1) Introduction.....	28
2) Sujets et méthodes.....	28
2.1) Sujets.....	28
2.2) Méthodes.....	28
3) Résultats.....	30
3.1) Patients en phase lymphatico-sanguine.....	30
3.2) Patients en phase méningo-encéphalitique.....	30
3.2.1) Activités de l'EEG de la veille.....	30
3.2.2) Profils EEG de la veille.....	33
3.2.2.1) Activités de bas voltage.....	33
3.2.2.2) Activités de fond constituées par des ondes lentes de type delta.....	33
3.2.2.3) Activités paroxystiques.....	36
4) Discussion.....	39
5) Conclusion.....	41
II) ETUDE DE L'EVOLUTION DES ANOMALIES EEG DE LA VEILLE CHEZ DES TRYPANOSOMES EN PHASE MENINGO-ENCEPHALITIQUE DE LA THA A T.B GAMBIESE APRES UN TRAITEMENT AU MELARSOPROL.....	41
1) Introduction.....	41
2) Sujets et méthodes.....	42
2.1) Sujets.....	42
2.2) Méthodes.....	42

3) Evolution des activités EEG.....	42
3.1) Ondes delta monomorphes.....	43
3.2) Ondes pseudopériodiques.....	46
3.3) Activités paroxystiques.....	46
4) Discussion.....	49
5) Conclusion.....	50
III) ETUDE DE L'EVOLUTION DES ANOMALIES EEG DE LA VEILLE CHEZ DES TRYPANOSOMES EN PHASE MENINGO-ENCEPHALITIQUE DE LA THA A T.B GAMBIESE APRES UN TRAITEMENT A LA D, L ALPHA DIFLUOROMETHYLORNITHINE (DFMO).....	51
1) Introduction.....	51
2) Sujets et méthodes.....	51
2.1) Sujets.....	52
2.2) Méthodes.....	52
3) Evolution des activités EEG.....	52
3.1) Ondes delta généralisées.....	52
3.2) Rythmes de bas voltage.....	53
4) Discussion.....	56
5) Conclusion.....	57

APPROCHE COMPORTEMENTALE

ETUDE DE LA MEMOIRE SPATIALE CHEZ DES MALADES ATTEINTS DE LA TRYPANOSOMIASE HUMAINE AFRICAINE A T.B GAMBIESE.....	58
1) Introduction.....	58
2) Sujets et méthodes.....	58
2.1) Sujets.....	59
2.2) Méthodes.....	59
2.2.1) Epreuve de désignation.....	59
2.2.2) Epreuve d'évocation.....	59
3) Résultats.....	60
3.1) Malades trypanosomés au stade lymphatico-sanguin....	60
3.2) Malades trypanosomés au stade méningo-encéphalitique traités au DFMO.....	60
3.2.2.1) Epreuve de désignation.....	60
3.2.2.3) Epreuve d'évocation.....	63
4) Discussion.....	70

5) Conclusion.....	74
--------------------	----

APPROCHE ELECTRO-CLINIQUE

ETUDE DES RELATIONS ELECTRO-CLINIQUES PAR L'ANALYSE FACTORIELLE DES CORRESPONDANCES..... 75

1) Introduction.....	75
2) Sujets et méthodes.....	75
2.1) Sujets.....	75
2.2) Méthodes.....	76
3) Résultats.....	76
4) Discussion.....	81
5) Conclusion.....	82

E/ CONCLUSION GENERALE..... 83

F/ REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... 85

G/ ANNEXES..... 99

ABREVIATIONS EMPLOYEES DANS LE MEMOIRE

ADP : adénopathies + prurit

AFC : analyse factorielle des correspondances

al. : alter ego (autres)

AOF : Afrique Occidentale Française

Apttt1 : contrôle à 1 mois après traitement

Avttt : avant traitement

BAV : rythme EEG de bas voltage

DEL : rythme delta

DFMO : D, L alphasdifluorométhylornithine

EEG : électroencéphalogramme

EGP : état général peu ou pas altéré (asthénie, fièvre, amaigrissement)

EPI : crises épileptiques

F3(F4) : dérivation monopolaire frontale gauche (ou droite)

GA : patients du groupe A traités au mélarsoprol

GB : patients du groupe B traités au mélarsoprol

HPT : hyperpathie

HYP : hypotonie ou hypertonie

Hz : hertz

IFI : immunofluorescence indirecte

LCR : liquide céphalo-rachidien

mg/kg : milligramme par kilogramme

mm/s : millimètre par seconde

MNO : motricité normale

n : effectif

ns : non significatif

NEU : troubles neurologiques

O1(O2) : dérivation monopolaire occipitale gauche (ou droite)
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
P : seuil de significativité
P3(P4) : dérivation monopolaire pariétale gauche (ou droite)
POI : pointes ondes ou polypointes
PRCT : Projet de Recherches Cliniques sur la Trypanosomiase
RAF : rythmes alpha ralenti
RAL : rythme alpha ou thêta disrythmique
RAP : rythmes rapides ou paroxystiques
RAT : rythmes alpha + thêta sur fonds d'ondes lentes
REF : réflexes archaïques
s : seconde
SGAMS : Service Général Autonome de la Maladie du Sommeil
SME : syndrome méningé
SNC : système nerveux central
SPADEN : système portable d'analyse pour données numériques ou nominales
SSR : Secteur de Santé Rurale
T : témoins
T.b. : trypanosoma brucei
THA : trypanosomiase humaine africaine
TCP : troubles du comportement (anorexie, agitation, indifférence, délire)
TCV : troubles cardio-vasculaires
TMO : troubles de la motricité
TVI : troubles de la vigilance
UFR : Unité de Formation et de Recherche
VNO : vigilance normale
% : pourcentage
 μ V : microvolt

A/ INTRODUCTION GENERALE

La trypanosomiase humaine africaine (THA) ou maladie du sommeil fait partie des grandes endémies qui constituent une préoccupation majeure des services de santé de nombreux pays de l'Afrique Noire. En effet, selon les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la maladie du sommeil est endémique dans 36 pays africains au sud du Sahara (OMS, 1986 ; 1996).

En Côte-d'Ivoire, cette parasitose infestante continue de menacer de nombreuses populations rurales, en majeure partie agricoles. Les régions les plus touchées sont celles du Haut Sassandra (Daloa, Vavoua), de la Marahoué (Bouaflé, Sinfra), du Moyen Comoé (Abengourou) et du Sud Comoé (Aboisso) d'où sont issus 92% des cas dépistés entre 1976 et 1986 (DOUA, 1989 et CAMARA, 1991).

L'examen électroencéphalographique (EEG) réalisé chez des trypanosomés en phases lymphatico-sanguine et méningo-encéphalitique de la THA à *Trypanosoma brucei* (*T.b.*) *gambiense* a permis à HAMON et *al.* (1990) et CAMARA (1991) de déceler l'existence d'anomalies EEG particulières qui témoignent des troubles de la vigilance. Ces auteurs montrent, dans leurs études, l'apparition d'une inversion du cycle veille-sommeil chez ces malades comme l'ont observé BUGUET et *al.* en 1995. En outre, ils observent rarement une normalisation de l'EEG de veille à l'issue d'un délai de trois mois de chimiothérapie chez les trypanosomés.

Par ailleurs, les données de la littérature indiquent des troubles comportementaux (désorientation spatio-temporelle, confusion mentale) chez ces patients (OMS, 1986).

Toutes ces données interpellent les neurophysiologistes. C'est pourquoi, dans le cadre des activités de recherches du Laboratoire de Neurosciences de l'UFR Biosciences (Université de Cocody), nous avons entrepris de poursuivre les investigations sur cette endémie au-delà de trois mois de chimiothérapie.

Les objectifs poursuivis sont :

1) quantifier les anomalies EEG chez des sujets en phases lymphatico-sanguine et méningo-encéphalitique de la maladie, et étudier les effets des traitements pharmacologiques sur l'EEG de veille dans le but de déceler une éventuelle récupération des rythmes cérébraux longtemps après les traitements;

2) évaluer les perturbations de la mémoire spatiale et étudier l'effet des chimiothérapies sur cette fonction chez des malades atteints de la trypanosomiase humaine africaine ;

3) rechercher si, dans cette parasitose infestante du système nerveux central (SNC), une relation peut exister entre les anomalies EEG et les troubles cliniques, dans la perspective de déterminer une typologie des trypanosomés.

L'intérêt de ce travail est que :

1) l'EEG est un bon indice pour le diagnostic et la compréhension des troubles de la vigilance, c'est pourquoi nous l'avons utilisé comme outil d'investigation dans l'approche électrophysiologique (voir 1^{ère} partie des résultats expérimentaux) ;

2) l'approche comportementale (voir 2^{ème} partie des résultats expérimentaux) a été entreprise dans le but de mieux comprendre les conduites des patients et de bien suivre leur accompagnement psychologique ;

3) enfin, une classification des trypanosomés peut permettre de remédier au retard de diagnostic et d'adapter les traitements chimiothérapeutiques, c'est pour cette raison que nous avons envisagé l'approche électro-clinique (voir 3^{ème} partie des résultats expérimentaux).

**B / DONNEES GENERALES SUR LA
TRYPANOSOMIASE HUMAINE AFRICAINE**

La THA ou maladie du sommeil sévit en Afrique intertropicale (DUMAS et BOA, 1988) et constitue une préoccupation majeure pour les services de santé de 36 pays africains (in CAMARA, 1991). En effet, selon l'O.M.S. (1986), la population soumise au risque de contamination est estimée à 50 millions d'individus. La maladie est actuellement en recrudescence de manière dramatique, atteignant plus de 10% de la population dans certaines zones endémiques (KUZOE, 1989 ; OMS, 1986 ; DE RAADT, 1994).

La maladie du sommeil est transmise par un vecteur, *la glossine* ou mouche tsé-tsé. Elle évolue sous deux formes réparties dans deux zones géographiques différentes (COLLOMB et al. , 1958), (figure 1):

a) la forme à évolution lente et chronique, qui est présente en Côte d'Ivoire, est due à *Trypanosoma brucei (T.b.) gambiense*. Elle sévit surtout en Afrique Occidentale et Centrale. Les infections à *T.b. gambiense* évoluent plus lentement avec un temps de latence qui varie de quelques mois à plusieurs années (BOUET, 1908 ; BRUCE et al. , 1911 ; LAPEYSSONIE, 1960 ; VAUCEL et al. , 1963 ; GINOUX et FREZIL, 1983) ;

b) la forme à évolution rapide et grave, dont l'agent causal est *T.b. rhodesiense*, est surtout rencontrée en Afrique Orientale. Elle aboutit au décès du malade en quelques semaines ou quelques mois (KLEINE et FISHER, 1911; HEISH et al., 1958 ; WILLETTE, 1965 ; GEIGY et al. , 1975).

I) SYMPTOMES DE LA MALADIE

Ici, nous ne décrivons que les symptômes de la forme occidentale qui est présente en Côte-d'Ivoire.

Classiquement, cette forme évolue (en l'absence de traitement) en deux phases successives après la période d'incubation qui dure de quelques jours à trois semaines selon l'agent causal. Ainsi, on distingue une phase lymphatico-sanguine et une phase méningo-encéphalitique.

Cette classification en stades de la maladie est basée principalement sur une évaluation des modifications du liquide céphalo-rachidien (LCR). Cependant, bien que ces modifications témoignent d'une altération de la barrière hémato-encéphalique, elle ne révèle, en aucun cas, si le parasite a ou non pénétré dans l'encéphale.

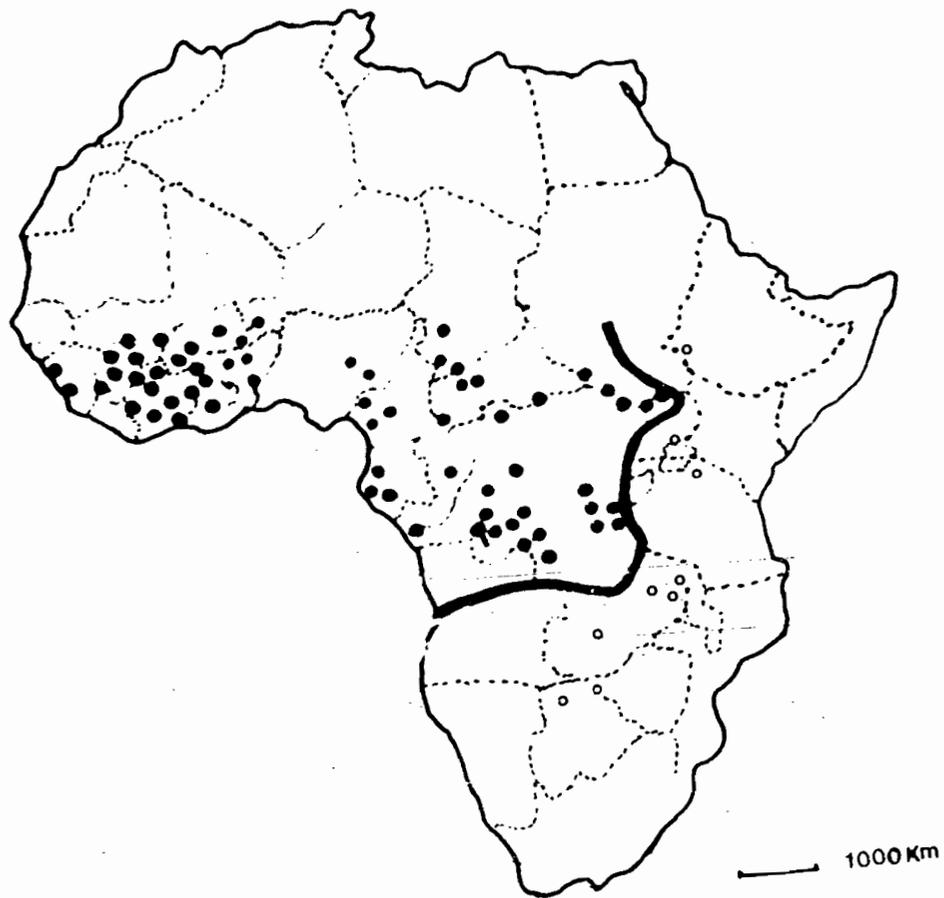


Figure 1 : Carte de la répartition de la Trypanosomiase Humaine en Afrique (POLLOCK, 1982).

- Maladie due à *T.b. gambiense*
- Maladie due à *T.b. rhodesiense*
- Limite entre les 2 formes de la maladie.
- - - - Limite des Etats.

1) Symptômes de la phase lymphatico-sanguine

La phase lymphatico-sanguine est caractérisée par l'altération de l'état général du malade. Des manifestations générales très variées apparaissent et s'aggravent au fur et à mesure que la maladie évolue. Il s'agit de céphalées, vertiges, asthénie, fièvre irrégulière, perte de poids, polyarthralgie, myalgie, etc...

L'adénopathie est fréquente et souvent localisée à la partie postérieure de la base de l'aire cervicale. Les ganglions sont fermes, mobiles, indolores, de tailles variables et facilement palpables.

Le prurit, l'éruption cutanée (papuleuse en placards), l'œdème (périphérique), l'anémie (normochrome ou hypochrome), et les troubles cardio-vasculaires (palpitations précordiales et syncopes) constituent des signes importants à ce stade de la parasitose.

Il y a également les troubles neurologiques, endocriniens, de la libido, l'impuissance sexuelle, l'aménorrhée, l'avortement, les troubles de la soif et de la faim, attribués à un dysfonctionnement du mésencéphale.

Les organes périphériques peuvent être lésés soit directement, soit par les réactions immuno-pathologiques liées à la maladie.

Enfin, aux infections intercurrentes, en particulier les infections pulmonaires fréquentes, peut s'associer une atteinte des fonctions psychiques supérieures se caractérisant par des troubles affectifs mineurs avec des troubles comportementaux discrets (nervosité, irritabilité).

La forme lymphatico-sanguine pure de la THA ainsi décrite est rare à l'admission en clinique (BOA *et al.* , 1988).

2) Symptômes de la phase méningo-encéphalitique

Cette phase, qui débute après plusieurs mois ou plusieurs années constitue l'évolution finale de la maladie. Elle est marquée par une atteinte dominante des régions méso-diencephaliques qui désorganise les systèmes anatomo-fonctionnels régulant la vigilance, le tonus, les mouvements, les relations hypothalamo-hypophysaires et les grandes fonctions instinctuelles (GALLAIS et BADIÉ, 1952 ; DUMAS et GIRARD, 1978).

Cette phase assez disparate, se manifeste par d'importants troubles de la vigilance et du sommeil comme l'ont remarqué, dès le siècle

dernier, NICOLAS en 1861 ; CORRE en 1877 ; MACKENSIE en 1890 et BRAULT en 1898.

Ces troubles de la vigilance sont d'intensité et de forme variables allant d'une diminution de l'attention à un état narcoleptique. En outre, ils s'accompagnent très souvent d'insomnie nocturne (GIORDANO et *al.* , 1977), et de troubles psychiques pouvant simuler des états psychotiques confusionnels ou maniaques (COLLOMB et *al.* , 1970). L'apathie, l'indifférence et la prostration sont les troubles les plus fréquents. À ce stade, les lésions cérébrales sont encore réversibles sous traitement spécifique (RIVE et *al.* , 1973 ; RUPPOL et BURKE, 1977).

En l'absence de thérapeutique, le malade passe progressivement en phase terminale de la maladie. Du point de vue neuropathologique, l'encéphalite qui se développe se traduit par une démyélinisation massive, aboutissant à une atrophie du SNC et à l'irréversibilité des lésions cérébrales. On assiste à une accentuation des symptômes cliniques qui prévalaient antérieurement, notamment des troubles de la conscience, et au développement d'un état démentiel caractérisé par une incohérence, une incontinence, des crises épileptiques (DUMAS et GIRARD, 1978). L'état général du patient se dégrade rapidement aboutissant au coma et évoluant vers la mort.

Le diagnostic d'un cas de trypanosomiase et la classification dans une des phases se font grâce à diverses techniques.

II) TECHNIQUES DE DEPISTAGE DE LA MALADIE

Ce sont des techniques parasitologiques et immunologiques qui sont utilisées dans le dépistage de la maladie du sommeil (PRCT, 1991-1993 ; MIEZAN, T. W. et *al.* , 1994).

L'utilisation de ces techniques a pour but de dépister et de définir les différents cas de trypanosomiasés et de prescrire le traitement à administrer.

1) Techniques parasitologiques

Ce sont :

a) l'examen du suc ganglionnaire

Il consiste à examiner, au microscope, le suc ganglionnaire prélevé dans les adénopathies cervicales pour la recherche des trypanosomes ;

b) l'examen du sang après coloration

L'examen porte sur le sang étalé, séché, coloré au GIEMSA sur lame. Pour la mise en évidence des parasites, on utilise soit le frottis sanguin, soit la goutte épaisse;

c) l'examen du sang frais

Il consiste à utiliser la concentration des trypanosomes par différentes techniques de centrifugation, c'est-à-dire: la centrifugation en tube capillaire (WOO, 1970) ou la filtration, la centrifugation sur colonnes échangeuses d'anions (LANHAM et GODFREY, 1970; LUMSDEN et *al.*, 1979);

d) l'examen du liquide céphalo-rachidien(LCR)

Cet examen porte à la fois sur la recherche du parasite et sur la technique de mesure de l'altération du LCR causée par la présence de celui-ci (décompte des cellules, dosages des protéines).

La recherche des trypanosomes dans le LCR peut être positive à l'examen direct. Mais, dans la pratique, la recherche des parasites porte sur le culot centrifugé coloré ou non du LCR.

La cellule de Nageotte est utilisée pour le décompte des cellules. Une cytorachie supérieure à 5 cellules dans le LCR signifie la présence du parasite dans 92,1% des cas (SEKETELI, 1984; BRONNER et *al.*, 1985).

Le dosage des protéines consiste à mesurer la hauteur du précipité obtenu après chauffage du tube SICARD qui contient un mélange de LCR et d'acide trichloro-acétique. Une protéinorachie supérieure à 400 mg/l révèle la présence du parasite dans 85,5% des cas (DUVALET et *al.*, 1979; DOUA et *al.*, 1987).

La mise en évidence des trypanosomes dans le LCR, une hypercytorachie et/ou une protéinorachie indique la phase méningo-encéphalitique de la maladie chez l'homme.

2) Techniques immunologiques

Ces techniques sont basées sur les principes de l'immunologie. En effet, lorsqu'un antigène (trypanosome) est injecté à un homme, celui-ci réagit en produisant des anticorps. Les sujets présentant de tels anticorps sont des suspects immunologiques.

Les techniques immunologiques utilisées dans le dépistage de la maladie du sommeil sont:

1) l'immunofluorescence indirecte (IFI)

Cette méthode mise au point par WERY et *al.* (1970) permet la recherche des anticorps anti-trypanosomes à l'aide d'un microscope à fluorescence. La méthode de l'IFI se pratique soit sur du sang sec prélevé sur du papier buvard (méthode des confettis), soit sur le sérum, soit sur le LCR.

Cette technique a été largement utilisée au Congo et en Côte d'Ivoire (DUVALET et *al.*, 1979; FREZIL, 1983);

2) le Testryp-CATT (Card Agglutination Test for Trypanosomiasis)

C'est un test immunologique d'agglutination directe sur carte (MAGNUS et *al.*, 1978).

Le test est réalisé sur une carte plastifiée jetable. On place sur un cercle de la carte une goutte de sang et une goutte d'antigène. Ensuite, on mélange cet ensemble pendant 4 minutes à l'aide d'un agitateur circulaire. Une réaction positive se traduit par la présence d'une agglutination bleue à la périphérie du mélange.

III) POINT SUR LA MALADIE DU SOMMEIL EN AFRIQUE DE L'OUEST ET EN COTE-D'IVOIRE

1) En Afrique de l'Ouest

La maladie du sommeil serait signalée pour la première fois au 14^e siècle par IBN KHALDOUN (HUTCHINSON et WATSON, 1965) dans la boucle du Niger. En 1934, on a dénombré plus de 28 000 trypanosomés en Afrique Occidentale Française (AOF).

Combattue efficacement, le nombre de trypanosomés décroît de 20 000 à 5 000 malades entre 1941 et 1957 (LEGAIT, 1974; LAVEISSIÈRE et HERVOUËT, 1991).

De nos jours, les données sur la maladie du sommeil en Afrique de l'Ouest sont fragmentaires. Ceci est dû au fait que les archives ne sont plus centralisées et traitées régulièrement par le Centre Muraz de Bobo-Dioulasso au Burkina Faso (DAGNOGO, 1994).

2) En Côte d'Ivoire

Les premiers malades ont été dépistés en Côte d'Ivoire en 1904

dans le cercle Baoulé et la région de Kong (DOMERGUE-CLOAREC, 1984). C'est en 1906 que l'existence de la maladie a été confirmée en Côte d'Ivoire (MATHIS, 1946).

Aucune zone géographique du pays ne semble avoir totalement échappé à cette terrible maladie. Cependant, les investigations menées sous l'égide du Service Général Autonome de la Maladie du Sommeil (S.G.A.M.S.) ont mis en évidence le poids de la zone forestière ivoirienne dans la distribution de la maladie (HERVOUËT *et al.* 1998). En effet, 7720 malades ont été dépistés en 1934 en Côte-d'Ivoire, principalement, dans les régions de Danané, Man et de Daloa (JAMOT, 1935).

Par ailleurs, bien que la maladie semble vaincue à l'aube des indépendances grâce aux efforts des services de santé, des cas assez nombreux sont signalés et se concentrent essentiellement dans les départements d'Abengourou, d'Aboisso et d'Adzopé. Il en est de même de l'ancienne boucle du cacao (Dimbokro, Bongouanou), (in HERVOUËT *et al.* 1998).

A partir de 1975, la plus grande partie des malades soignés se concentre dans le Centre - Ouest du pays entre Daloa et Bouaflé.

Les secteurs de santé rurale (SSR) ont dépisté et recensé 3610 nouveaux cas de *THA à T. b. Gambiense* entre 1976 et 1986, dont respectivement 2041 (56,54%), 941 (26,07%), 187 (5,18%) et 135 (3,74%), pour les SSR de Daloa, Bouaflé, Abengourou et Aboisso (DOUA, 1989), voir tableau I.

De 1987 à 1997, le nombre de malades dépistés et soignés au projet de recherches cliniques sur la trypanosomiase (PRCT) est de 1570 avec l'apparition des nouveaux foyers endémiques dans les départements de Sinfra et de Vavoua (Tableau II).

De l'analyse du tableau I, il se dégage deux grands foyers où sévit cette parasitose. Les départements de Daloa et de Bouaflé (au Centre-Ouest du pays), avec 83% des cas recensés, représentent le principal foyer endémique. Les départements d'Aboisso (au Sud-Est) et d'Abengourou (au Centre-est), avec 9% des cas, constituent le second

Tableau I : Nouveaux cas de trypanosomiase dépistés en Côte-d'Ivoire entre 1976 et 1986 (d'après DOUA, 1989).

Départements	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	totaux	%
ABENGOUROU	16	21	17	13	25	25	14	16	11	15	14	187	5,18
ABIDJAN	12	16	7	14	4	2	1	2	0	4	0	62	1,72
ABOISSO	0	0	0	0	18	10	18	12	19	27	31	135	3,74
ADZOPE	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	5	0,13
BONDOUKOU	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0,08
BOUAFLE	163	135	122	82	92	67	53	67	58	50	52	941	26,08
BOUAKE	5	8	5	0	5	8	4	0	2	2	2	41	1,13
BOUNA	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2	0,06
BOUNDIALI	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0,06
DABAKALA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DALOA	58	298	219	300	206	278	136	170	143	135	98	2 041	56,54
DANANE	0	1	0	0	1	0	6	3	0	2	0	13	0,36
DIMBOKRO	4	5	3	0	1	6	0	1	0	0	0	20	0,55
DIVO	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	3	0,08
FERKE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GAGNOA	2	4	9	9	7	2	13	8	5	3	1	63	1,74
KORHOGO	0	0	1	0	2	1	2	1	0	0	1	8	0,22
LAKOTA	-	-	-	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0,03
MAN	3	0	5	0	1	0	0	2	2	2	0	15	0,42
ODIENNE	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0,06
SAN-PEDRO	2	0	0	0	3	5	0	1	0	0	0	11	0,30
SASSANDRA	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0,06
SEQUELA	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0,06
TIASSALE	2	4	0	0	4	0	5	1	0	1	1	18	0,50
TOUBA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
YAMOOUSSOU-KRO	0	0	0	8	5	6	1	3	5	0	5	33	0,91
Totaux	269	496	391	427	378	410	253	289	246	243	208	3 610	100

Tableau II : Nouveaux cas de trypanosomiase dépistés et soignés au PRCT de Daloa entre 1987 et 1997.

Départements	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	Totaux	%
BOUAFLE	02	03	04	02	12	07	01	02	05	04	20	62	3,95
DALOA	60	86	62	130	98	74	42	23	22	17	13	627	39,94
SINFRA	00	00	04	02	36	35	96	103	180	132	56	644	41,02
VAVOUA	34	16	10	05	06	03	06	05	02	05	06	98	6,24
AUTRES	12	05	17	14	11	11	13	15	15	17	09	139	8,85
Totaux	108	110	97	153	163	130	158	148	224	175	104	1 570	100

foyer de cette endémie (CAMARA, 1991).

Les données du tableau II, montrent non seulement la persistance de la maladie dans les départements de Daloa et de Bouafle (43,89%), mais également l'apparition des nouveaux foyers endémiques de Sinfra (41,02%) et de Vavoua (6,24%). Le nouveau foyer endémique de Sinfra est le seul en Côte d'Ivoire, qui soit réellement sous surveillance active de nos jours. Cela montre, d'une part, l'ampleur de la tâche à accomplir, d'autre part, que le problème posé par cette maladie est encore d'actualité (Figure 2) d'où l'intérêt de son étude.

IV/ POINT SUR LA CHIMIOETHERAPIE DE LA MALADIE DU SOMMEIL A *TRYPANOSOMA BRUCEI GAMBIESE*

Depuis le début du vingtième siècle, les traitements de la maladie du sommeil font appel aux dérivés arsenicaux dont beaucoup sont sans réelle efficacité ou sont mal tolérés (HAMON et CAMARA, 1991). Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de thérapeutique efficace à cent pour cent sur cette réticulo-endothéliose parasitaire dont le traitement atoxique reste à découvrir (DUMAS et *al.*, 1985).

Les dérivés arsenicaux pentavalents, telle que la pentamidine (lomidine), ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique et n'ont d'effet que pendant les phases initiale cutanée et lymphosanguine de l'infection (DUMAS et GIRARD, 1978 ; DOUA et *al.*, 1996).

Les dérivés trivalents de sels d'arsenic, couramment utilisés pour traiter les patients en phase méningo-encéphalitique (phase d'état) de la maladie, ne sont pas totalement efficaces (COLLOMB et *al.*, 1964 ; DUMAS et *al.*, 1985). Le Mélarsoprol ou Mel B Arsobal paraît le plus actif. Mais il peut avoir des effets très toxiques sur le SNC et il est à l'origine d'encéphalopathies aiguës chez 10% des patients traités (HURST, 1959 ; GRAHAM et *al.*, 1979 ; HALLER et *al.*, 1987). Ce composé d'oxyde de mélarsène arsenical a une action trypanocide. Il traverse aisément la barrière hémato-encéphalique, ce qui lui confère une certaine efficacité à tous les stades de la maladie. Cependant, quelques cas de résistance et de rechute sont régulièrement rapportés depuis plus de quinze ans (RIVE et *al.*, 1973 ; OGADA, 1974 ; FORD et KATONDO, 1977 ; SINA et *al.*, 1977 ; DOUA et *al.*, 1987).

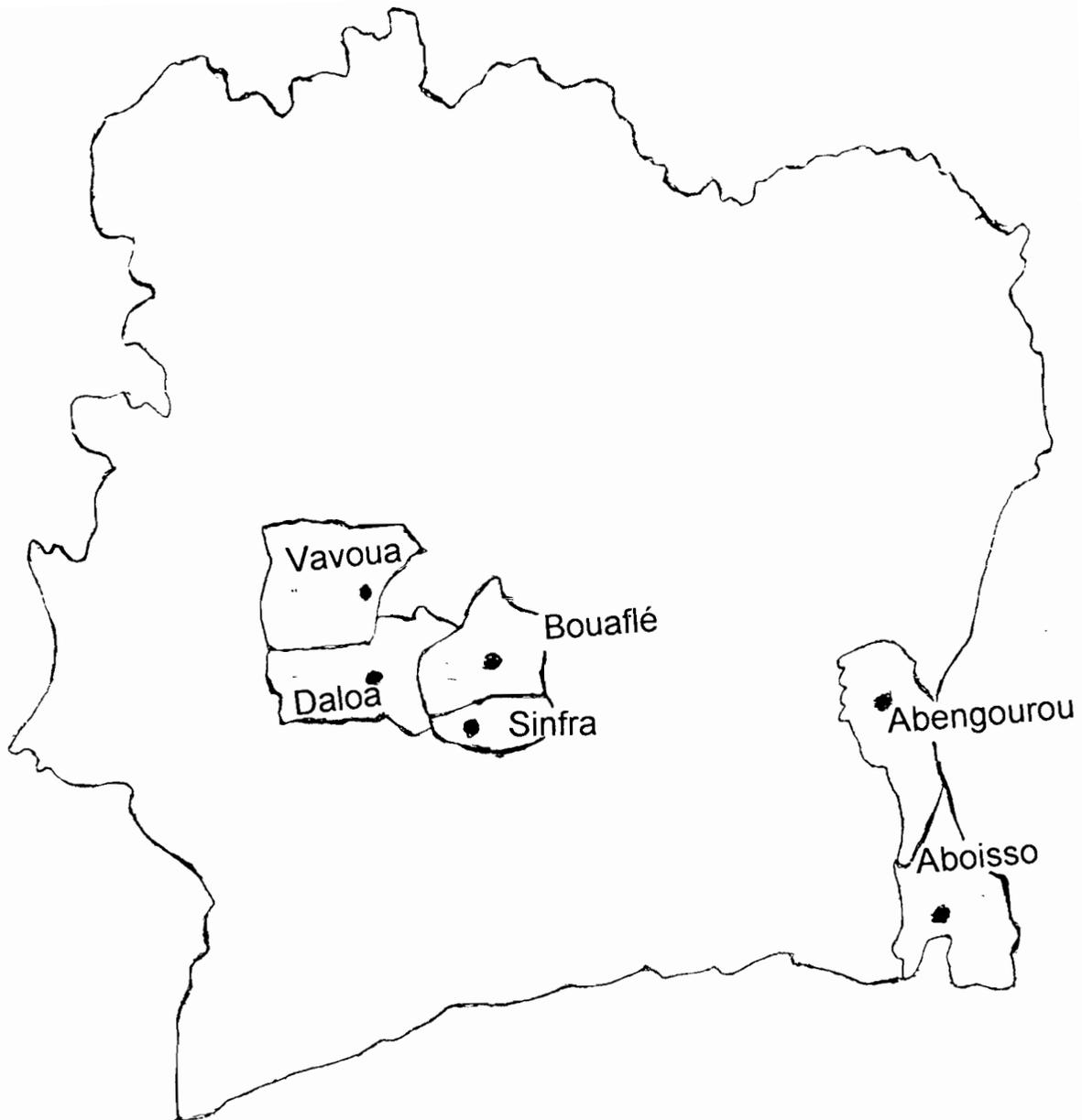


Figure 2 : Distribution des foyers de la THA à *T.b. gambiense* en Côte-d'Ivoire de 1976 à 1997 (in CAMARA, 1991, adaptée par ADOU).

On remarque que les secteurs les plus touchés par l'endémie sont ceux de Bouaflé, Daloa, Sinfra et Vavoua (au Centre-Ouest du pays), Abengourou (Centre-Est) et d'Aboisso (Sud-Est).

La persistance de la maladie du sommeil en Afrique subsaharienne (FORD et KATONDO, 1977 ; KATONDO, 1984 ; CAMARA, 1991 ; PRCT, 1991-1993), les vingt mille cas annuellement dépistés (OMS, 1986) et la résistance de nombreux patients au Mélarsozol, ont suscité depuis le début des années 1980, la mise en œuvre d'une nouvelle molécule. Il s'agit de la D, L alphadifluorométhylornithine (DFMO) qui a été, d'abord, utilisée avec succès sur des modèles animaux infectés par les deux formes de trypanosomes (*T.b. rhodesiense* et *T. b. gambiense*) (BACCHI et al. , 1980 ; SJOERDSMA et SCHECHTER, 1984). Ensuite, cette nouvelle molécule utilisée depuis peu pour traiter des sujets trypanosomés, a donné de bons résultats (VAN NIEUWENHOVE et al. , 1985 ; DOUA et al. , 1987 ; HAMON et al. , 1990 ; CAMARA, 1991). Le DFMO est un inhibiteur de l'ornithine décarboxylase (un enzyme clé dans la biosynthèse des polyamines). Son action provoque une chute des concentrations intracellulaires de la putrescine et de la spermidine trypanosomiales (METCALF et al., 1978). Il inhibe la biosynthèse des acides nucléiques et la cytokinèse. Il altère la morphologie des trypanosomes (BACCHI et al. , 1983). C'est une thérapie généralement bien tolérée, avec des effets secondaires réversibles, soit spontanément, soit par adaptation des doses administrées (DOUA, 1987).

Le PRCT de Daloa, où nous avons réalisé nos investigations, utilise la pentamidine pour traiter les malades en phase lymphatico-sanguine et le Mélarsozol ou le DFMO pour soigner les patients en phase méningo-encéphalitique.

C / MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE

Nos recherches sur la trypanosomiase humaine africaine à *T.b gambiense* portent, respectivement, sur :

- l'étude des activités électroencéphalographiques (EEG) de la veille avant et après un traitement chimiothérapique (approche électrophysiologique) ;

- l'évaluation des perturbations de la mémoire spatiale et de l'effet des chimiothérapies sur cette fonction chez des trypanosomés (approche comportementale) ;

- la mise en évidence des relations électro-cliniques par l'analyse factorielle des correspondances (approche électro-clinique).

Dans ce chapitre de méthodologie générale, nous parlerons, essentiellement, des techniques ou méthodes mises en œuvre pour réaliser nos recherches. Dans les résultats expérimentaux, les matériels et méthodes spécifiques à chaque approche seront décrits plus en détails.

I) TECHNIQUES D'ETUDE DES ACTIVITES ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES (EEG) DE LA VEILLE

L'enregistrement des différences de potentiel au niveau du cuir chevelu nécessite des électrodes placées sur le sujet et reliées à la boîte d'entrées d'un enregistreur polygraphique. Cet appareil permet, non seulement, d'amplifier les activités cérébrales, (généralement de faible amplitude), mais également de les inscrire sur une feuille de papier qui défile à une vitesse de 15 mm/s.

1) Emplacements des électrodes

Après dégraissage à l'alcool, l'emplacement des électrodes sur le scalp est décapé à l'aide d'une pâte abrasive conductrice (pâte électrolytique). Des électrodes cupules, préalablement enduites de pâte électrolytique, sont fixées au moyen d'un carré de gaze imbibé de collodion sur chacun des hémisphères cérébraux (figure 3). Ces électrodes sont groupées par paires selon des montages longitudinaux et bilatéraux. Les méthodes d'enregistrement sont détaillées dans les résultats expérimentaux (voir approche électrophysiologique).

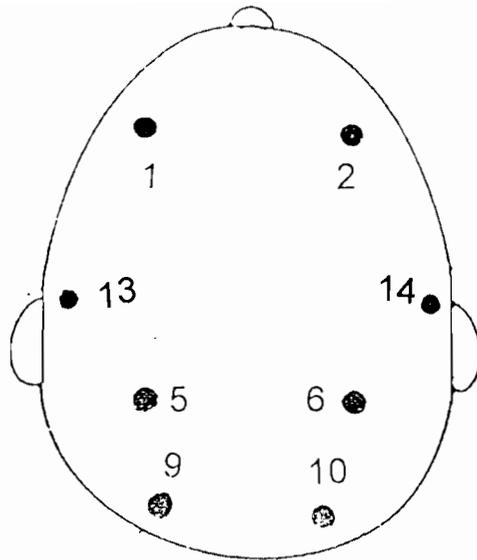


Figure 3 : Emplacements standards utilisés pour l'enregistrement des activités électroencéphalographiques spontanées (EEG).

Pour l'enregistrement des activités EEG, on a recours à des montages bipolaires, bilatéraux et longitudinaux, à partir d'emplacements standard définis dans le système 10/20 de JASPER (1958). Les électrodes sont placées en F4 (2), C4 (14), P4 (6) et O2 (10) sur l'hémisphère droit, et en F3 (1), C3 (13), P3(5) et O1(9) sur l'hémisphère gauche (in CAMARA, 1991).

Les électrodes assurent le contact avec le cuir chevelu et la transmission de la tension électrique vers les amplificateurs de l'enregistreur graphique. Le câble qui relie l'électrode à la boîte d'entrée de l'enregistreur est directement soudé sur la cupule. Cette méthode présente l'avantage d'éviter tout déplacement des électrodes en cas de mouvement de la tête du sujet.

2) Amplification et visualisation de l'EEG

2.1) Amplification

L'enregistreur polygraphique permet d'amplifier les tensions dont les plus faibles sont de l'ordre de 5 à 10 μV .

L'enregistreur utilisé est un polygraphe de type ALVAR REEGA MINIHUIT, TR à 8 chaînes d'amplification à amplificateurs différentiels permettant d'enregistrer simultanément 8 dérivations bipolaires (figure 4). Pour nos expériences, seules 4 dérivations ont pu être utilisées, l'appareil ne comportant que 4 chaînes d'amplification fonctionnelles.

L'enregistrement en mode différentiel nécessite la mise en place de trois électrodes sur le sujet : deux électrodes réceptrices (montage bipolaire) reliées aux amplificateurs de chaque chaîne d'amplification et une électrode de masse fixée sur le front du sujet est reliée à l'entrée terre de l'enregistreur.

Chaque chaîne d'amplification est équipée d'un dispositif de commandes de gain, de constante de temps et de filtre qui permettent, respectivement, de régler l'amplification du signal, de limiter la bande passante de l'enregistreur et d'exclure, en grande partie, les parasites.

La constante de temps ou filtre "passe-haut", exprimée en seconde, limite la bande passante vers les hautes fréquences ; elle est utilisée pour supprimer de l'amplification, les basses fréquences de l'EEG. Le filtre ou filtre "passe-bas", exprimé en hertz, limite la bande passante vers les basses fréquences. Il supprime, de l'amplification, les hautes fréquences de l'EEG.

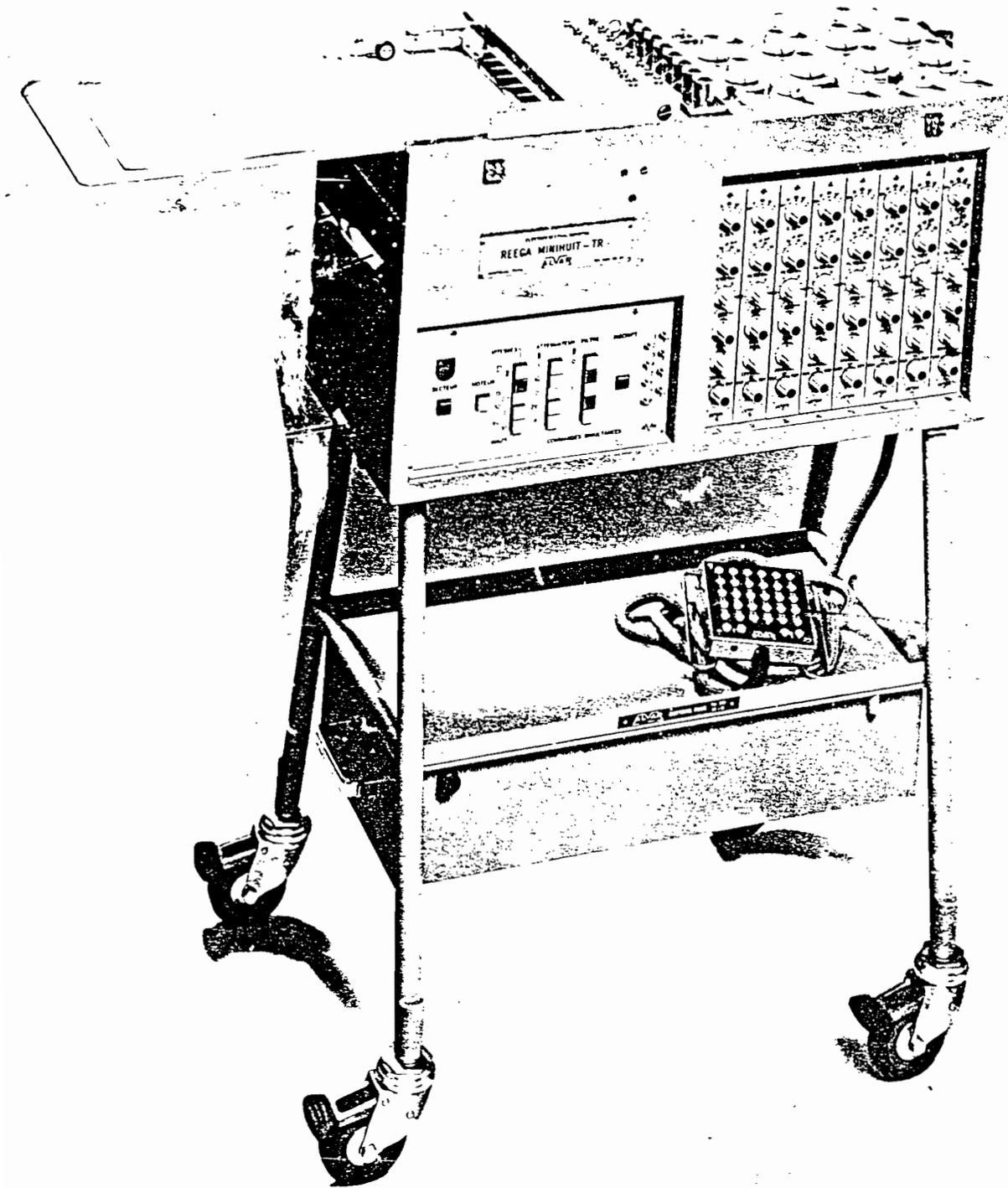


Figure 4 : Enregistreur polygraphique ALVAR REEGA MINIHUIT TR
utilisé pour les enregistrements EEG.

Tous les enregistrements de l'électrogenèse spontanée de la veille que nous avons réalisés ont été effectués avec une constante de temps de 0,3 s et un filtre de 75 Hz.

2.2) Visualisation

Le signal bioélectrique, convenablement amplifié et filtré, est ensuite transformé en un déplacement mécanique, en application des lois électromagnétiques.

Chaque chaîne d'amplification de l'enregistreur est reliée à une plume à jet d'encre située au centre d'un électro-aimant, qui est plus ou moins déviée en fonction des tensions appliquées à ses bornes. Ces déviations s'inscrivent sur une feuille de papier animée d'un mouvement rectiligne, réglable, permettant ainsi une analyse de l'évolution de l'EEG en fonction du temps.

Le gain des chaînes d'amplification de l'enregistreur n'est pas étalonné. Il est donc procédé, en fin d'enregistrement, à un étalonnage qui consiste à appliquer une tension connue et réglable à l'entrée de l'enregistreur. Cette tension subit le même traitement que le signal EEG (amplification et filtration) et elle provoque une déviation de la plume d'une amplitude proportionnelle au voltage du signal étalon.

3) Analyse des données

L'EEG est d'abord enregistré en état d'éveil relaxé (yeux fermés), puis en état d'éveil attentif (yeux ouverts). A la fin des enregistrements, les tracés obtenus sont analysés visuellement, ce qui permet de déterminer des profils EEG sur la base de la fréquence, de l'amplitude et de la morphologie de chaque rythme EEG décelé.

II) METHODE D'EVALUATION DES PERTURBATIONS DE LA MEMOIRE SPATIALE

Il s'agit d'étudier la désignation et l'évocation d'images au cours d'épreuves d'apprentissage d'une disposition spatiale (FOUILLOT et *al.*, 1993). Le sujet doit apprendre la disposition de neuf images d'objets

familiers sur les neuf cases égales d'un cadre carré placé devant lui (figures 5 et 6). Le délai entre la présentation des images et la rétention est fixé à trois minutes au cours desquelles le sujet est soumis à une tâche interférente simple à effectuer (calcul mental ou conversation).

Pour chaque type de rétention, le critère d'apprentissage de la disposition spatiale est fixé à trois essais successifs sans erreurs. En cas d'échec, l'épreuve est arrêtée après dix essais.

Au cours de l'épreuve de présentation qui précède chaque désignation ou chaque évocation, la disposition spatiale des images ne doit pas varier (chaque image occupe toujours la même place sur le cadre). Par contre, l'ordre de présentation des images ne répond pas à une organisation spatiale évidente et doit varier d'un essai à l'autre.

1) Présentation des images

La disposition de chaque image est montrée successivement pendant cinq secondes au sujet qui reçoit pour consigne de "bien retenir la place de l'image dans le cadre". Au cours des épreuves de présentation qui précède les désignations ou les évocations, le sujet ne doit pas voir la disposition d'ensemble des neuf images sur les neuf cases du cadre, ce qui implique que chaque image soit retirée avant la présentation de la suivante.

Nous réalisons les manipulations en commençant par les épreuves de désignation, puis une fois l'apprentissage obtenu ou après le dixième essai, (en cas d'échec), nous enchaînons par les épreuves d'évocation. Les méthodes portant sur les épreuves de désignation et d'évocation sont détaillées dans les résultats expérimentaux (voir approche comportementale).

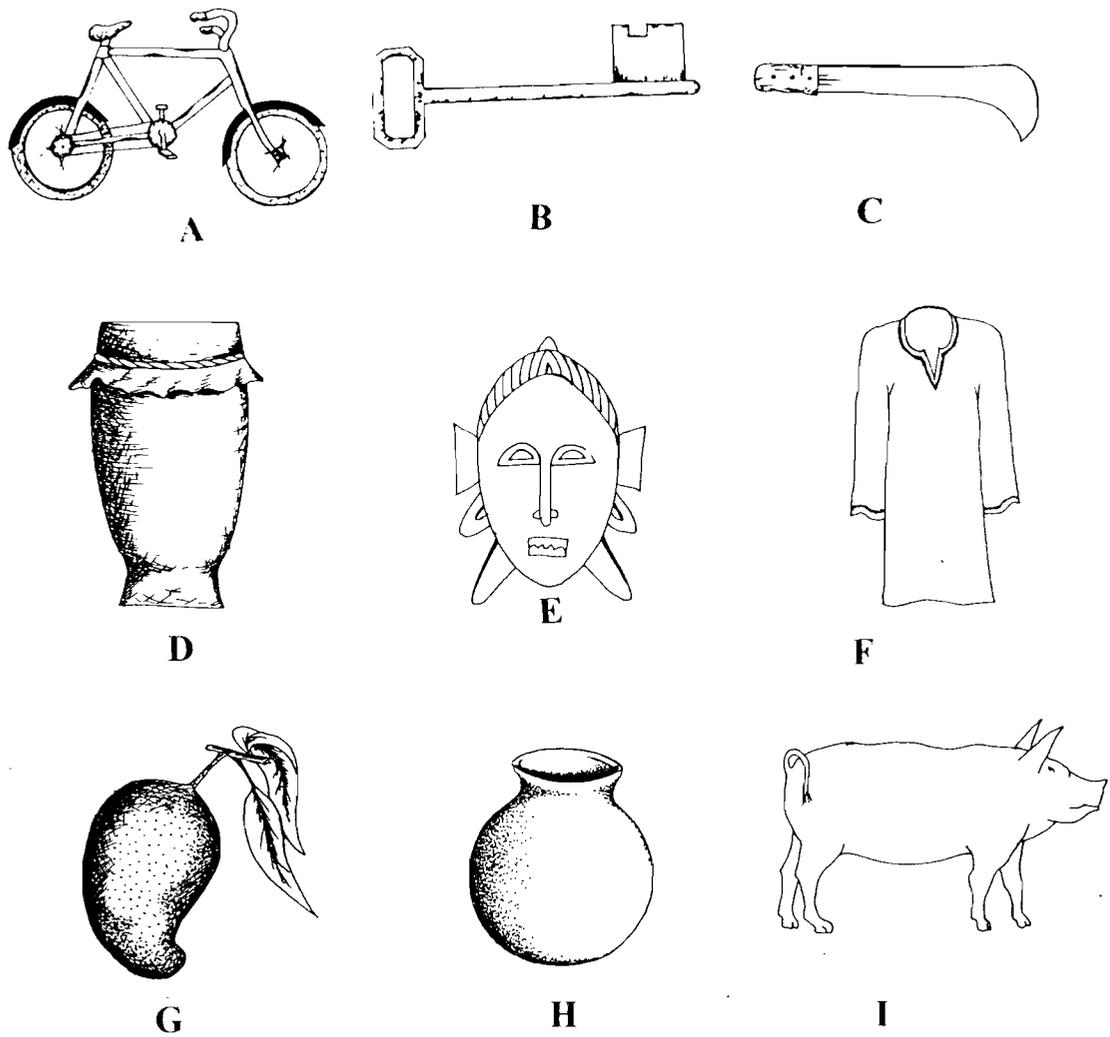


Figure 5 : Images des objets familiers utilisés pour le test de la mémoire spatiale.

- | | | |
|--------------|-------------|------------|
| A : Vélo | D : Tam-tam | G : Mangue |
| B : Clé | E : Masque | H : Canari |
| C : Machette | F : Boubou | I : Porc |

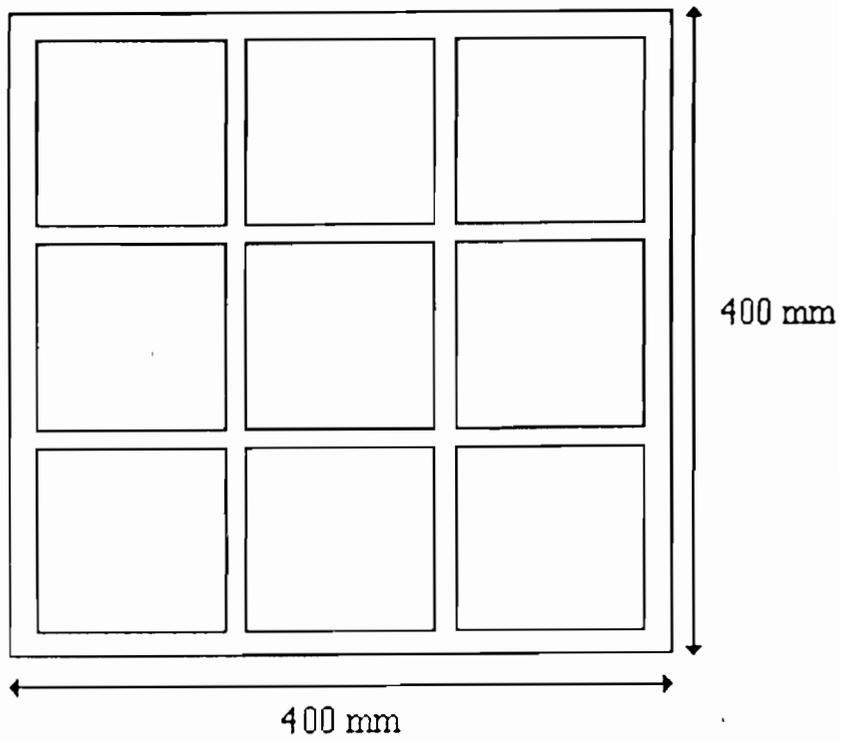


Figure 6 : Cadre de forme carrée où sont disposées les 9 images d'objets familiers

2) Présentation et analyse des résultats

2.1) Présentation des résultats

Pour chacune des rétentions (désignation et évocation) étudiées, l'échantillon est une série d'essais pouvant atteindre le nombre maximal de dix lorsque l'apprentissage est tardif ou n'a pas été établi. Le caractère étudié est le nombre d'erreurs par essai. L'apprentissage de la disposition spatiale portant sur neuf images d'objets usuels, le nombre maximal d'erreurs pourra être de neuf.

Les résultats bruts sont présentés dans des tableaux à simples entrées et à trois colonnes réservées, respectivement :

- la première à l'inscription du numéro des essais
- la deuxième à celle du nombre d'erreurs
- la troisième à la notation du pourcentage d'erreurs.

La détermination du pourcentage d'erreurs se fait de la manière suivante :

$$\frac{\text{Nombre d'erreurs pour l'essai considéré}}{\text{Nombre maximum d'erreurs}} \times 100$$

soit

$$\frac{\text{Nombre d'erreurs pour l'essai considéré} \times 100}{9}$$

Pour être interprétables, les données chiffrées des tableaux des résultats doivent être exprimées sous forme de graphiques.

2.2) Analyse des résultats

Nous procédons à l'analyse des différentes courbes d'apprentissage obtenues pour chacune des rétentions (désignation et évocation). Le test F d'analyse de variance est utilisé pour comparer statistiquement les résultats. Ce test permet de montrer si les résultats expérimentaux obtenus sont significatifs ou non.

III) METHODE DE MISE EN EVIDENCE DES RELATIONS ELECTRO-CLINIQUES

Pour la mise en évidence des relations électro-cliniques, nous avons recours à la méthode statistique d'analyse factorielle des correspondances (AFC) qui utilise la distance du khi-deux (BENZECRI et BENZECRI, 1980). Elle permet, sur la base des liaisons entre différents critères cliniques et paracliniques, de dresser des catégories nosologiques au sein de la population de patients étudiée (HAMON et *al.* , 1994). Les données analysées sont représentées sur un diagramme sous forme de nuages de points (ROUANET et LEROUX, 1993). Les points sont rapportés sur deux axes dont l'un (axe 1) est horizontal et l'autre (axe 2) est vertical. L'analyse factorielle des correspondances permet, ainsi, de calculer les distances entre ces points. La proximité entre deux variables (ou individus) est considérée comme le signe d'un lien étroit et l'éloignement entre deux variables indique une opposition.

La procédure de l'AFC est détaillée dans les résultats expérimentaux (voir approche électro-clinique).

D/ RESULTATS

EXPERIMENTAUX

APPROCHE ELECTROPHYSIOLOGIQUE

ETUDE DES ACTIVITES ELECTROENCEPHALOGRAPHIQUES DE LA VEILLE CHEZ DES TRYPANOSOMES.

Le système nerveux central (SNC), le cerveau en particulier, constituait dès l'antiquité un sujet d'un grand intérêt. Cependant, cet organe supérieur n'a fait l'objet de travaux expérimentaux qu'au cours de ce dernier siècle, en raison des tabous socio-religieux et du mystère entourant la psyché en général, et l'onirisme en particulier (GANDOLFO, 1980). L'engouement pour la compréhension des mécanismes qui sous-tendent le fonctionnement du système nerveux central s'est accru de nos jours, eu égard au développement de la science et de la technologie.

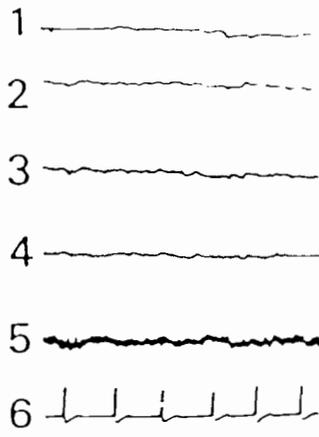
Parmi les nombreux problèmes soulevés par l'approche expérimentale du SNC, le comportement veille-sommeil revêt un intérêt particulier compte tenu de son importance quantitative et fonctionnelle dans la vie d'un individu (in GLIN, 1985).

De nombreux travaux menés ces dernières années, aussi bien chez les petits mammifères que chez les Primates, tentent d'élucider les mécanismes centraux et les finalités objectives de cet important biorythme. La conjonction de plusieurs techniques neurophysiologiques (électrophysiologiques, neurochimiques) et histochimiques a permis de déterminer des critères distinctifs de chaque état de veille-sommeil. Certaines de ces recherches se sont intéressées aux perturbations de ce comportement veille-sommeil, en particulier les recherches sur la trypanosomiase humaine africaine ou maladie du sommeil (GALLAIS et BADIER, 1952 ; DUMAS et GIRARD, 1978).

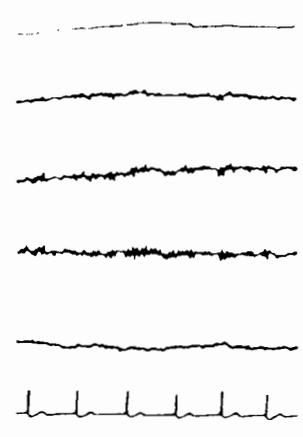
Depuis les travaux de BERGER en 1924, les premières descriptions des modifications qui affectent les activités électroencéphalographiques spontanées (EEG) ont été faites par LOMIS et *al.* ; en 1938. Actuellement, il est possible d'utiliser une classification bien maîtrisée de la différenciation des rythmes cérébraux au cours de la veille et du sommeil (figure 7).

EVEIL

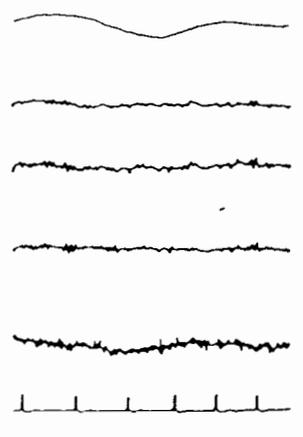
SOMMEIL



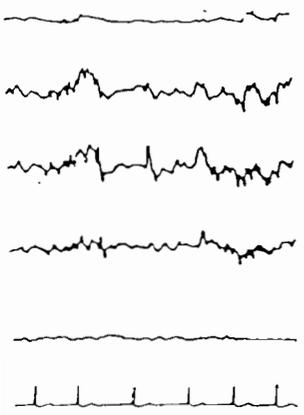
Y.O.



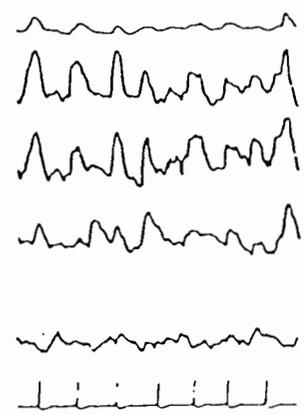
Y.F.



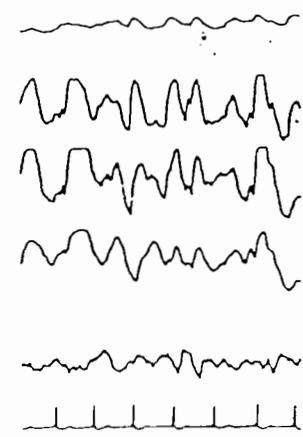
I



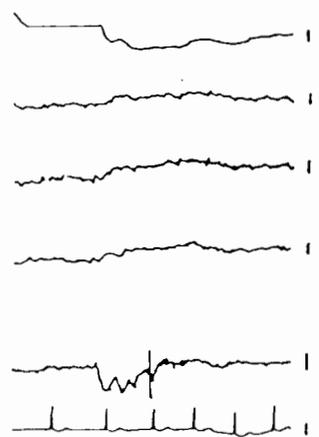
II



III



IV



V

Figure 7 : Variations de l'électroencéphalogramme au cours de la veille et du sommeil (d'après HAMON, 1981).

Pendant la veille attentive (yo : yeux ouverts) on observe une activité de fond rapide, désynchronisée et de bas voltage (rythme bêta) ; tandis que l'éveil relaxé (yf : yeux fermés) se caractérise par la présence de bouffées d'ondes synchronisées de grande amplitude (rythme alpha). Au cours de l'endormissement (stade I) on assiste à un aplatissement des tracés et de lents balancements des globes oculaires ; puis à un ralentissement des rythmes EEG (stade II) et à l'apparition d'ondes thêta (3,5 à 7,5 Hz), de fuseaux sigma (12 à 14 Hz) et de complexes K. La survenue d'ondes delta (0,5 à 2,5 Hz) marque l'entrée en sommeil lent (stade III) et leur généralisation à l'ensemble du tracé, le passage en sommeil lent profond (stade IV). Enfin, l'apparition d'un rythme de fond microvolté et désynchronisé, semblable à celui observé au stade I, mais accompagné de clonies, de mouvements oculaires rapides, d'une irrégularité du rythme cardiaque et d'un très bas niveau du tonus musculaire, marque le passage en sommeil paradoxal.

1/ mouvements oculaires, 2-3-4/EEG
5/ électromyogramme, 6/ électrocardiogramme.

Etalonnage : 1 sec. Voies : 1-2-3-4/ 50 μ V ; 5/12 μ V ; 6/250 μ V.

Les modifications de l'EEG chez des malades trypanosomés confirment les données cliniques et anatomo-pathologiques. Les perturbations électroencéphalographiques sont précoces et permettent d'affirmer que l'encéphalite de la trypanosomiase succède de peu à l'apparition des trypanosomes dans le sang (GALLAIS *et al.* , 1951). L'évolution électrique peut être scindée en plusieurs phases correspondant, très certainement, à des stades lésionnels différents.

Avant la phase d'atteinte encéphalitique, on ne décèle pas d'anomalies EEG particulières, si ce n'est qu'une simple dysrythmie thêta et des variations mineures de la fréquence des rythmes physiologiques normaux de la veille (l'alpha et le bêta).

Pendant la phase d'atteinte encéphalitique, apparaissent des bouffées bilatérales synchrones et symétriques d'ondes delta plus ou moins fusiformes, prédominant sur les régions frontales du scalp et survenant de manière intermittente. Accessoirement, apparaissent aussi des ondes thêta plus ou moins organisées en bouffées.

Au stade avancé d'encéphalite, le rythme alpha disparaît et les bouffées d'ondes delta s'organisent de façon pseudopériodique. On peut aussi observer une activité paroxystique, généralement, pendant les crises focales qui surviennent fréquemment durant cette phase terminale de la maladie du sommeil.

Chez ces patients (en phase méningo-encéphalitique de la maladie), le sommeil nocturne est gravement perturbé et l'alternance des différentes phases du sommeil est toujours anormale. Selon BERT *et al.* (1965), les stades I, II, et III du sommeil lent sont indistincts. On n'observe plus de pointes vertex, de fuseaux sigma et de complexes K. Le sommeil lent profond est altéré.

Ces données militent en faveur d'une désorganisation du cycle veille-sommeil chez les trypanosomés en phase d'atteinte encéphalitique (SCHWARTZ et ESCANDE, 1970 ; BUGUET *et al.* , 1995).

Si des progrès considérables, en particulier sur les aspects cliniques, ont été réalisés dans le diagnostic de cette maladie, il faut noter que depuis 1970, l'étude de l'EEG chez les trypanosomés n'a plus fait l'objet de travaux. Ce n'est qu'en 1991 que CAMARA a quantifié les anomalies de l'électrogenèse cérébrale spontanée de l'état d'éveil et a étudié les effets de deux thérapies sur la normalisation de l'EEG. Pour toutes ces raisons, nous nous sommes proposés de poursuivre ces

recherches, à moyen et long termes, en vue de comparer nos résultats aux données de la littérature.

I) ETUDE DES VARIATIONS PATHOLOGIQUES DE L'EEG DE LA VEILLE CHEZ DES PATIENTS EN PHASES LYMPHATICO-SANGUINE ET MENINGO-ENCEPHALITIQUE DE LA MALADIE DU SOMMEIL.

1) Introduction

Il existe très peu d'études sur les anomalies EEG de la veille chez les trypanosomés (GALLAIS et *al.* 1951 ; GALLAIS et BADIER, 1952 ; GALLAIS et *al.* 1953 ; RADERMECKER, 1955 et 1956 ; CAMARA, 1991). Cette première approche de la trypanosomiase humaine africaine consiste à évaluer les modifications qui affectent l'EEG de la veille chez des patients aux différents stades de la maladie. Il s'agit, de déterminer l'existence d'anomalies EEG spécifiques à cette endémie, ainsi que leurs fréquences relatives, leur signification clinique et leur valeur diagnostique.

2) Sujets et méthodes

2.1) Sujets

L'EEG a été enregistré chez 149 patients des deux sexes, âgés de 4 à 72 ans (âge moyen 28 ans), dont 48 patients en phase lymphatico-sanguine et 101 en phase méningo-encéphalitique.

Parmi les 48 patients en phase précoce (lymphatico-sanguine), il y a 23 hommes et 25 femmes.

Sur les 101 malades en phase d'état (méningo-encéphalitique) de la maladie, on compte 47 hommes et 54 femmes. Cinq de ces malades (2 hommes et 3 femmes) sont décédés pendant le traitement.

2.2) Méthodes

L'électroencéphalogramme (EEG) de veille est enregistré au moyen de 6 électrodes actives et d'une électrode de terre connectées à la boîte d'entrées de l'enregistreur polygraphique selon des montages bipolaires, bilatéraux et longitudinaux (figure 8).

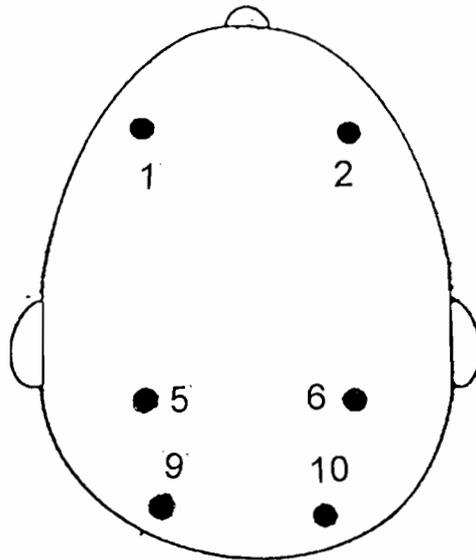


Figure 8 : Emplacements utilisés pour l'enregistrement des activités EEG.

Pour l'enregistrement des activités EEG, nous avons utilisé des montages bipolaires, bilatéraux et longitudinaux. Les électrodes sont placées en F4 (2), P4 (6) et O2 (10) sur l'hémisphère droit, et en F3 (1), P3(5) et O1(9) sur l'hémisphère gauche.

Les 6 électrodes cupules sont placées de part et d'autre de la ligne médiane du scalp. Elles sont groupées par paires selon les derivations suivantes :

- F3 (1) - P3 (5) et P3 (5) - O1 (9) à gauche et ;
- F4 (2) - P4 (6) et P4 (6) - O2 (10) à droite.

L'électrode de terre est fixée sur le front du sujet. Ce dernier est confortablement installé dans une chaise longue à dossier inclinable.

L'enregistrement de l'EEG est effectué lorsque le sujet est en état d'éveil relaxé (les yeux fermés), puis lorsqu'il est en état d'éveil attentif (yeux ouverts). Chaque séquence d'enregistrement dure 15 minutes. Des profils EEG sont déterminés par rapport aux grapho-éléments suivants :

- activités de fond de bas voltage,
- rythmes rapides synchronisés,
- ondes ou rythmes thêta,
- ondes delta généralisées à l'ensemble du scalp,
- ondes delta survenant en bouffées sur un fond de bas voltage,
- fuseaux sigma.

3) Résultats

3.1) Patients en phase lymphatico-sanguine

Chez les 48 patients en phase lymphatico-sanguine de la maladie du sommeil, l'EEG de veille ne présente pas d'anomalies remarquables. Les tracés EEG de tous les patients présentent un rythme bêta dont la fréquence est de 14 Hz pendant la veille attentive et un rythme alpha de 8 à 12 Hz pendant la veille relaxée (figure 9).

3.2) Patients en phase méningo-encéphalitique

3.2.1) Activités de l'EEG de la veille

Le tableau III résume la fréquence et les pourcentages des différentes anomalies EEG quantifiées sur les tracés de la veille des 101 malades en phase méningo-encéphalitique. Ces anomalies sont diverses et répétitives. Ainsi :

- a) une activité microvoltée, régulière ou irrégulière alternant des ondes plus amples, est décelée sur quinze tracés ;
- b) des ondes alpha survenant en bouffées de 8 à 12 Hz sont observées sur quarante-sept des enregistrements. L'amplitude de ces ondes alpha atteint, par moments, 50 μ V ;

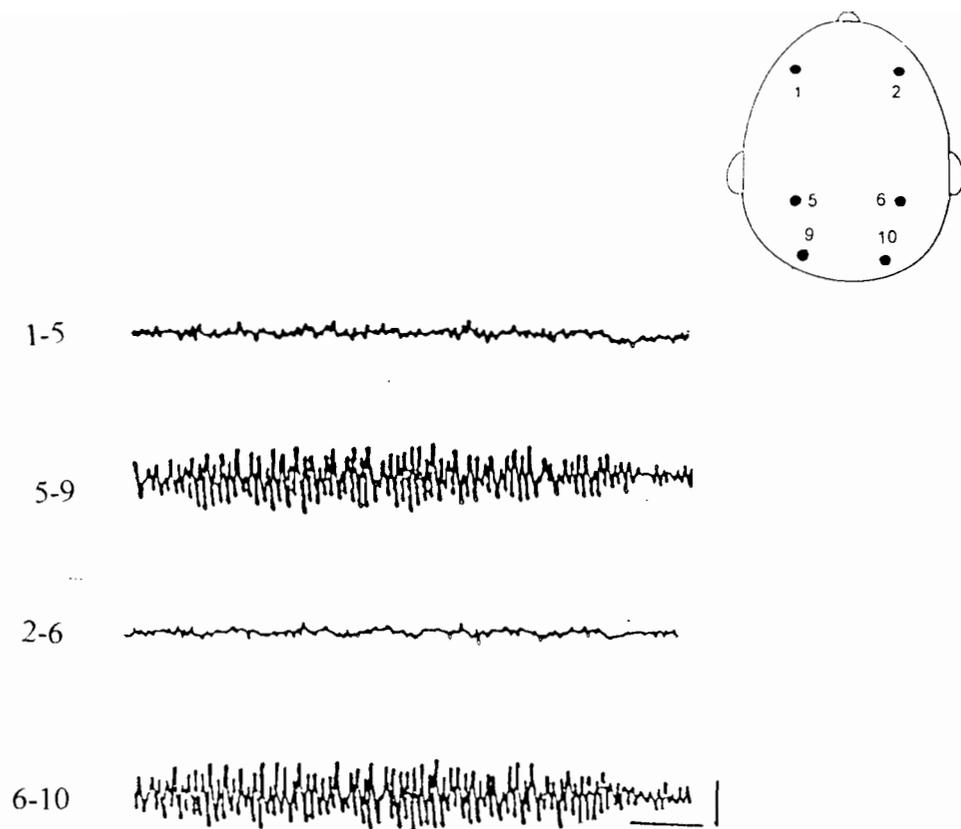


Figure 9 : Enregistrement de veille relaxée chez un patient en phase lymphatico-sanguine de la maladie du sommeil.

On peut remarquer la présence d'un rythme alpha de haut voltage sur les dérivation pariéto-occipitales gauche et droite et un rythme bêta de bas voltage sur les dérivation fronto-pariétales gauche et droite.

Etalonnage: 50 μ V, 1s

- 1-5 : dérivation fronto-pariétale gauche
- 2-6 : dérivation fronto-pariétale droite
- 5-9 : dérivation pariéto-occipitale gauche
- 6-10 : dérivation pariéto-occipitale droite

Tableau III : Pourcentage de chaque activité obtenue dans l'EEG de la veille des malades en phase méningo-encéphalitique.

Anomalies EEG	Fréquences	Pourcentages
Activités microvoltées	15	6,94
Ondes alpha	47	21,76
Ondes thêta	59	27,31
Rythmes rapides	19	8,80
Activités paroxystiques	19	8,80
Delta monomorphe	33	15,28
Delta polymorphe	24	11,11

c) sur 59 enregistrements, apparaissent des ondes thêta (figure 10 A) survenant parfois en bouffées de 5 à 7 Hz, d'amplitude moyenne égale à 45 μ V ;

d) des rythmes rapides de 10 à 14 Hz sont détectés sur 19 tracés ;

e) nous observons également sur 19 tracés, des activités paroxystiques (figure 10 B) très amples (55 à 135 μ V) ;

f) des ondes lentes de type delta sont détectées sur 57 enregistrements. Trente trois des enregistrements présentent des ondes delta monomorphes de 0,5 à 3 Hz. Les vingt quatre autres sont des ondes lentes polymorphes de 1 à 4 Hz, d'amplitudes comprises entre 60 et 250 μ V.

3.2.2) Profils EEG de veille

Les différentes anomalies EEG relevées sur les enregistrements des 101 malades en phase méningo-encéphalitique, ont permis de déterminer 3 profils anormaux. Le tableau IV indique le pourcentage de chaque profil.

3.2.2.1) Activités de bas voltage

Treize patients correspondent à ce profil. L'EEG de 4 d'entre eux présentent des bouffées d'ondes alpha. On note, par moments, des bouffées de thêta chez 3 de ces malades.

3.2.2.2) Activités de fond constituées par des ondes lentes de type delta

Soixante neuf malades répondent à ce profil mais avec quelques particularités :

a) Activités delta monomorphes.

Des ondes delta monomorphes et bilatérales associées à des bouffées d'alpha sont décelées sur les tracés de 7 trypanosomés.

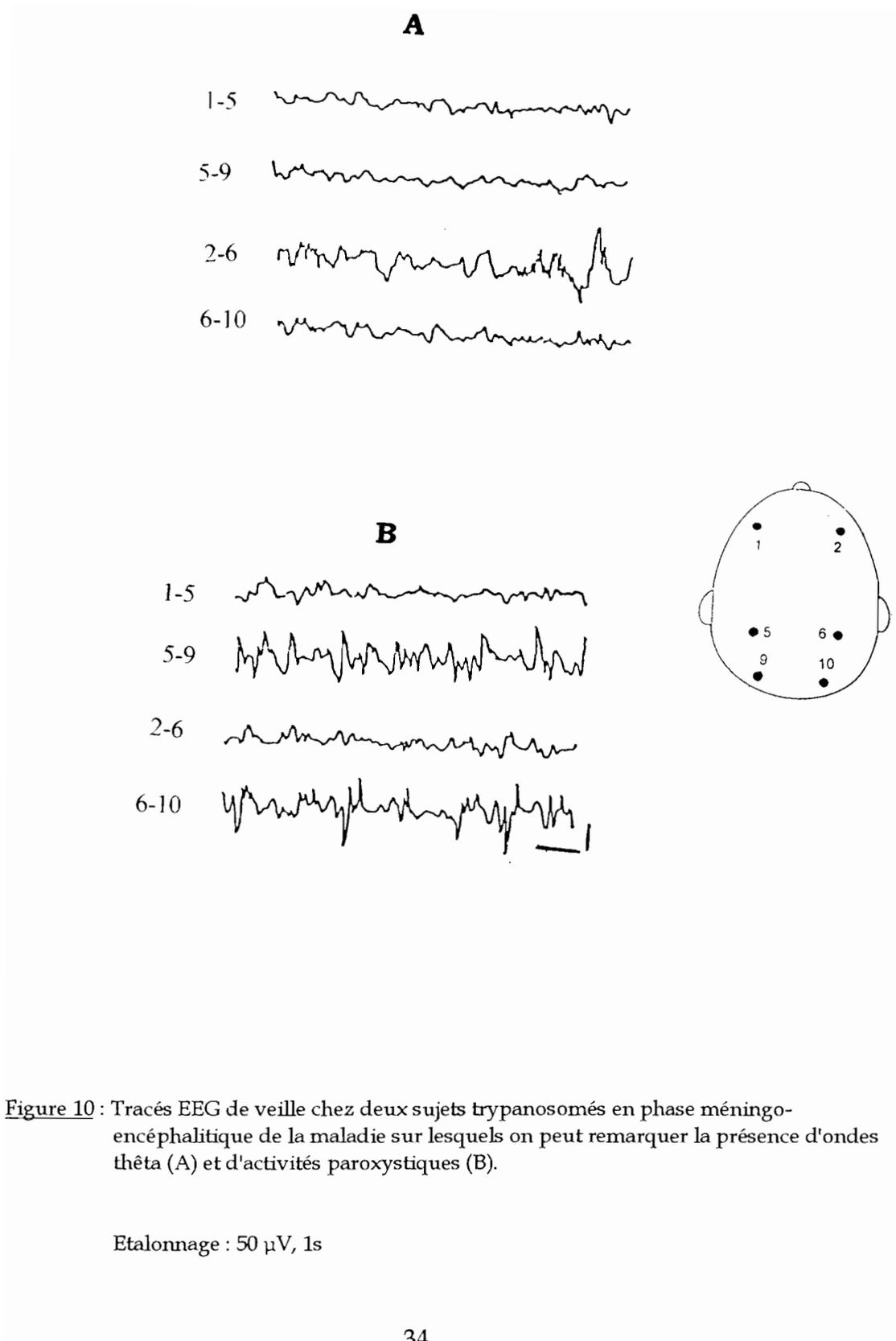


Figure 10 : Tracés EEG de veille chez deux sujets trypanosomés en phase méningo-encéphalitique de la maladie sur lesquels on peut remarquer la présence d'ondes thêta (A) et d'activités paroxystiques (B).

Tableau IV : Profils EEG de la veille chez des sujets trypanosomés en phase méningo-encéphalitique.

Profils EEG	Nombre de cas	Pourcentages
Activités de bas voltage	13	12,87
Activités delta	69	68,32
Activités paroxystiques	19	18,81

Chez douze autres, les ondes lentes sont associées à un rythme thêta.

Neuf autres patients présentent des bouffées d'ondes delta alternées avec des activités rapides de bas voltage.

Des bouffées delta monomorphe alternées avec des rythmes rapides de bas voltage sont observées chez 8 autres. On note également des ondes alpha ou thêta qui sont surimposées sur l'EEG de ces derniers (figure 11).

b) Ondes delta polymorphes.

Un rythme delta polymorphe et bilatéral est décelé sur les enregistrements de 8 des malades (figure 12 A, B et C).

Des bouffées d'ondes alpha et/ou thêta se surimposent sur des ondes lentes polymorphes et bilatérales chez 5 des patients.

Sur les tracés de 10 malades, il apparaît une alternance de bouffées d'ondes delta polymorphe et de rythmes synchronisés de bas voltage (figure 12 B).

Chez 6 des malades, on observe un rythme delta polymorphe entrecoupé de rythmes rapides associés à des ondes thêta survenant, parfois en bouffées.

c) Ondes lentes monomorphes et polymorphes.

Des ondes delta bilatérales monomorphes et polymorphes associées à des ondes thêta sont relevées sur l'EEG de 4 patients jeunes.

3.2.2.3) Activités paroxystiques

Dix neuf malades répondent à ce profil. L'EEG de 10 d'entre eux comporte des pointes et des polypointes pseudopériodiques avec des bouffées d'alpha intriquées. Chez les 9 autres on note des pointes-ondes et des polypointes généralisées à l'ensemble du scalp.

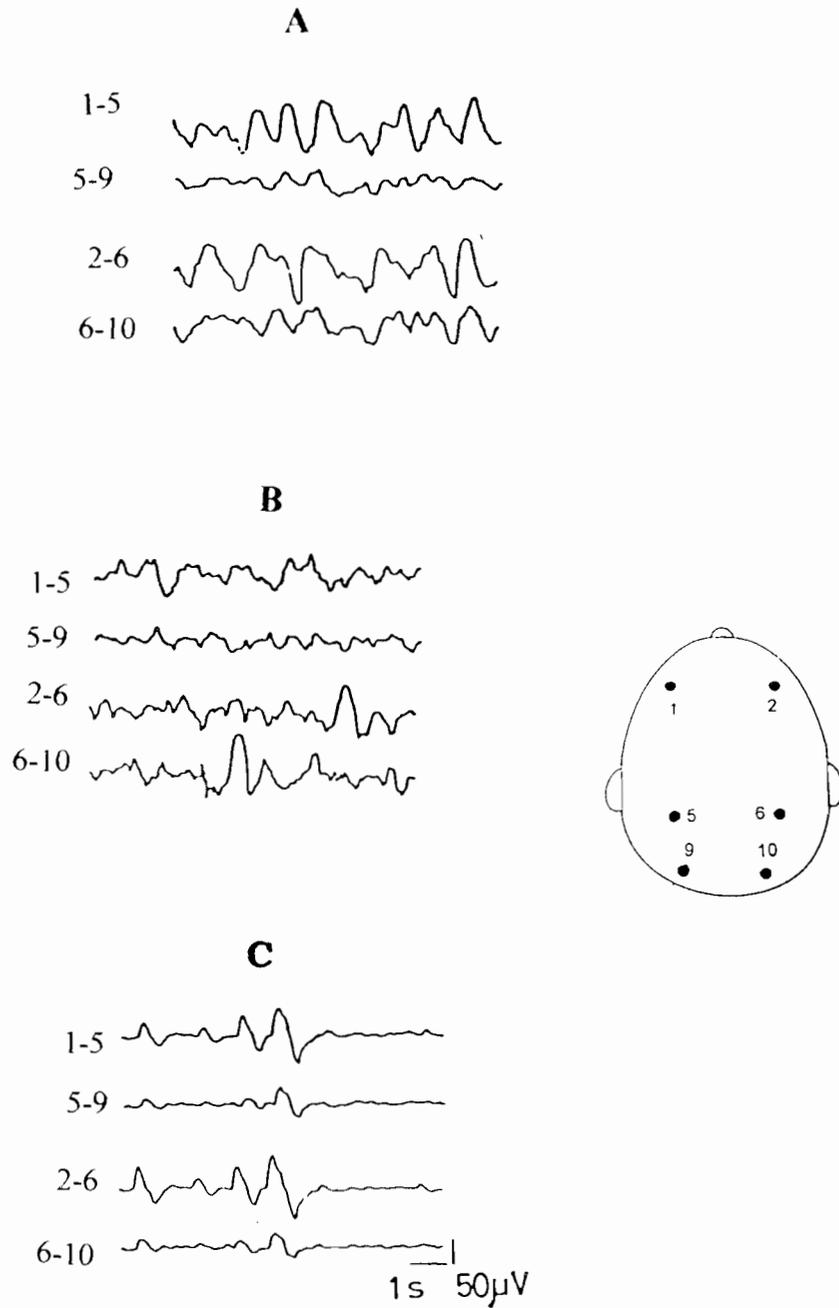


Figure 11 : EEG de veille chez des sujets trypanosomés en phase méningo-encéphalitique montrant des ondes delta monomorphes.

On peut noter sur les tracés de A à C, des ondes delta monomorphes généralisées(A), des ondes delta associées à un rythme thêta (B) et des ondes delta alternées avec des activités de bas voltage (C).

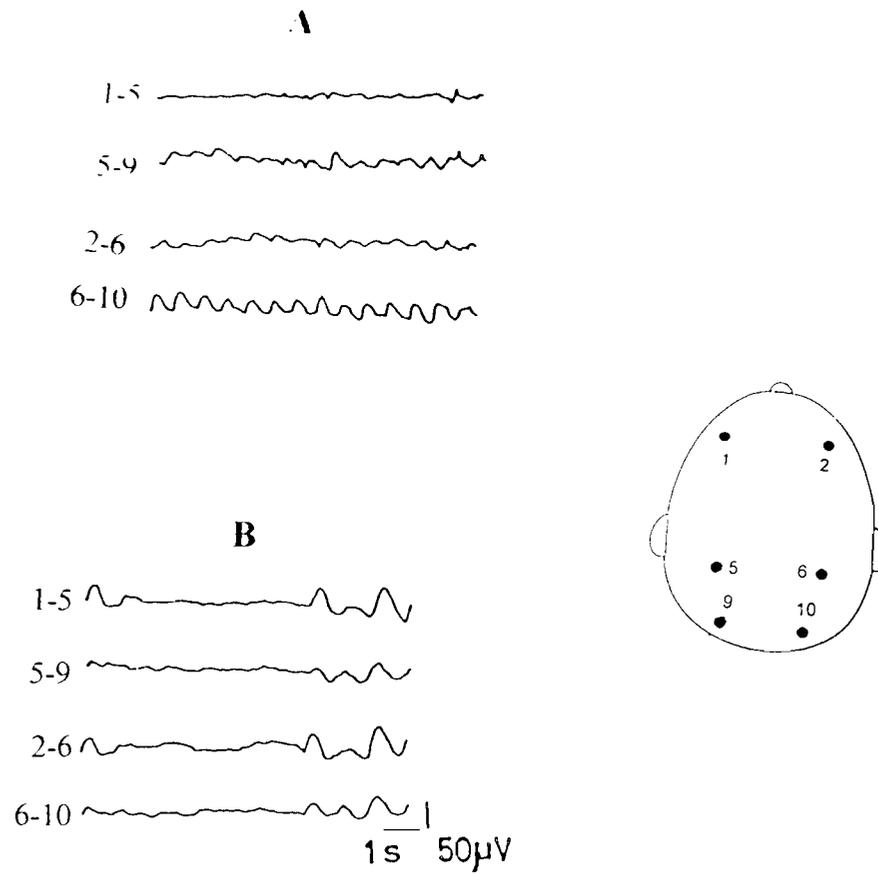


Figure 12 : Enregistrements de veille chez des trypanosomés en phase méningo-encéphalitique montrant des ondes delta polymorphes généralisées (A) et des ondes delta polymorphes associées à des ondes thêta avec des tracés de bas voltage(B).

4) Discussion

Les enregistrements effectués chez les trypanosomés montrent la persistance des activités EEG normales chez les patients en phase lymphatico-sanguine. Ces données sont en accord avec celles rapportées par GALLAIS et BADIER (1952), RADERMECKER (1956), DUMAS et GIRARD (1978) et CAMARA (1991). En effet, les examens cliniques montrent que les malades en phase lymphatico-sanguine présentent des troubles mineurs avec une préservation de l'état de vigilance comme l'a révélé l'approche électrophysiologique. L'EEG de la veille est caractérisée par des activités électrophysiologiques alpha et bêta identiques à celles que l'on observe chez les sujets bien portants.

Les anomalies de l'EEG mises en évidence chez les patients en phase d'état de la maladie du sommeil, sont semblables à celles décrites par GALLAIS et *al.* (1951) ; GALLAIS et BADIER (1952), puis RADERMECKER (1955 et 1956) ; COLLOMB et *al.* (1958 et 1963), ensuite BERT et *al.* (1965), enfin par HAMON et *al.* , (1990) et CAMARA (1991). En effet, les bouffées d'ondes delta bilatérales, les bouffées d'ondes alpha intermittentes et les activités paroxystiques observées chez ces patients ont été identifiées, pour la première fois chez des trypanosomés en phase méningo-encéphalitique par GALLAIS et *al.* en 1951.

Les activités microvoltées régulières ou irrégulières ainsi que les rythmes alpha détectés respectivement sur 15 et 47 des tracés peuvent être rapprochés de ceux que l'on observe au cours d'une phase d'endormissement ou de sommeil léger. De telles activités indiquent, sans nul doute, le début de l'atteinte encéphalitique chez ces patients (HAMON et *al.* , 1990; CAMARA, 1991).

Le rythme thêta généralisé à l'ensemble du scalp observé sur 27,31% des enregistrements témoignerait des troubles de la vigilance. En effet, ce rythme est normal dans l'enfance. Cependant, il est anormal chez l'adulte de plus de 25 ans et est souvent associé à des troubles psychophysiologiques, en particulier à des troubles du comportement agressif (HILL, 1944).

Des rythmes rapides sont relevés sur 8,8% des tracés. Ces rythmes généralisés à l'ensemble du scalp ou limités aux régions frontales rappellent ceux que l'on observe dans de nombreux syndromes

subjectifs (céphalées, vertiges) et sont souvent attribués à un état anxieux (GASTAUT, 1967). Ces rythmes rapides indiqueraient certainement un état de souffrance diffuse chez les trypanosomés.

Les ondes delta monomorphes et polymorphes généralisées, détectées sur 26,39% des enregistrements ont été identifiées pour la première fois par HAMON et *al.*, en 1990, chez des malades en phase d'état de la maladie du sommeil. La présence de l'activité delta chez ces patients en état d'éveil révèle une désorganisation du cycle veille-sommeil chez ces patients. Les ondes delta généralisées sur l'EEG de 12 patients pourraient être le signe d'un stade avancé d'encéphalite (CAMARA, 1991). Ce ralentissement des rythmes cérébraux, caractérisé par des anomalies diffuses (ondes delta et thêta intriquées) sans spécificité marquée, parfois organisées en bouffées plus ou moins longues, témoignent d'un état de souffrance cérébrale diffuse chez ces patients comme l'ont souligné HAMON et *al.* en 1990. Les bouffées d'ondes delta monomorphes et polymorphes alternées chez les 4 malades, âgés de 11 à 15 ans, sont semblables aux anomalies EEG décrites par BALLEREAU (1966), DEBROISE et *al.*, (1968) et CAMARA (1991), chez de jeunes enfants en phase méningo-encéphalitique de la maladie du sommeil. Cependant, et contrairement à ces auteurs, nous n'avons pas décelé de fuseaux sigma.

Les activités paroxystiques comportant des pointes et des polypointes pseudopériodiques semblent être la manifestation des leuco-encéphalites (RADERMECKER, 1956). Cette pseudopériodicité typique, évocatrice en zone endémique d'une trypanosomiase (GIORDANO et *al.*, 1977) paraît témoigner d'une aggravation de l'encéphalite en méningite subaiguë chez ces malades.

Toutes ces anomalies de l'EEG de la veille relevées chez des patients en phase méningo-encéphalitique militent en faveur de l'hypothèse d'un trouble du rythme circadien du cycle veille-sommeil plutôt qu'une hypersomnie vraie chez ces malades (GIORDANO et DUMAS, 1973 ; GIORDANO et *al.*, 1984 ; BUGUET et *al.* 1995). Cette perturbation des rythmes circadiens, selon BUGUET et *al.* (1995), est vraisemblablement due à l'atteinte de l'oscillateur circadien principal, les noyaux suprachiasmatiques hypothalamiques, qui sont situés dans une zone où la barrière hémato-encéphalique est faible.

5) Conclusion

Nos résultats sont en accord avec les travaux ayant trait à l'organisation de l'EEG de veille chez les trypanosomés aux deux stades de la maladie. Par exemple, au stade lymphatico-sanguine nous n'avons observé aucune anomalie EEG. Par contre, le stade méningo-encéphalitique se caractérise par une altération des rythmes normaux de la veille qui sont remplacés par des anomalies diffuses (tracés de bas voltage, ondes delta, activités paroxystiques).

Ces données nous permettent, donc, d'envisager l'étude des effets de la chimiothérapie sur les anomalies EEG de la veille chez des trypanosomés en phase méningo-encéphalitique de la THA à *T.b. gambiense*.

II/ ETUDE DE L'EVOLUTION DES ANOMALIES EEG DE LA VEILLE CHEZ DES TRYPANOSOMÉS EN PHASE MÉNINGO-ENCÉPHALITIQUE DE LA THA A *T.b. gambiense* APRES UN TRAITEMENT AU MELARSOPROL

1) Introduction

Comme nous venons de le constater, l'EEG constitue un excellent moyen d'évaluation du niveau de vigilance de l'individu. Son utilisation en clinique humaine permet la détermination des perturbations bioélectriques observées dans certains troubles neuropsychopathologiques. Par exemple, les foyers d'ondes delta ou d'activités paroxystiques décelés sur les tracés EEG des trypanosomés en phase méningo-encéphalitique. En outre, l'EEG de veille est un bon indice pour suivre l'évolution de la maladie et les effets des thérapies.

Les travaux réalisés par CAMARA en 1991 montrent, très rarement, une normalisation de l'EEG de veille, un et trois mois après une cure au mélarsoprol, chez des patients en phase méningo-encéphalitique. Il nous a donc paru intéressant de poursuivre ces investigations sur des périodes relativement longues (trois, six et douze mois) après la fin des traitements.

2) Sujets et méthodes

2.1) Sujets

L'enregistrement de l'EEG a été réalisé chez 67 patients des deux sexes, âgés de 10 à 61 ans (âge moyen 32 ans).

Ces malades présentaient tous, à leur admission à la clinique, des troubles de la vigilance caractérisés par une somnolence diurne et une diminution de l'attention. Il est noté, en plus, des troubles de la motricité et du tonus musculaire chez 18 d'entre eux.

Sur les 67 malades traités au mélarsozol, 5 sont morts pendant le traitement, dont 3 d'encéphalopathie arsenicale et 2 de trypanosomiase. Parmi ces malades, 11 n'ont plus été revus après leur sortie de la clinique. Sur les 51 malades venus régulièrement aux contrôles, 42 ont été suivis pendant 6 mois et 26 pendant 12 mois.

2.2) Méthodes

Le mélarsozol est administré au patient en phase nerveuse à la dose de 3,6 mg/kg/jour selon le protocole suivant :

- 1ère injection : 1/3 de la dose
- 2ème injection : 2/3 de la dose
- 3ème injection : dose totale
- 4ème injection : dose totale

Chaque malade reçoit donc 4 injections en intraveineuse directe (IVD), avec un intervalle de 10 jours entre deux injections. Quatre jours avant le traitement au mélarsozol, le patient reçoit une injection en intraveineuse de pentamidine (4 mg/kg de poids corporel).

Les enregistrements électroencéphalographiques de veille sont effectués avant et aussitôt après la cure au mélarsozol, puis 3, 6 et 12 mois après la fin du traitement.

Les examens cliniques et paracliniques, ainsi qu'une recherche des trypanosomes dans le LCR sont pratiqués à la fin du traitement et aux différents contrôles (3, 6 et 12 mois).

3) Evolution des activités EEG

L'analyse que nous faisons porte sur les anomalies décelées sur l'EEG de veille des 67 malades, avant leur traitement au mélarsozol.

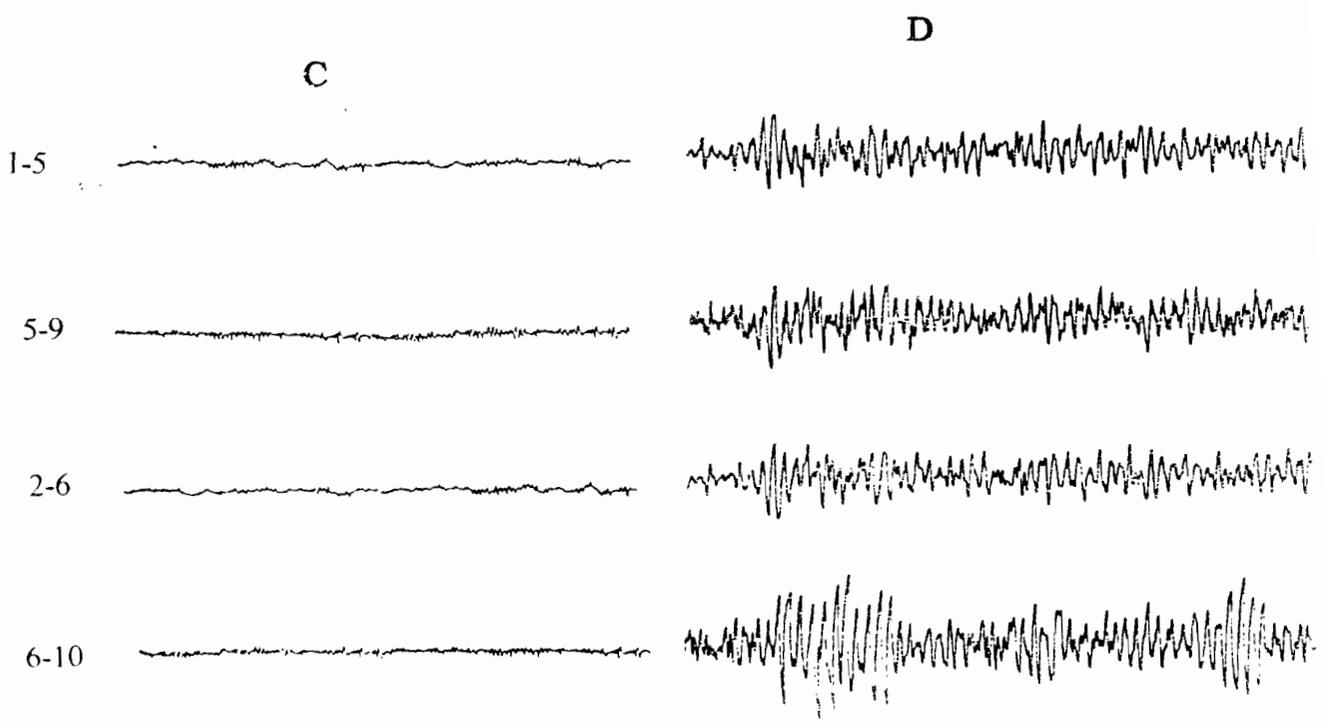
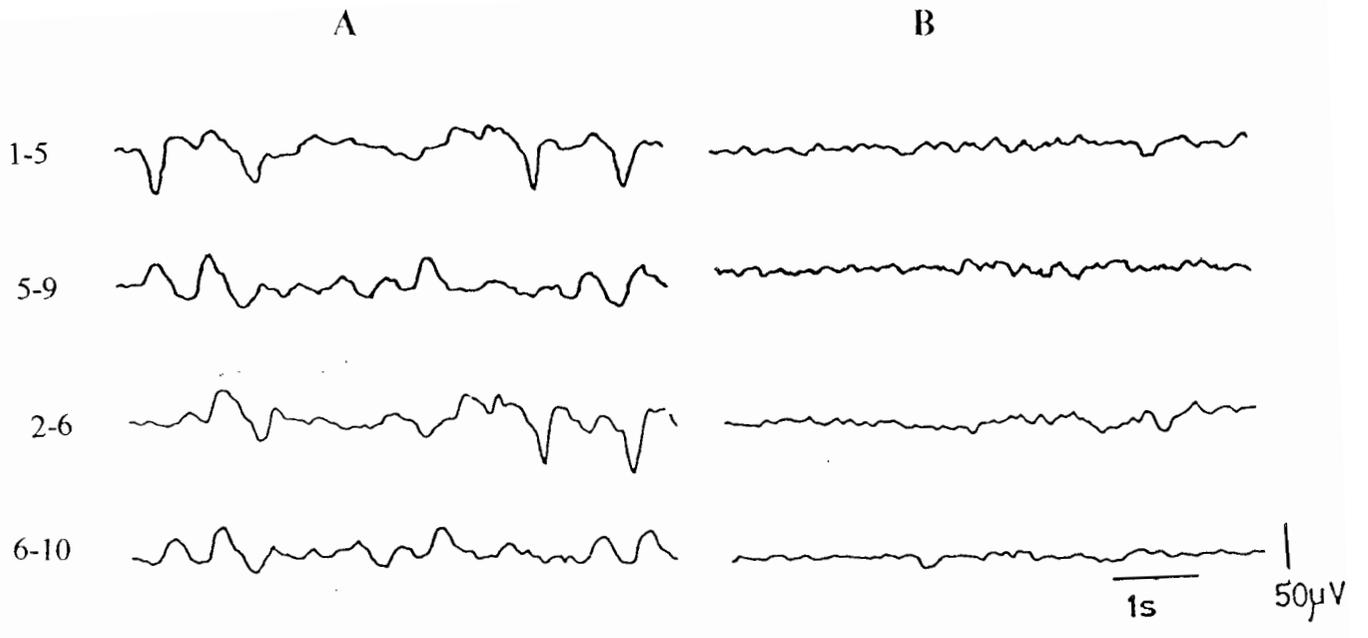


Figure 14 : EEG de veille enregistré chez l'un des dix-sept patients chez lesquels, il a été noté une normalisation du tracé douze mois après la fin de la cure au mélarsoprol.

Les activités delta observées avant la cure (A) sont progressivement remplacées par des ondes lentes de faible amplitude, un (B), puis trois (C) mois après la cure. Surviennent ensuite des rythmes rapides, peu amples, associés à du thêta et/ou de l'alpha lent bien marqué sur les dérivations postérieures (D). La normalisation de l'EEG se produit douze mois après la fin des cures au mélarsoprol où il apparaît des bouffées d'ondes alpha généralisé à l'ensemble du scalp (E).

3.2) Ondes pseudopériodiques

Dix huit patients ont des tracés qui se caractérisent par des bouffées d'ondes delta bilatérales (1 à 2 Hz), d'amplitude relativement élevée (30 à 70 μV). Des rythmes rapides (11 à 14 Hz), sur un fond de thêta (4,5 à 5 Hz), se produisent entre ces bouffées d'ondes delta. Il apparaît par ailleurs des pointes lentes pseudopériodiques sur l'EEG de ces patients.

A la fin du traitement, on note chez 2 de ces patients l'apparition d'une activité périodique constituée de polypointes synchrones et amples (50 à 60 μV). Trois mois plus tard, il apparaît un rythme delta généralisé très ample (200 μV) qui survient en bouffées (figure 15).

L'EEG se normalise 6 mois après la fin de la thérapie chez un des patients, et 12 mois après la cure chez neuf autres.

Par ailleurs, l'évolution de l'EEG chez 6 autres malades de ce groupe, présente des activités lentes associées à des bouffées d'ondes pointues (figure 16).

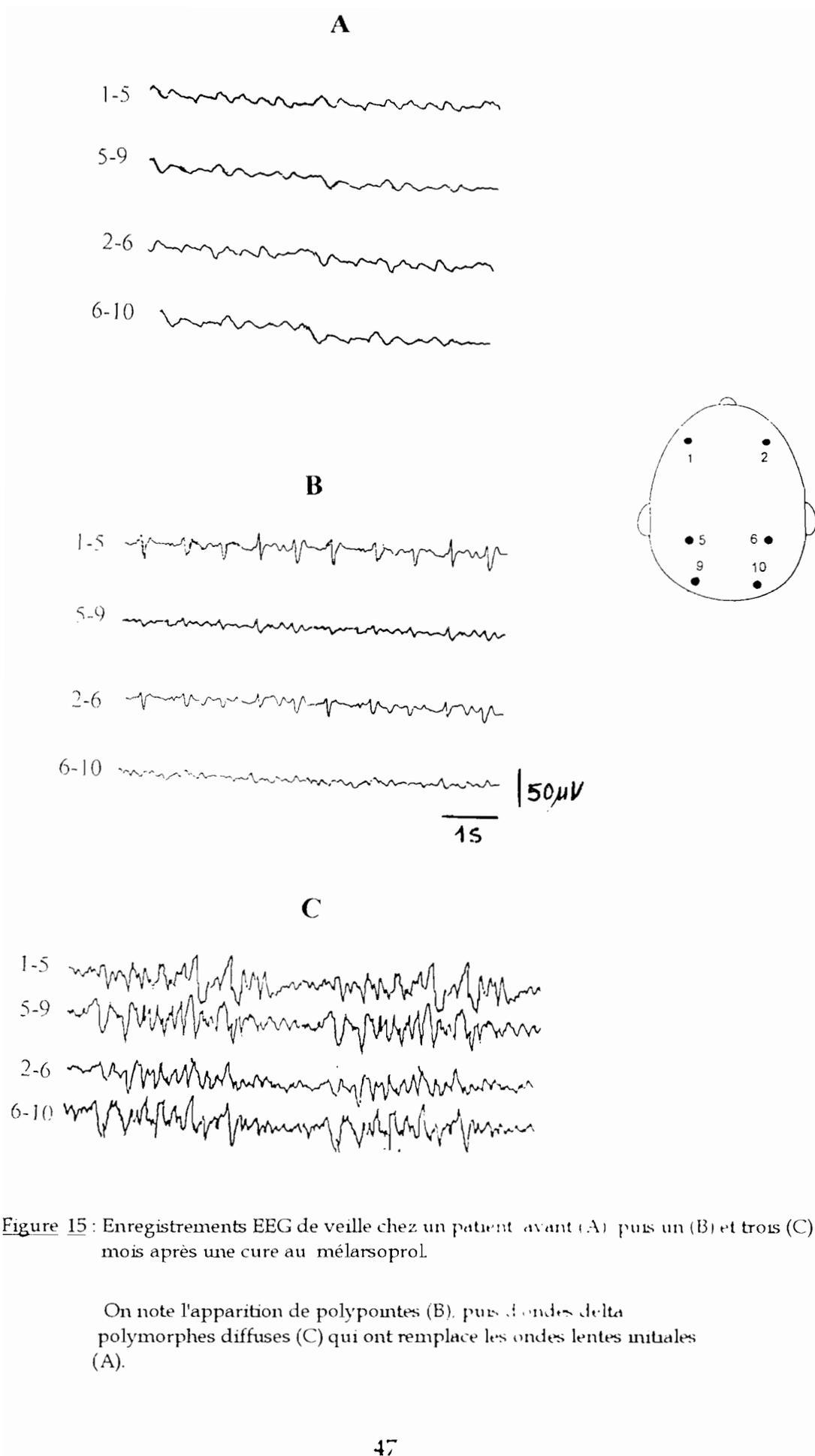
3.3) Activités paroxystiques

Les tracés de 13 malades de ce groupe comportaient initialement des ondes pseudopériodiques non régulières avec une grande amplitude (200 μV).

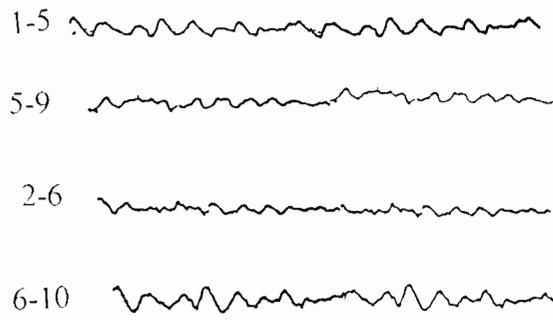
Deux de ces malades sont décédés pendant le traitement et 6 ne se sont pas présentés au contrôle après leur sortie de la clinique.

Trois mois après la fin des cures, on retrouve chez 5 de ces 13 patients des ondes thêta de 5 à 7 Hz. Ce rythme thêta d'amplitude variant entre 25 et 50 μV est associé à des ondes lentes de 3 Hz et d'amplitude comprise entre 50 et 100 μV .

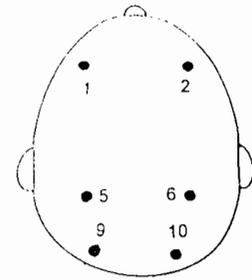
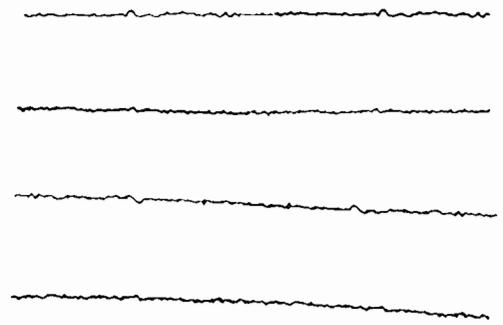
Les ondes pseudopériodiques initiales sont retrouvées chez 3 d'entre eux au contrôle de 6 mois. Par contre, l'EEG se normalise chez les 2 autres 12 mois après la fin du traitement.



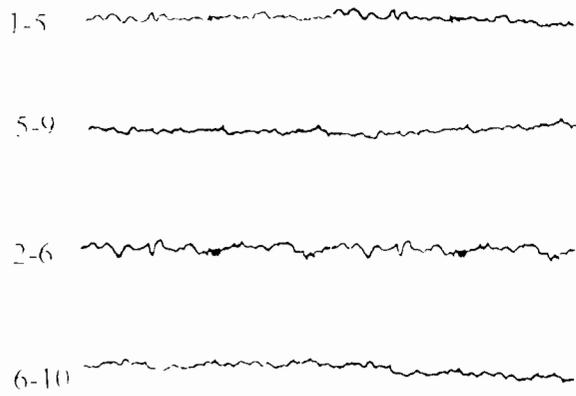
A



B



C



D

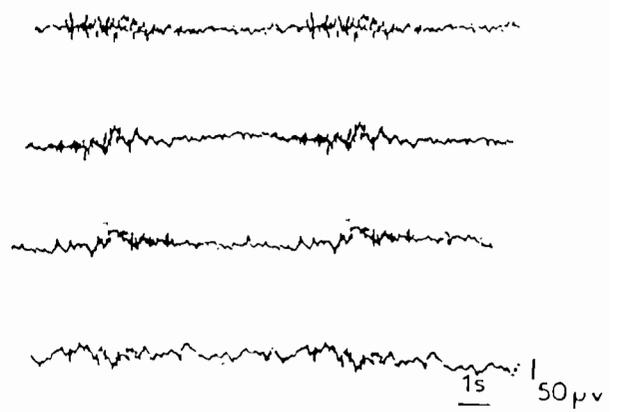


Figure 16 : EEG enregistré chez l'un des patients ayant rechuté après le traitement au mélarsoprol.

Les tracés de ce patient montre une activité delta bilatérale avant la cure au mélarsoprol (A).

On note la persistance des anomalies lentes peu amples, de polypointes et de bouffées pointues respectivement, un (B) puis trois(C) et six (D) mois après la fin des traitements au mélarsoprol.

4) Discussion

L'examen des tracés EEG, avant et aussitôt après un traitement au mélarsozol, montre que la grande majorité des malades présentent des anomalies diffuses sans spécificité marquée. Ces anomalies sont compatibles avec un état de souffrance cérébrale diffuse qui est certainement dû à des perturbations métaboliques résultant, à ce stade de la maladie, d'une infiltration lymphoplasmocytaire des gaines périvasculaires des régions méso-diencephaliques (GALLAIS *et al.*, 1951). Les anomalies pseudopériodiques relevées chez certains des patients rappellent les perturbations bioélectriques observées dans les leuco-encéphalites et semblent témoigner d'une aggravation de l'encéphalite. Les ondes delta monomorphes bilatérales et synchrones indiquent une perturbation des deux hémisphères, en particulier au niveau des régions fronto-rolandiques. L'EEG des autres malades présente des ondes lentes accompagnées d'éléments pointus, de pointes et de polypointes synchrones, témoignant ainsi de la persistance des troubles cérébraux chez ceux-ci.

Un et 3 mois et même 6 mois après la cure au mélarsozol, on note une nette amélioration des signes biologiques et cliniques sans normalisation de l'EEG. Les enregistrements de contrôle montrent la persistance d'anomalies EEG, déjà rapportées par OGADA (1974); GINOUX *et al.* (1984) ; HAMON *et al.*, (1990) et CAMARA (1991). La plupart de ces malades présentent des anomalies diffuses constituées d'ondes delta et de rythmes thêta et/ou alpha intriqués. Ces activités organisées en bouffées plus ou moins longues témoignent de la persistance d'un état de souffrance cérébrale diffuse chez ces patients.

Nos résultats confirment donc que la normalisation des tracés EEG trois mois après un traitement au mélarsozol demeure inhabituelle (ANTOINE, 1977, DUMAS et GIRARD, 1978, HAMON *et al.*, 1990 ; CAMARA, 1991). En effet, ce n'est que six (6) mois après les traitements que 2 patients retrouvent des rythmes cérébraux de veille normaux.

Les examens EEG chez les patients montrent, cependant, que la normalisation de l'EEG qui semble absente 3 mois après la fin du traitement au mélarsozol devient nette 12 mois plus tard. Mais, cette amélioration nette des tracés chez la plupart des sujets (régulièrement

suivis) est caractérisée par une généralisation à l'ensemble du scalp des bouffées d'alpha ou thêta ample. L'action du mélarsozol semble donc se poursuivre dans le temps après la fin de la dernière série d'injections.

L'aggravation de l'état des patients dont l'EEG est surchargé de polypointes pseudopériodiques paraît indiquer une intolérance au mélarsozol plutôt qu'un échec de la thérapie chez ces malades chez qui des trypanosomes n'ont pas été retrouvés 1 et 3 mois après la fin du traitement. Par ailleurs, la réapparition d'anomalies EEG et de trypanosomes chez 6 malades, 6 mois après la fin de la cure, est à rapprocher des rechutes signalées par COLLOMB *et al.* (1964), MIEZAN *et al.* (1994).

Cinq des malades traités au mélarsozol sont décédés dont 2 de trypanosomiase et 3 d'encéphalopathies arsenicales, ce qui révèle une intolérance vis-à-vis des sels arsenicaux chez ces derniers.

Les cas de rechute ou d'intolérance ou de résistance montrent, selon CAMARA (1991), que le pronostic à long terme après une cure au mélarsozol reste réservé. Des cas de résistance et de rechute, longtemps après les traitements, ont été rapportés par OGADA (1974) ; GINOUX *et al.* (1984). En effet, les encéphalopathies arsenicales constituent la principale cause de décès après une cure au mélarsozol (SINA *et al.* , 1977 ; ADAMS *et al.* , 1986 ; DOUA, 1992 ; DOUA et BOA, 1993). Les convulsions qui font partie du tableau clinique de ces encéphalopathies sont suffisamment intenses pour provoquer une hypoxie cérébrale ; les changements observés post-mortem dans le cerveau sont semblables à ceux relevés dans les leuco-encéphalites hémorragiques aiguës (ADAMS *et al.* , 1986). Les cas de rechute ou d'intolérance ou de résistance relevés chez certains patients (à moyen terme) en accord avec les données rapportées par HURST (1959), DUMAS et GIRARD (1978), montrent que les sels trivalents arsenicaux ne sont pas totalement efficaces sur cette réticulo-endothéliose parasitaire. A ce sujet, des études réalisées par DOUA en 1992, sur 378 malades, montrent que la mortalité due au traitement (4,7%) serait identique à la mortalité de la maladie du sommeil elle-même (4,3%). Par ailleurs, nous notons que toutes les rechutes se sont produites entre 1 et 24 mois comme l'ont relevé MIEZAN *et al.* (1994).

5) Conclusion

Les examens EEG pratiqués (3, 6 et 12 mois après la cure au mélarsoprol), ont permis de montrer qu'un nombre non négligeable de trypanosomés sont résistants aux sels d'arsenic et qu'une partie d'entre eux sont réactifs à ce traitement (in CAMARA 1991). Par ailleurs, nous avons constaté que l'arrêt du traitement peut entraîner une rechute. C'est pour cette raison qu'il nous a paru intéressant d'expérimenter une autre molécule, la D, L Alpha difluorométhylornithine (DFMO), qui présente le double critère de tolérance et d'efficacité.

III / ETUDE DE L'EVOLUTION DES ANOMALIES EEG DE LA VEILLE CHEZ DES TRYPANOSOMÉS EN PHASE MÉNINGO-ENCÉPHALITIQUE DE LA THA A *T.b. gambiense* APRES UN TRAITEMENT A LA D, L ALPHA DIFLUOROMETHYLORNITHINE (DFMO)

1) Introduction

Certes, le DFMO présente le double critère de tolérance et d'efficacité mais il est, avant tout, très onéreux, ce qui explique le petit nombre de données sur les anomalies EEG de la veille chez des malades traités au DFMO (HAMON *et al.* , 1990 ; CAMARA, 1991 ; HAMON et CAMARA, 1992). En outre, quoique efficace, la normalisation de l'EEG est rare après la cure. Notre objectif est donc d'étudier l'évolution de l'électrogénèse spontanée de la veille chez des trypanosomés en phase d'atteinte encéphalitique avant et après le traitement au DFMO, puis 3, 6 et 12 mois après la cure.

2) Sujets et méthodes

2.1) Sujets

L'étude porte sur 34 trypanosomés des deux sexes en phase méningo-encéphalitique de la maladie du sommeil à *T.b.gambiense*, âgés de 14 à 58 ans (âge moyen 30 ans). Parmi ces malades traités au DMFO, seuls 19 ont été suivis pendant 12 mois, les autres ne s'étant pas présentés au contrôle de 3, 6 et 12 mois.

2.2) Méthodes

Le DFMO est utilisé chez les patients selon trois protocoles différents :

- DFMO X : 100 mg/kg/6 heures pendant 14 jours en perfusion
- DFMO Y : 200 mg/kg/12 heures pendant 14 jours en perfusion
- DFMO Z : 100 mg/kg/6 heures pendant 7 jours en perfusion

Chez les 34 sujets, le traitement est administré en perfusion intraveineuse pendant 14 jours à raison de 100 mg/kg toutes les 6 heures.

Les enregistrements électroencéphalographiques de la veille sont effectués avant et aussitôt après la cure au DFMO, puis 3 mois, 6 mois et 12 mois après la fin du traitement.

3) Evolution des activités EEG

L'analyse qui suit porte sur les anomalies EEG décelées chez les 34 trypanosomés traités au DFMO.

3.1) Ondes delta généralisées

Avant la cure, nous avons observé sur les enregistrements de veille de 10 des patients, une activité delta monomorphe bilatérale et synchrone. Ce rythme delta (1 à 3,5 Hz) paraît très ample (85 à 250 μ V). Onze autres patients présentent des tracés initiaux caractérisés par un rythme delta polymorphe généralisé à l'ensemble du scalp, de 2 à 3,5 Hz et d'amplitude variant entre 80 et 110 μ V.

Aussitôt après la fin de la cure, l'activité delta est remplacée, chez 2 des malades, par des tracés de bas voltage associés à des ondes thêta (6 à 7 Hz) peu amples (5 à 15 μ V). On note également l'apparition d'une activité alpha de 8 à 9 Hz, peu ample (10 μ V), qui survient en bouffées sur les dérivations postérieures du scalp. Des rythmes rapides (10 à 20 Hz) de bas voltage (10 à 20 μ V), associés, par moments, à des bouffées d'alpha (8 à 9 Hz), d'amplitude modérée (10 à 25 μ V), sont observés chez trois autres patients. L'évolution de l'EEG chez les 16 autres trypanosomés de ce groupe est marquée par des rythmes rapides comportant des bouffées d'ondes lentes (1,5 à 3 Hz) relativement amples (35 à 50 μ V).

Trois mois après le traitement, nous notons les mêmes observations.

Six mois plus tard, la normalisation de l'EEG se produit, chez 12 des 21 trypanosomés de ce groupe. L'EEG est alors marqué par des ondes alpha et/ou thêta généralisées à l'ensemble du scalp (figure 17).

Douze mois après la fin de la cure, il n'y a pas eu de changements notables chez ces 12 trypanosomés régulièrement venus aux contrôles.

3.2) Rythmes de bas voltage

Avant le traitement, 13 des 34 malades ont des activités EEG marquées par un rythme de fond microvolté avec, par moments, des ondes thêta (5 à 7 Hz) de faible amplitude (15 μ V).

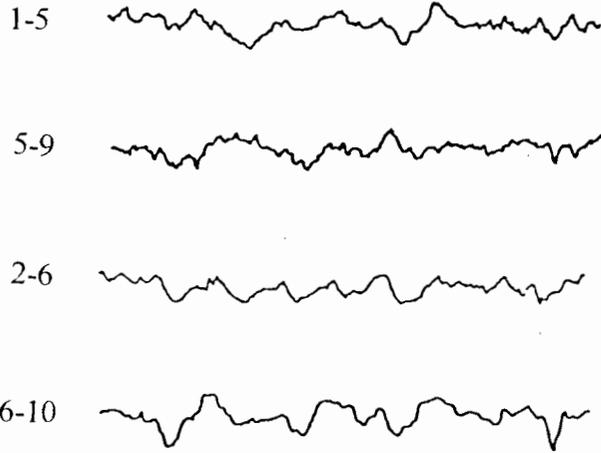
A la fin de la cure, on observe des tracés de bas voltage comportant des ondes thêta de 7 Hz, d'amplitude variant entre 35-45 μ V, chez 2 des trypanosomés (figure 18). Les 11 autres patients présentent des enregistrements constitués d'ondes thêta (5 à 7 Hz) associées à des rythmes rapides .

Trois mois après la fin du traitement, ces 13 malades ont des rythmes rapides (10 à 12 Hz), de bas voltage (5 à 10 μ V), avec parfois, des bouffées d'alpha (8 à 9 Hz), peu ample.

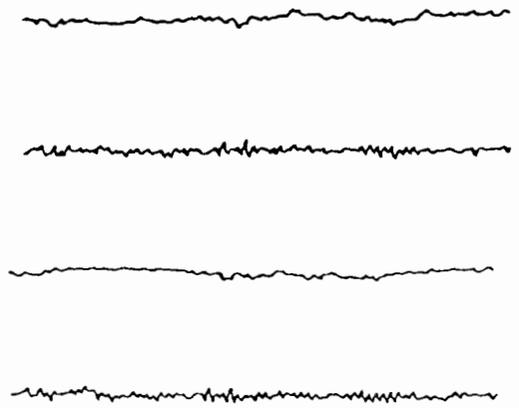
Au contrôle de 6 mois, l'EEG de 7 de ces malades se caractérise par des rythmes alpha généralisés à l'ensemble du scalp. Les 6 autres ne se sont pas présentés aux contrôles après la fin de la cure.

Douze mois après, nous notons les mêmes observations au niveau de l'EEG de ces patients.

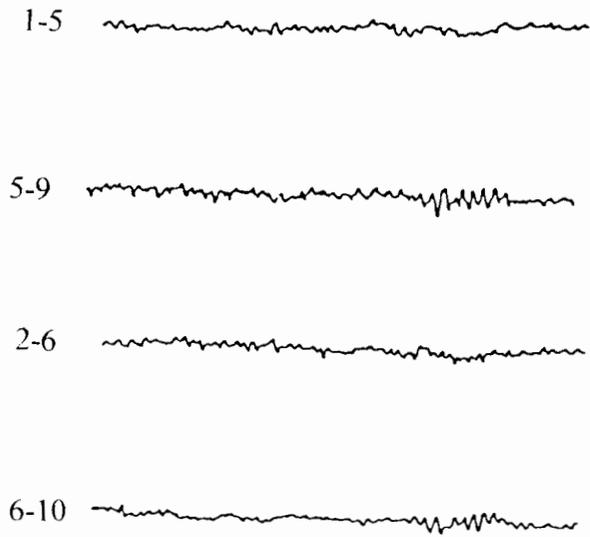
A



B



C



D

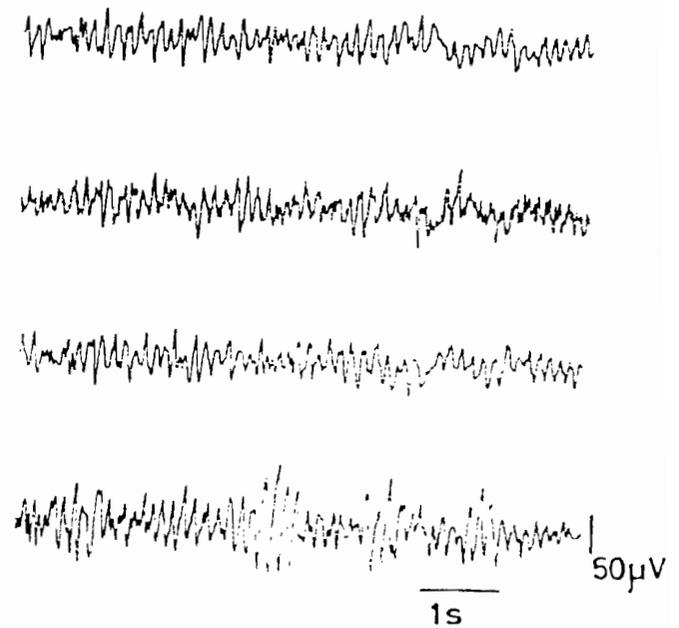
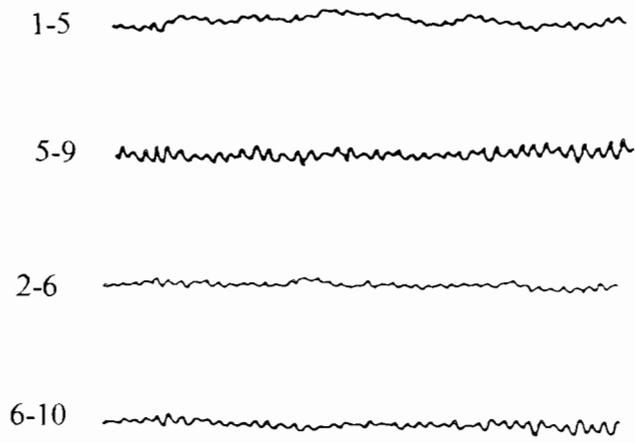


Figure 17 : Tracés EEG de veille enregistrés chez un trypanosomé en phase méningo-encéphalitique de la THA avant (A) et aussitôt après le traitement (B), puis trois (C) et six (D) mois après une cure au DFMO.

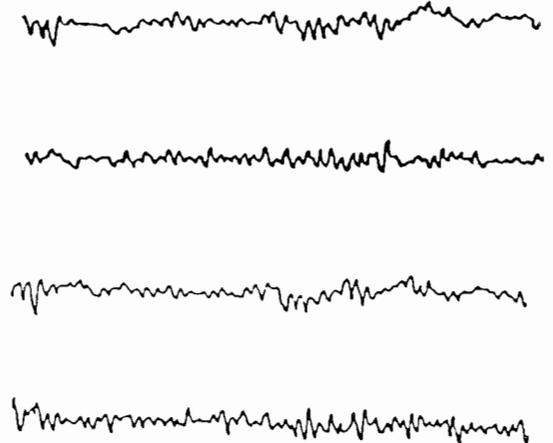
L'activité delta monomorphe généralisée à l'ensemble du scalp (A) qui constitue l'EEG est remplacée, 3 mois après la fin de la cure, par des tracés microvoltés, un rythme **thêta** (6 à 7 Hz) peu **ample** et un **rythme alpha lent** (8-9 Hz) de bas **voltage** sur les dérivations **pariéto-occipitales** (C).

On note une **normalisation** de l'EEG chez ce sujet six mois après la fin de la cure (D).

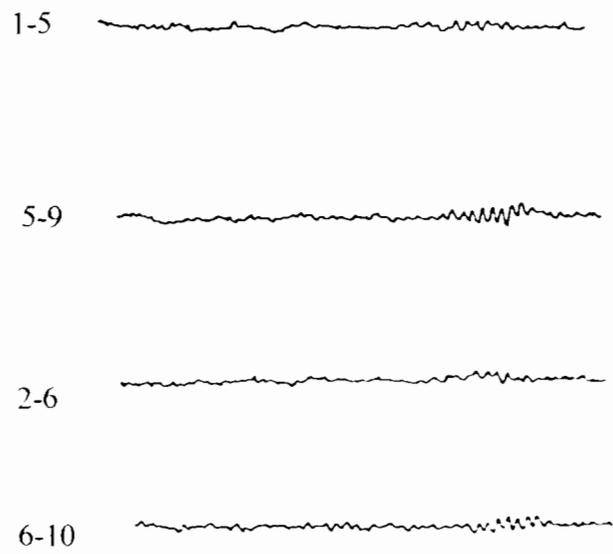
A



B



C



D

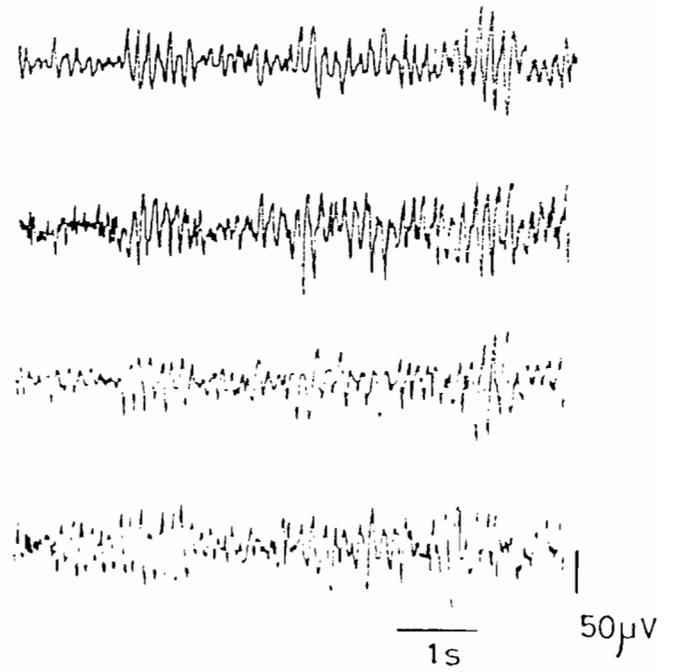


Figure 18 : Enregistrements de l'EEG chez un trypanosomé en phase méningo-encéphalitique de la THA avant (A) et après le traitement (B) puis 3 et (C) et 6 (D) mois après la cure au DFMO.

Le tracé EEG de ce malade est constitué initialement d'un rythme thêta (7Hz) bilatéral, généralisé à l'ensemble du scalp et plus ample sur les dérivations pariéto-occipitales (A). Après la fin de la cure(B), on note la persistance des ondes thêta et un rythme alpha lent (8Hz), pointu et ample qui va se généraliser à l'ensemble du scalp (C).

La normalisation est obtenue 6 mois après la cure au DFMO (D).

4) Discussion

La présence d'ondes lentes delta généralisées chez certains patients témoigne d'une souffrance cérébrale diffuse chez ces derniers (CAMARA, 1991 ; HAMON et CAMARA, 1992).

Six mois après le traitement, il est noté chez la plupart des patients, des ondes rapides de bas voltage associées parfois à de l'alpha, ce qui révèle, certainement, une éventuelle récupération de l'EEG de veille chez ces malades traités au DFMO. En effet, on note une nette amélioration de l'état des patients ainsi qu'une récupération plus précoce (6 mois après les traitements) des états de vigilance chez la plupart des patients traités au DFMO et régulièrement suivis. Nous n'avons pas observé, également, de cas de rechute ou d'intolérance chez ces malades, ce qui confirme que le DFMO est une thérapie généralement bien tolérée (DOUA, 1987). Ces observations montrent que le bilan de la cure au DFMO est globalement positif.

Comme dans le cas des traitements au mélarsozol, nous n'avons pas obtenu de normalisation de l'EEG juste après la cure au DFMO, ce qui est en accord avec les données rapportées par ANTOINE (1977) ; DUMAS et GIRARD (1978), HAMON et *al.* , (1992). Cependant, le retour relativement plus précoce à des tracés proches des rythmes normaux de la veille chez la plupart des trypanosomés plaide en faveur de l'efficacité thérapeutique du DFMO sur la phase d'état de la maladie du sommeil. Le DFMO agirait en inhibant l'ornithine décarboxylase, une enzyme essentielle dans la synthèse des polyamines (METCALF et *al.* , 1978) et provoquerait une altération de la morphologie des trypanosomes, ce qui entraîne leur inactivation et leur disparition (BACCHI et *al.* , 1983).

Par ailleurs, nous n'avons pas remarqué de corrélation entre les critères EEG et les signes cliniques. Les perturbations EEG étant censées témoigner des dysfonctionnements du système régulateur de la veille et du sommeil, et les signes cliniques de dysfonctionnements des mécanismes de l'homéostasie, cette absence de corrélation entre les critères EEG et les signes cliniques pourrait signifier que l'efficacité du DFMO sur la phase d'état de la THA n'est pas totale. En outre, bien que des effets secondaires graves dû au DFMO ne soient pas observés chez

les patients, il convient de demeurer prudent à ce propos. En effet, DOUA et *al.*, 1987 ont rapporté des cas de complications hématologiques sans réelles gravités réversibles à l'arrêt des traitements chez 8 patients traités au DFMO. Compte tenu de son coût très onéreux, le DFMO est très peu utilisé. Il faudra donc attendre qu'un grand nombre de trypanosomés ait été traité pour se faire une opinion circonstanciée sur les effets secondaires de cette chimiothérapie (HAMON et *al.* , 1992).

5) Conclusion

Au total, nos résultats rejoignent, en partie ceux de CAMARA (1991). Ils confirment donc l'hypothèse selon laquelle le traitement au DFMO serait plus efficace que le traitement au mélarsoprol. En effet, l'absence de réaction grave au DFMO (DOUA, 1987), l'amélioration des symptômes cliniques (en particulier des troubles de la vigilance) et l'évolution des rythmes EEG d'éveil vers des fréquences rapides sont comparables aux observations faites par Mc CANN et *al.*, (1981), NATHAN et *al.* , (1981), DOUA et *al.*, (1987). Ces données impliquent que cette thérapie n'est pas toxique. Elle est donc tout à fait efficace pour traiter la phase méningo-encéphalitique de la maladie comme l'a souligné CAMARA en (1991). Elle serait également efficace chez les sujets réfractaires au mélarsoprol. Ainsi, l'EEG nous paraît être un excellent moyen pour étudier les effets d'une thérapie chez les trypanosomés.

La suite logique de cette approche électrophysiologique sur la vigilance a donc été d'étudier l'effet de ces 2 thérapies sur les éventuelles perturbations d'une autre fonction, en l'occurrence la mémoire spatiale.

APPROCHE COMPORTEMENTALE

ETUDE DE LA MEMOIRE SPATIALE CHEZ DES MALADES ATTEINTS DE LA TRYPANOSOMIASE HUMAINE AFRICAINE A *T.b. GAMBIENSE*.

1) Introduction

La mémoire est l'une des fonctions fondamentales pour l'adaptation des organismes à leur environnement. En effet, sans mémoire, il n'y aurait pas de vie psychique proprement dite ; l'être vivant n'acquerrait ni habitudes, ni connaissances (GUILLAUME, 1974). En outre, l'individu serait incapable de reproduire des comportements (in TOUMANE, 1989). En d'autres termes, il lui serait impossible d'établir des connexions entre certains stimulus et certaines réponses dont le résultat est d'augmenter l'adaptation de celui-ci à son milieu.

Il est difficile de donner une définition complète de la mémoire. Néanmoins, nous pouvons retenir que c'est la fonction permettant d'acquérir, de conserver, puis d'utiliser ou de restituer des informations ou un comportement (in TAKO, 1986). Même si, comme le précise DELACOUR (1984), cette définition exclut certaines mémoires telles que les mémoires somatiques et immunologiques, elle recouvre à l'échelle de l'organisme des théories très diverses.

La plupart des connaissances sur la mémoire reposent sur les amnésies humaines. En effet, depuis la fin du siècle dernier, des observations cliniques montrent que des traumatismes crâniens ou des lésions neuropathologiques de certaines régions cérébrales pourraient entraîner des amnésies.

La maladie du sommeil présente un tableau clinique différent selon le stade auquel se situe le malade. La phase précoce est marquée par des troubles mineurs. Cependant, la phase méningo-encéphalitique se manifeste par un syndrome neuropsychique complexe, témoignant d'une atteinte cérébrale qui serait la cause de troubles mnésiques.

Malgré la richesse du tableau neurologique de la phase d'atteinte encéphalitique, une évaluation des déficits mnésiques chez des patients atteints de la maladie du sommeil, n'a pas encore été réalisée. Ainsi, avons-nous entrepris une investigation du fonctionnement cérébral de

cette importante fonction chez des sujets atteints de la maladie du sommeil.

Au moyen des épreuves de désignation et d'évocation, nous avons cherché à étudier le fonctionnement de la mémoire spatiale chez ces patients. Ces épreuves font appel à la mémoire de travail. La mémoire de travail suppose non seulement que le sujet enregistre différents événements successifs, mais aussi l'ordre dans lequel ils se produisent et enfin les utilise de façon sélective ultérieurement. Ce type de mémoire qui nécessite une véritable médiation cognitive met en jeu des opérations a priori plus complexes ou du moins différentes de celles soutenant les mémoires à caractère plus automatique.

2) Sujets et méthodes

2.1) Sujets

Les expériences ont été effectuées chez 105 sujets des deux sexes, âgés de 17 à 49 ans, dont 35 témoins (sujets bien portants) et 70 malades. Ceux-ci se répartissent de la manière suivante :

- 11 trypanosomés au stade lymphatico-sanguin soignés avec la pentamidine ;
- 59 patients au stade méningo-encéphalitique dont 50 traités au mélarsoprol et 9 au DFMO.

2.2) Méthodes

2.2.1) Epreuve de désignation

Après l'apprentissage (voir méthodologie générale), les images sont montrées successivement au sujet. Ce dernier a pour consigne de désigner du doigt la case correspondant à l'image qui lui est présentée. Les désignations exactes sont confirmées par l'expérimentateur tandis que les erreurs lui sont signalées. La désignation des 9 cases constitue un essai.

2.2.2) Epreuve d'évocation

L'expérimentateur désigne successivement les neuf cases du cadre au sujet qui doit évoquer les images auxquelles elles correspondent.

Comme dans l'épreuve de désignation, les réponses exactes sont confirmées et les erreurs signalées.

L'évocation des neuf images constitue un essai.

Les expériences (désignation et évocation) sont réalisées d'abord chez des sujets témoins (bien portants), ensuite chez des trypanosomés avant et après traitement, puis un mois après la fin du traitement.

3) Résultats

3.1) Malades trypanosomés au stade lymphatico-sanguin

A l'épreuve de désignation, comme le montre la figure 19, les résultats des malades au stade lymphatico-sanguin sont non significatifs, ($F(1,16) = 0,066$, ns) et donc comparables à ceux des sujets témoins.

De même, à l'épreuve d'évocation (figure 20), nous ne notons pas de différence significative entre les témoins et les malades trypanosomés, ($F(1,16) = 0,003$, ns).

3.2) Malades trypanosomés au stade méningo-encéphalitique traités au mélarsoprol.

L'analyse des performances des sujets ayant subi une cure au mélarsoprol permet de distinguer deux groupes de patients que nous nommons A ($n=14$) et B ($n=36$). Les données cliniques indiquent une vigilance normale chez les sujets du groupe A et une importante perturbation de cette fonction, chez ceux du groupe B (bradypsychie, torpeur, confusion, stupeur), associée parfois à des troubles neuropsychiques (indifférence, euphorie, agitation, agressivité, logorrhée).

3.2.1) Epreuve de désignation

Avant le traitement, l'épreuve de désignation, chez les malades du groupe A révèle des pourcentages d'erreurs semblables à ceux des

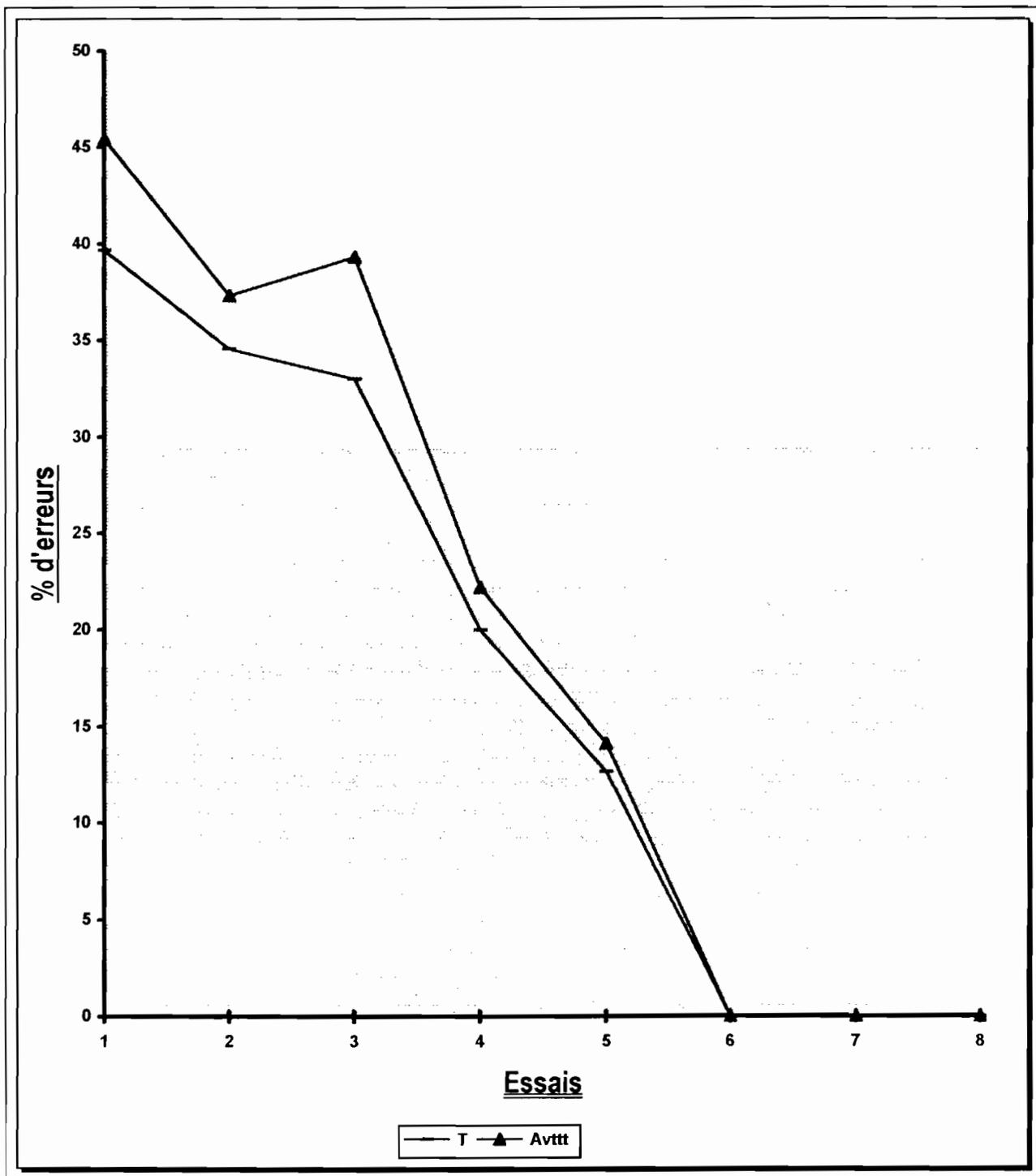


Figure 19: Performance des malades au stade lymphatico-sanguine à l'épreuve de désignation avant la cure à la pentamidine.

T : Témoins
 Avttt : Avant traitement

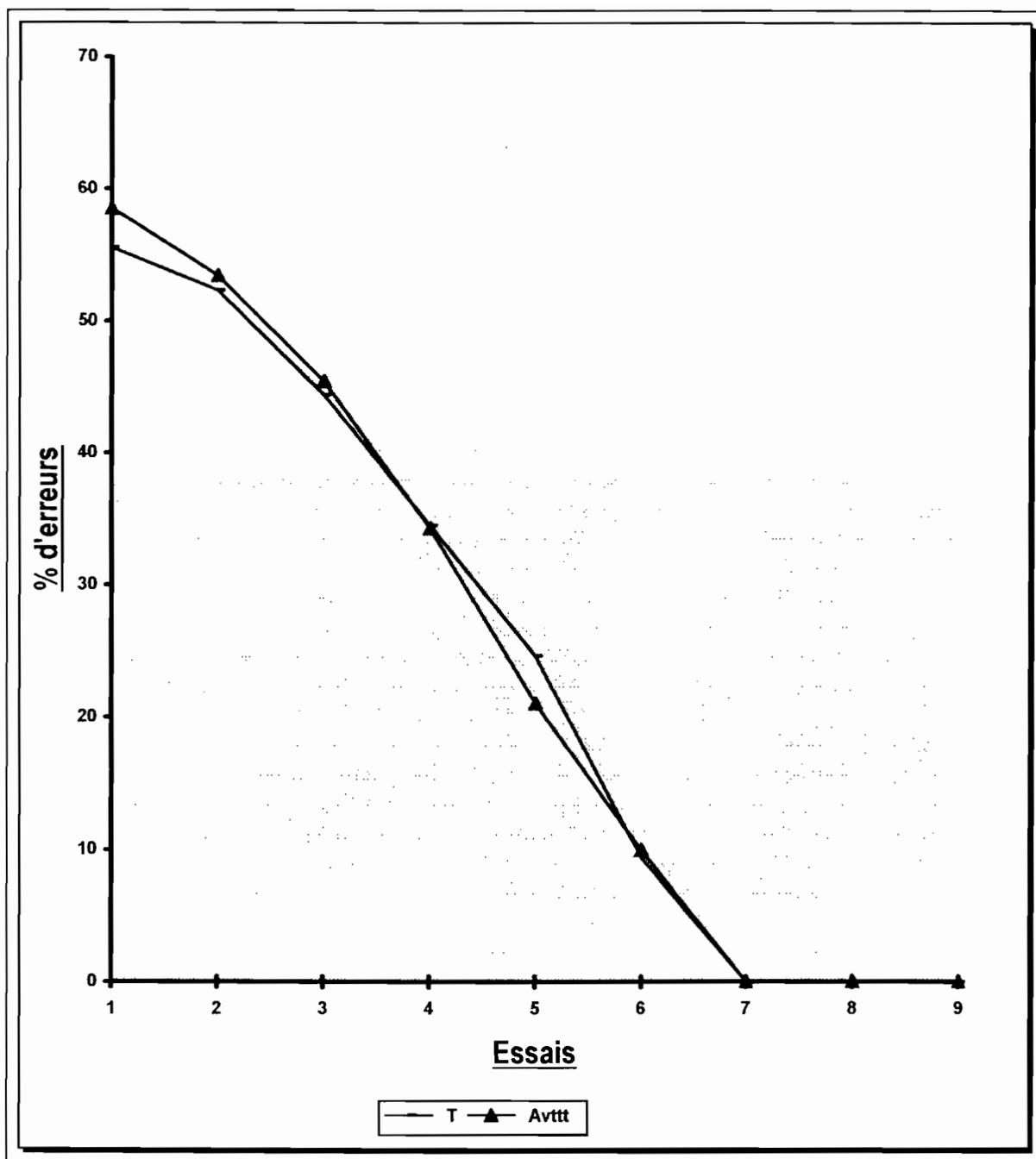


Figure 20: Performance des malades au stade lymphatico-sanguine à l'épreuve d'évocation avant la cure à la pentamidine.

T : Témoins
 Avttt : Avant traitement

témoins. Cependant on note des valeurs relativement plus élevées et un apprentissage tardif chez ces patients. En revanche, les pourcentages d'erreurs sont plus élevés chez les malades du groupe B que chez les personnes bien portantes, ($F(1,16) = 18,69$; $P = 0,01$). L'apprentissage n'a pas été possible après les 10 essais chez ces derniers (figure 21).

Après le traitement, l'acquisition de la disposition spatiale est possible chez les trypanosomés traités au mélarsozol. En outre, on peut observer une importante décroissance du nombre moyen d'erreurs après la fin de la cure (acquisition avant et après traitement au mélarsozol, $F(1,18) = 8,25$; $P = 0,02$). Ces différents pourcentages reviennent à des valeurs comparables à celles des sujets témoins, un mois après la fin du traitement, ($F(1,14) = 0,013$, ns). Comme le montrent les figures 22 et 23, la baisse des pourcentages d'erreurs est nette chez les malades au contrôle à d'un mois, ($F(1,17) = 16,85$; $P = 0,01$).

3.2.2) Epreuve d'évocation

Avant le traitement, les pourcentages d'erreurs sont très élevés à cette épreuve d'évocation. Comme dans le cas de la désignation, il n'y a pas d'essai sans erreur chez les trypanosomés du groupe B. La comparaison des performances des patients de ce groupe B avec celles des témoins montre une différence significative, ($F(1,17) = 17,81$; $P = 0,01$). Par contre, la différence est non significative entre les témoins et le groupe A.

Après la cure au mélarsozol, les pourcentages moyens d'erreurs baissent légèrement, ($F(1,18) = 1,43$; ns), puis de façon significative un mois après la fin du traitement, ($F(1,17) = 16,81$; $P = 0,01$). Les résultats des malades sont comparables, à cette période, à ceux des témoins, ($F(1,16) = 0,031$, ns), (figure 24, 25 et 26).

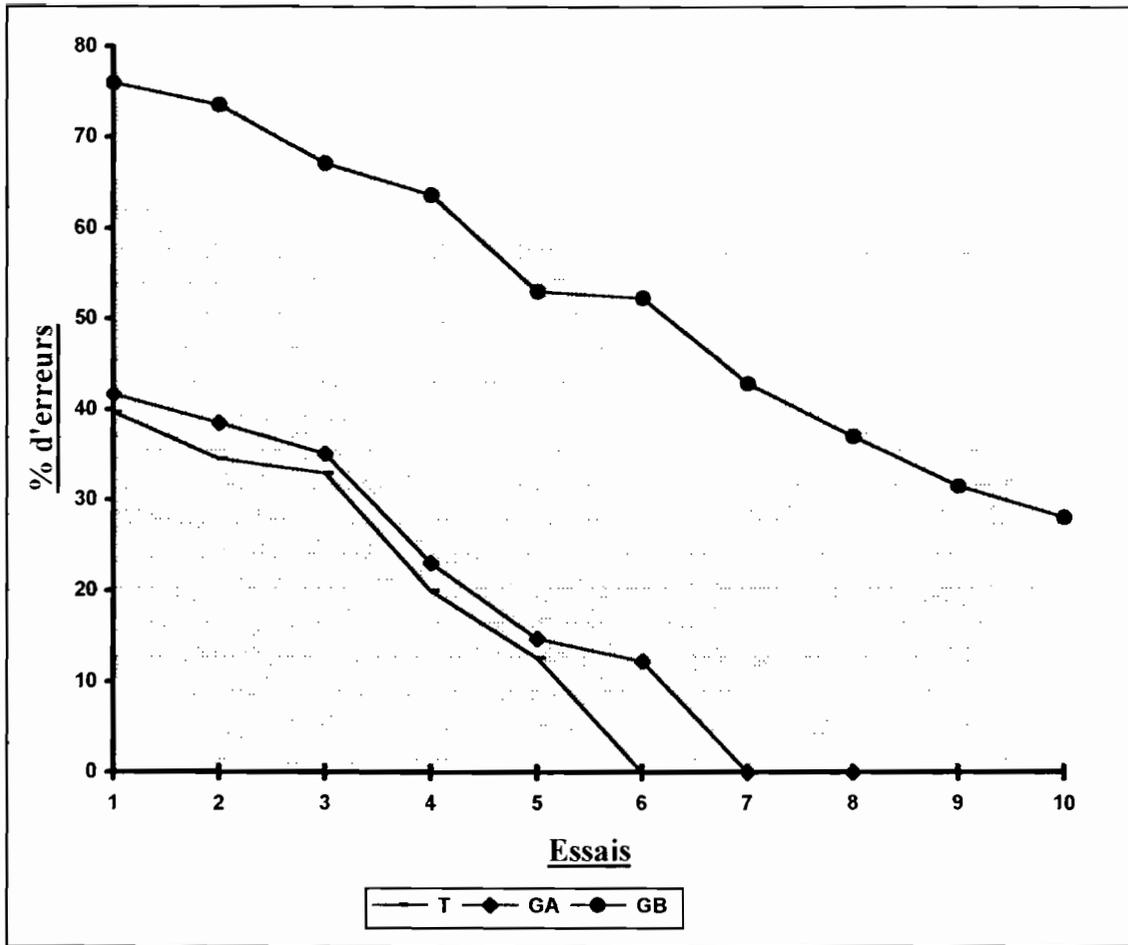


Figure: 21 : Performances des Trypanosomés avant la cure au Mélsarsoprol à l'épreuve de désignation.

GA : Patients du groupe A
 GB : Patients du groupe B

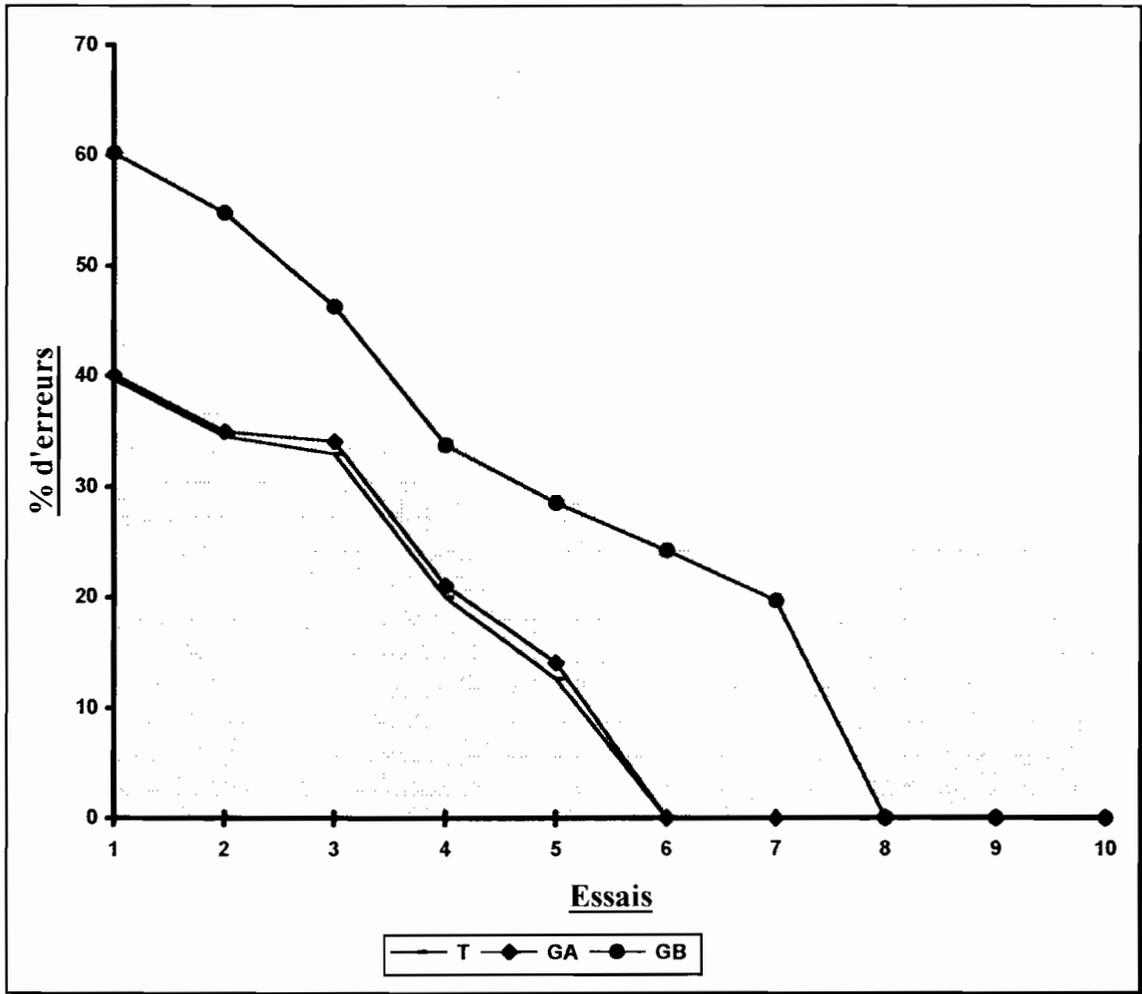


Figure 22 : Performances des Trypanosomés à l'épreuve de Désignation à la fin du traitement au Mélsarsoprol

T : Témoins
 GA : Patients du groupe A
 GB : Patients du groupe B

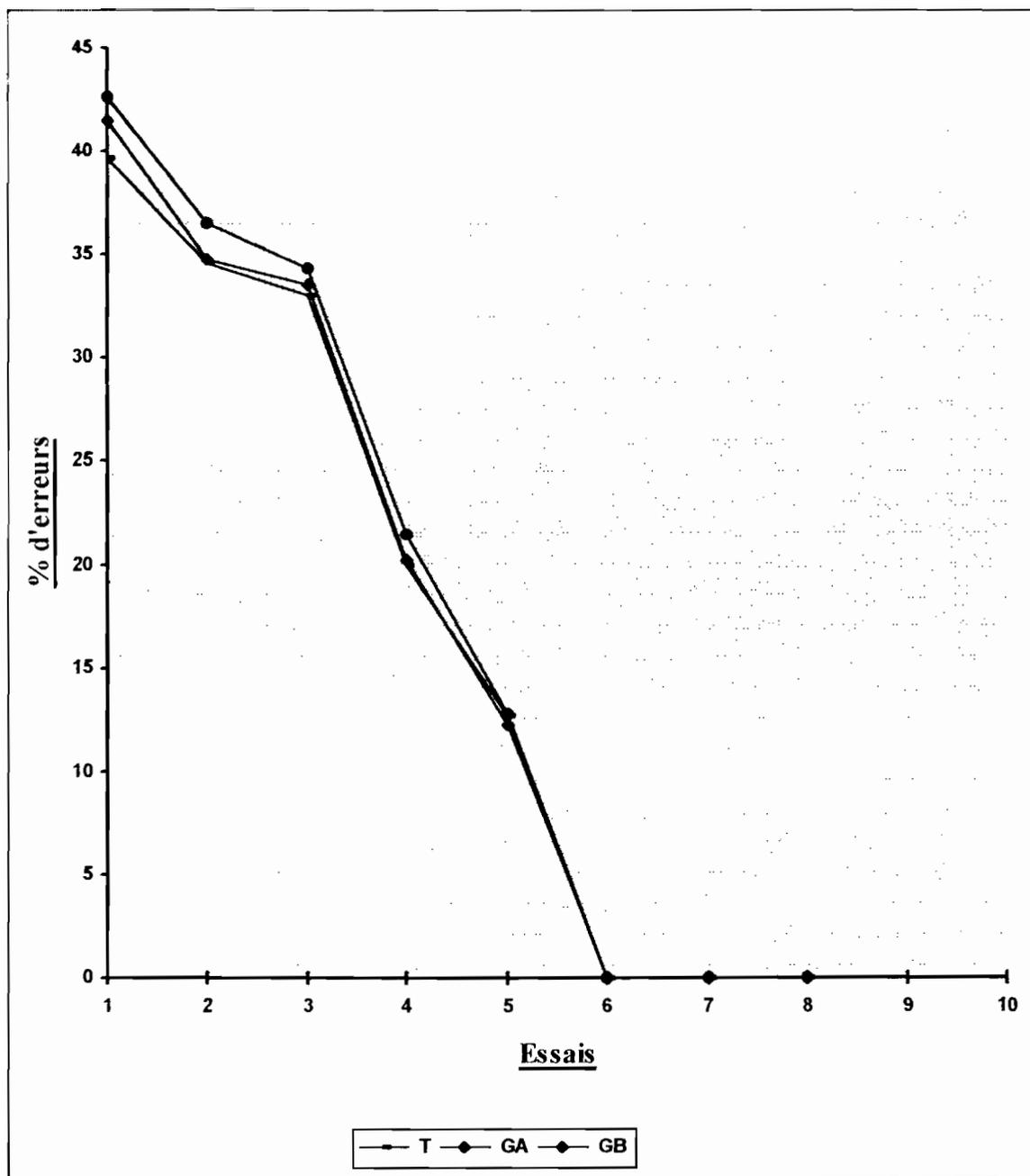


Figure 23 : Performances des Trypanosomés à l'épreuve de désignation, un mois après la fin du traitement au Mèlarsoprol.

T : Témoins
 GA : Patients du groupe A
 GB : Patients du groupe B

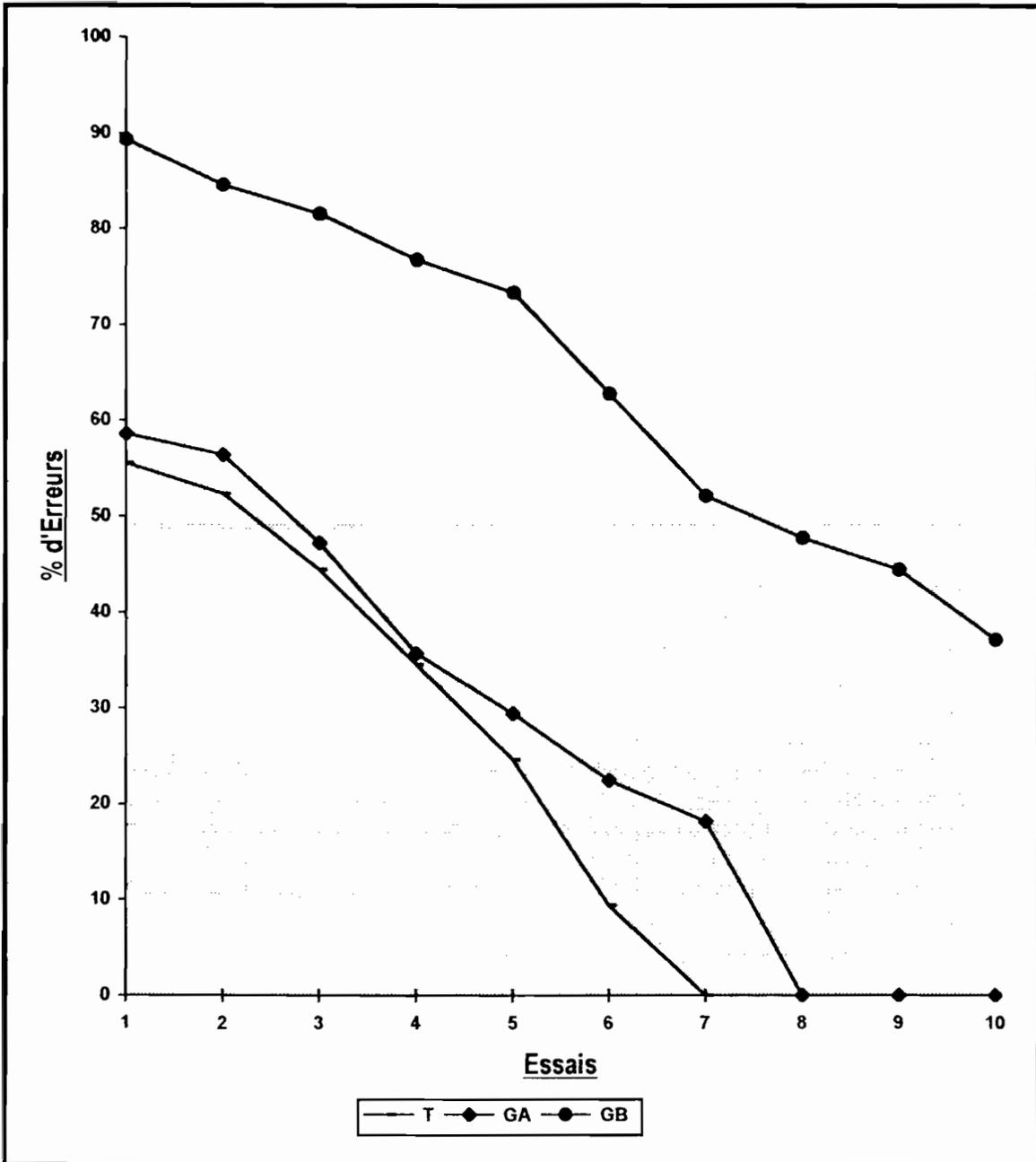


Figure 24 : Performances des Trypanosomés avant la cure au Mélsarsoprol à l'épreuve d'évocation.

T : Témoins
 GA : Patients du groupe A
 GB : Patients du groupe B

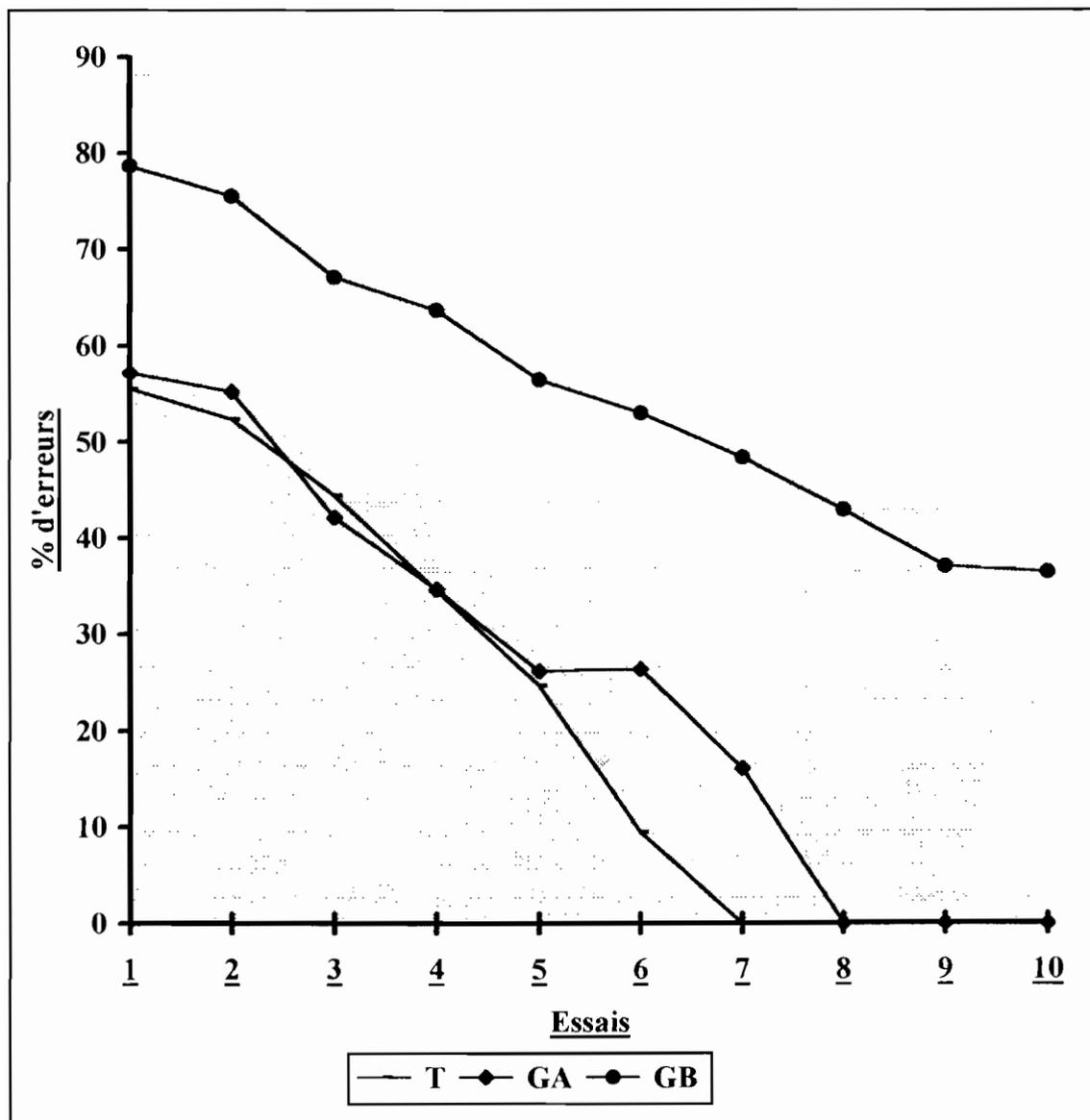


Fig.25 : Performances des Trypanosomés à l'épreuve d'évocation à la fin des traitements au Mélarsozol.

T : Témoins
 GA : Patients du groupe A
 GB : Patients du groupe B

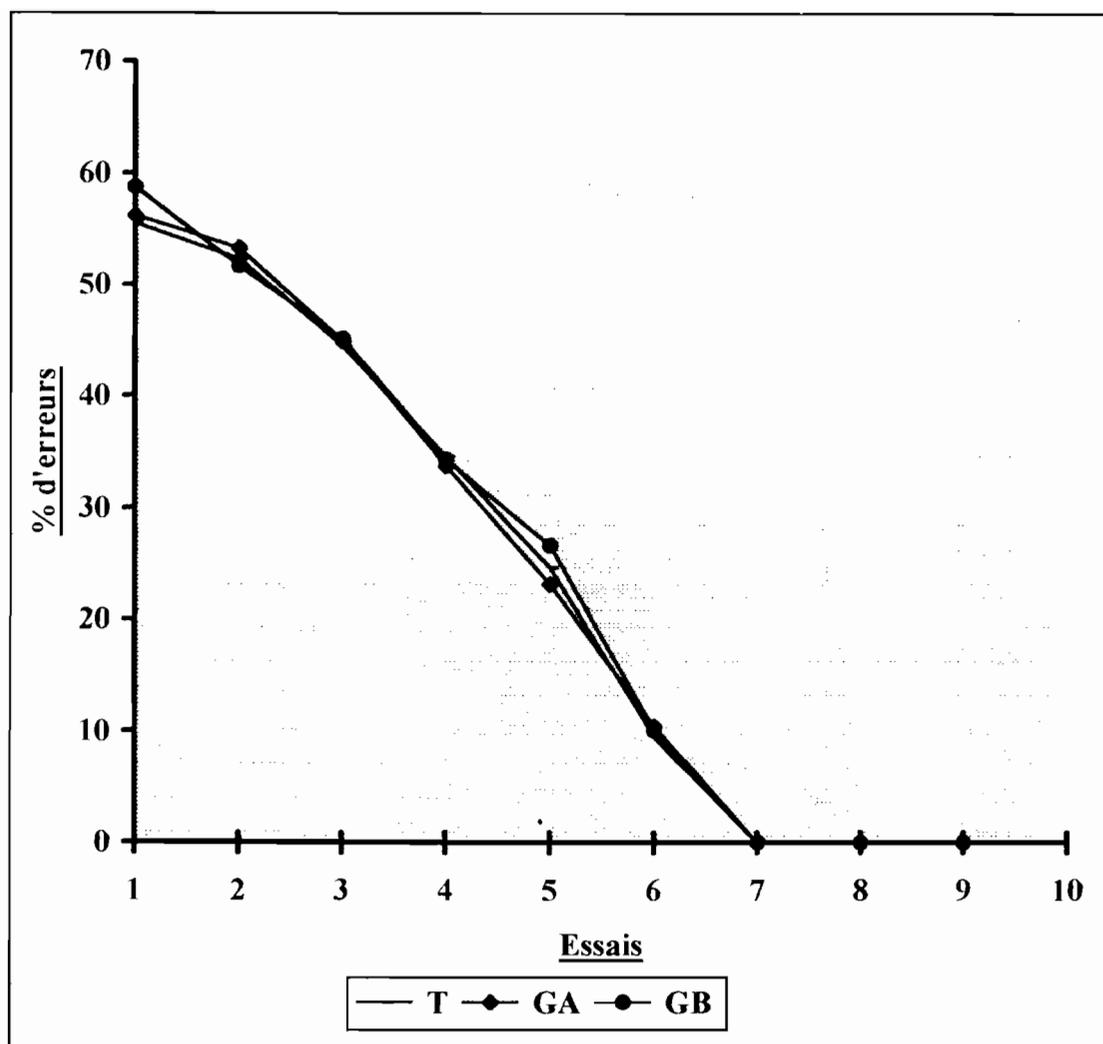


Figure 26 : Performances des Trypanosomés à l'épreuve d'évocation un mois après le traitement au Mélsarsoprol

T : Témoins
 GA : Patients du groupe A
 GB : Patients du groupe B

3 3) Malades trypanosomés au stade méningo- encephalitique traités au DFMO

3 3 1) Epreuve de désignation

Avant le traitement, comme le montre la figure 27, l'acquisition qui n'a pas été possible s'est faite à la fin de la cure . Les pourcentages d'erreurs sont plus élevés chez les malades que chez les témoins, ($F(1,16) = 19,33$; $P = 0,01$).

Après les 14 jours de traitement, ces valeurs décroissent nettement puis deviennent pratiquement identiques à celles des témoins un mois après la fin de la cure, ($F(1,14) = 0,0007$, ns).

3.3.2) Epreuve d'évocation

Avant le traitement, la différence entre les performances des patients et des sujets témoins est significative, ($F(1,17) = 18,11$; $P = 0,01$). Les trypanosomés sont incapables d'évoquer correctement les emplacements des différentes images qui leur ont été présentées (figure 28).

Après le traitement, l'évocation correcte commence dès le 9^{ème} essai. Les performances de ces malades ne sont pratiquement pas différentes de celles des témoins un mois après la fin de la chimiothérapie, ($F(1,16) = 0,00035$, ns).

4) Discussion

De façon globale, nos résultats montrent que l'épreuve de désignation est d'un niveau de difficulté moindre que l'épreuve d'évocation comme l'ont noté FOUILLOT et *al.* , (1993) chez des étudiants bien portants. Cela s'explique par le fait que lors de l'épreuve

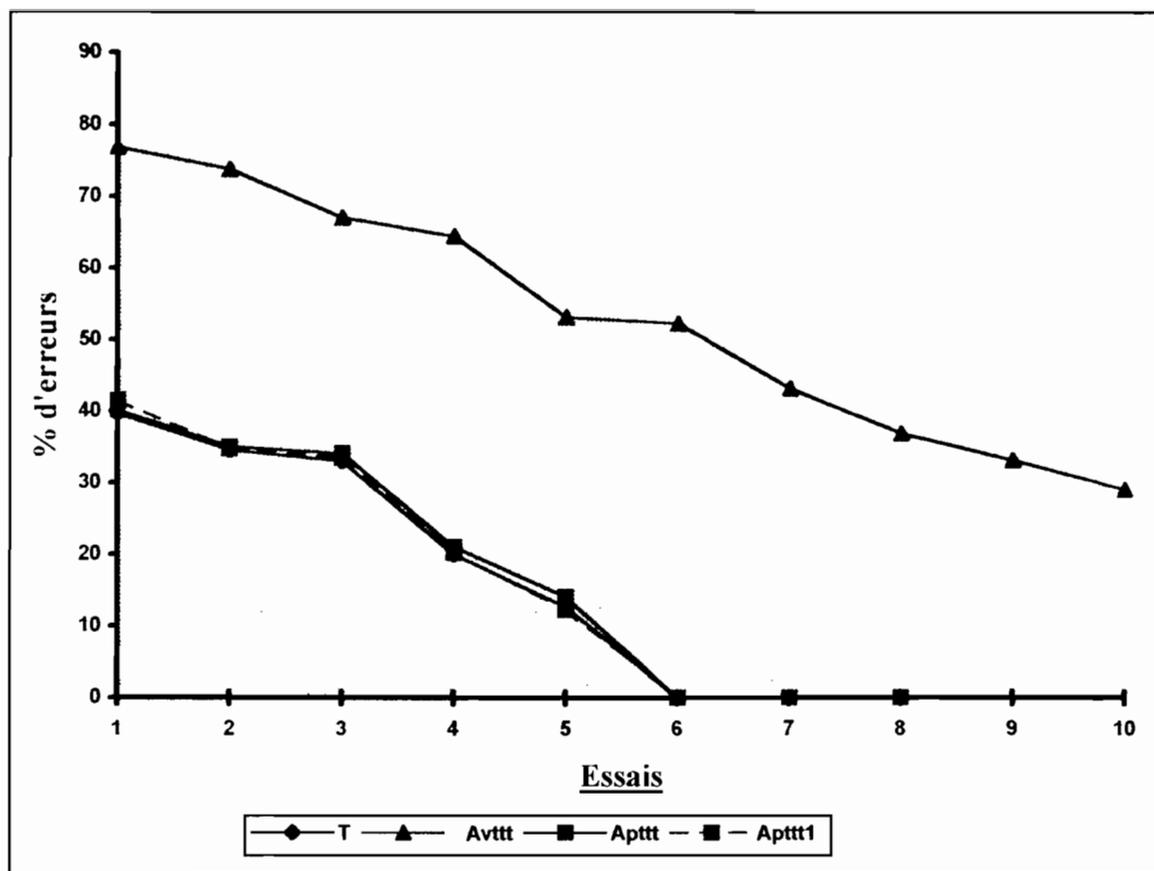


Figure 27 : Performances des Trypanosomés traités au DFMO à l'épreuve de désignation.

Avttt : Avant traitement
 Apttt : Après traitement
 Apttt1 : Contrôle à 1 mois après traitement
 T : Témoins

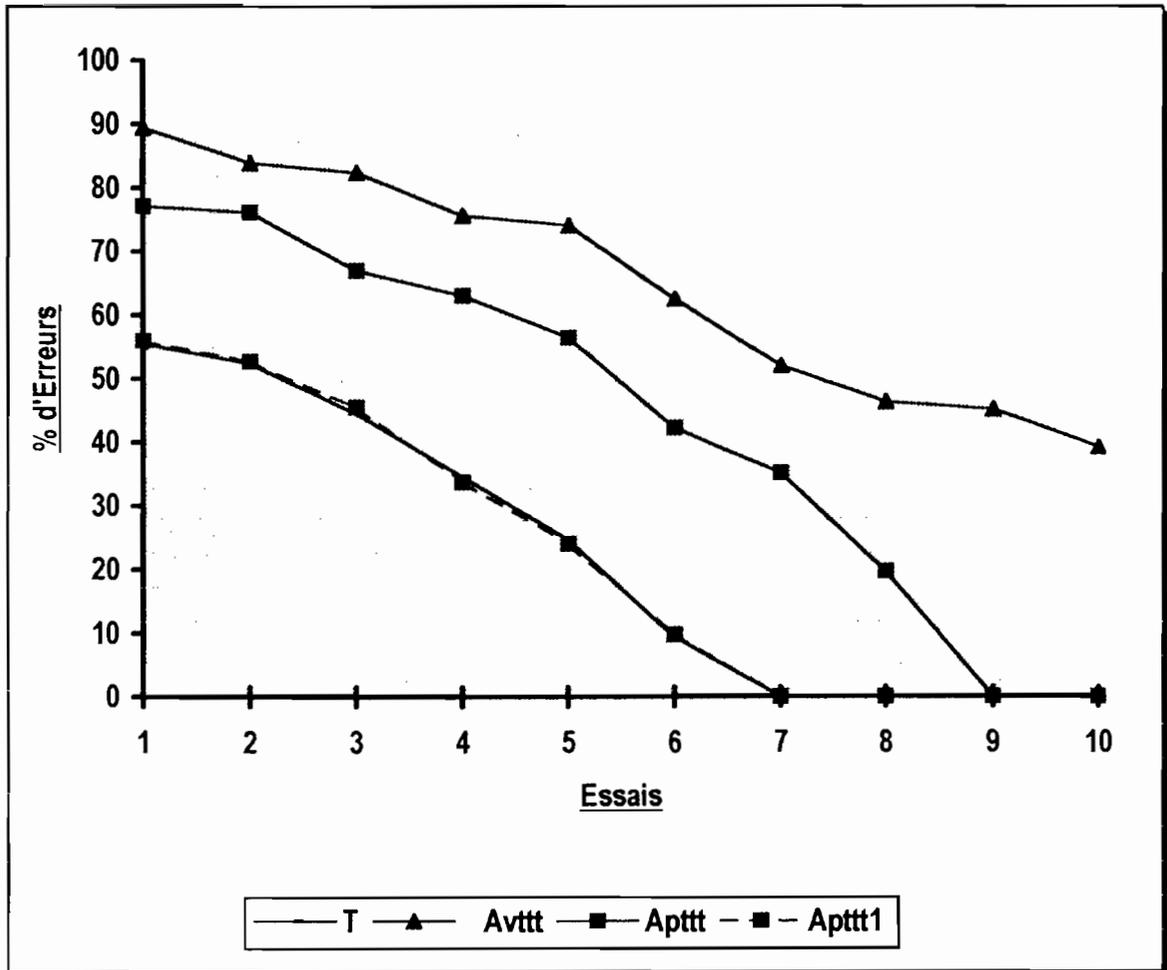


Figure 28 : Performances des Trypanosomés traités au DFMO à l'épreuve de d'évocation.

Avttt: Avant traitement
 Apttt: Après traitement
 Apttt1 : Contrôle à 1 mois après traitement
 T : Témoins

de designation, l'indice de récupération dont dispose le sujet est l'image que lui présente l'expérimentateur tandis que dans l'épreuve d'évocation, le sujet ne dispose plus de la présentation du dessin comme indice de récupération puisque la tâche consiste à évoquer verbalement les images occupant les cases du cadre. Par ailleurs, un acte de mémoire implique la reconstitution de certaines "constellations" de synapses et de neurones parmi toutes les "constellations" possibles qu'ils peuvent réaliser (FLORES, 1974). Sur le plan neurophysiologique, l'acte d'évocation consisterait alors à rechercher, à reconstruire et à reconnaître une " certaine constellation" déjà facilitée lors d'une situation antérieure.

Nos résultats indiquent des performances différentes entre les sujets témoins et les patients trypanosomés du groupe B. Les malades en phase lymphatico-sanguine et ceux du groupe A ont des résultats comparables, ce qui implique que ces deux groupes de sujets auraient un état de vigilance normale. Cependant, l'acquisition est pratiquement impossible chez les patients du groupe B, ce qui témoigne d'une importante perturbation de la vigilance associée à d'importants troubles neuropsychiques. Ces résultats rejoignent les données cliniques. En effet, l'acquisition repose sur certaines propriétés du réseau nerveux cérébral. Toutes les conditions qui altèrent le fonctionnement normal de cet organe retentissent sur l'acquisition et se manifestent par de l'amnésie continue (ou antérograde), c'est-à-dire par une difficulté de former des habitudes nouvelles ou d'acquérir des souvenirs nouveaux (GUILLAUME, 1974).

Les données cliniques montrent des troubles mineurs de la vigilance chez les malades en phase lymphatico-sanguine et chez les patients du groupe A. Ces derniers pourraient être classés dans une phase méningo-encéphalitique précoce tandis que ceux du groupe B qui ont de graves perturbations de la vigilance seraient à une phase d'atteinte nerveuse avancée. La phase méningo-encéphalitique de la THA se caractérise, à ses débuts, par une atteinte réversible des régions méso-diencephaliques du cerveau qui régulent la vigilance, le tonus et les mouvements (GALLAIS *et al.* , 1951 et 1953 ; GIORDANO, 1973 ; ANTOINE , 1977 ; DUMAS et GIRARD, 1978). Des études portant sur le cycle veille-sommeil de 24 heures, chez 8 trypanosomés en phase

précoce de la méningo-encéphalite, ont montré que ceux-ci présentent une désorganisation de l'alternance circadienne du sommeil et de l'éveil, sans modification de l'état de vigilance(BUGUET et *al.* , 1993). Les performances des trypanosomés en phase lymphatico-sanguine et ceux du groupe A s'expliquent donc par la préservation de l'état de vigilance.

Chez les patients du groupe B, les performances sont à rapprocher des troubles cliniques et paracliniques très prononcés. En effet, des ondes lentes delta associées à des rythmes thêta se produisent chez les sujets de ce groupe (BUGUET et *al.* , 1996) témoignant, à l'état de veille, d'une souffrance cérébrale. Le comportement des malades, à ce stade avancé de la méningo-encéphalite, semble alors indiquer que ce sont les conditions nécessaires à l'acte mnésique correct, et plus précisément, le fonctionnement des systèmes grâce auxquels il tend à se réaliser, qui paraissent perturbés par la maladie. Cette hypothèse se confirme davantage par les résultats des patients qui sont pratiquement identiques à ceux des témoins, un mois après la fin des cures.

5) Conclusion

Au vu des résultats obtenus, nous pouvons dire que les sujets en phase lymphatico-sanguine et ceux en phase méningo-encéphalitique précoce ne présentent aucun trouble de la mémoire, eu égard à leurs performances au test de la mémoire spatiale. Par contre, chez les sujets en phase méningo-encéphalitique avancée, on note d'importantes perturbations de cette fonction. En effet, ces patients font beaucoup plus d'erreurs et l'apprentissage n'est pas possible après les 10 essais.

Un des faits significatifs de cette étude est qu'elle a permis de montrer que la récupération de cette fonction (la mémoire spatiale) est possible après la chimiothérapie. Toutefois, on note une récupération plus rapide chez les patients traités au DFMO par rapport à ceux traités au méléarsoprol.

Compte tenu de la diversité des troubles cliniques et paracliniques observés chez les sujets trypanosomés, il nous a paru intéressant de tenter d'établir une typologie de ces patients. Pour cela, nous avons eu recours à l'analyse factorielle des correspondances (AFC).

APPROCHE ELECTRO-CLINIQUE

ETUDE DES RELATIONS ELECTRO-CLINIQUES PAR L'ANALYSE FACTORIELLE DES CORRESPONDANCES

1) Introduction

Dans cette dernière partie de notre mémoire, nous nous proposons d'établir, sur la base des données électroencéphalographiques et cliniques, une typologie des trypanosomés. En effet, bien que l'efficacité relative de la chimiothérapie au mélarsoprol ou au DFMO ait été mise en évidence, une classification des trypanosomés (en plusieurs groupes) permettrait de remédier au retard de diagnostic et d'adapter les traitements.

Mise en présence de patients en phase lymphatico-sanguine et méningo-encéphalitique de la THA à *T.b gambiense*, l'analyse factorielle des correspondances (AFC) nous a servi d'outil pour différencier des catégories nosologiques au sein de la population étudiée. Il convient de rappeler que l'AFC est une technique d'analyse des tableaux de contingence. Elle permet d'étudier les éventuelles relations pouvant exister entre plusieurs variables nominales.

2) Sujets et méthodes

2.1) Sujets

L'étude a porté sur 149 patients des deux sexes dont 48 au stade lymphatico-sanguin et 101 au stade méningo-encéphalitique de la maladie du sommeil.

2.2) Méthodes

Pour déterminer les éventuelles relations entre les anomalies électroencéphalographiques et les troubles cliniques des trypanosomés, une banque de données a été constituée à partir des données cliniques et des anomalies EEG décelées.

Les données cliniques extraites des dossiers des malades ont été classées, en terme de présence (désignée par le chiffre 1) et d'absence (désignée par le chiffre 2), en 9 catégories qui sont : hyperpathie, syndrome méningé, troubles de la vigilance, épilepsie, troubles de la motricité, troubles du comportement, troubles cardio-vasculaires, adénopathies et/ou prurit.

Les anomalies EEG ont été également classées de la même manière. Il s'agit des rythmes de bas voltage, de l'EEG normal, des rythmes alpha ou thêta dysrythmiques, des rythmes delta, des rythmes alpha et thêta sur fond d'ondes lentes, des rythmes alpha ralenti, des pointes ou polypointes, des rythmes rapides ou paroxystiques.

Les différentes variables retenues et la signification de leur abréviation sont résumées dans le tableau VI.

Toutes ces informations recueillies sont traitées statistiquement sur un ordinateur PC, grâce à un système portable d'analyse pour données numériques ou nominales (SPADN), version 2.0. Les données sont codées numériquement (1 ou 2) et le programme utilise des cartes disjonctives pour établir un tableau de contingence qui réunit la totalité de l'information. La présentation des liaisons sous forme de cartes factorielles permet d'évaluer les rapports de proximité entre les variables.

3) Résultats

La carte factorielle principale (axe 1 : horizontal = premier axe factoriel et axe 2 : vertical = deuxième axe factoriel) représente 84% de l'information contenue dans le tableau de contingence. Elle permet de distinguer deux variables qui ne sont pas spécifiques à un groupe donné ; il s'agit du syndrome méningé et des troubles cardio-vasculaires.

Tableau VI : Différentes variables retenues et la signification de leur

VARIABLES	abreviation		
	SIGNIFICATION DES ABREVIATIONS	EFFECTIF	%
EGP	: Etat général peu ou pas altéré (asthénie, fièvre, amaigrissement)	59	39,60
VNO	: Vigilance normale	59	39,60
TVI	: Troubles de la vigilance	90	60,40
SME	: Syndrome méningé	144	96,64
HYP	: Hypotonie ou hypertonie	14	9,40
HPT	: Hyperpathie	71	47,65
MNO	: Motricité normale	59	39,60
TMO	: Troubles de la motricité	90	60,40
TCV	: Troubles cardio-vasculaires	30	20,13
ADP	: Adénopathies + Prurit	37	24,83
EPI	: Crises épileptiques	19	12,75
REF	: Réflexes archaïques	11	7,38
NEU	: Troubles neurologiques et neuropsychiques	90	60,40
TCP	: Troubles du comportement (anorexie, agitation, indifférence, délire)	90	60,40
BAV	: Rythme EEG de bas voltage	15	10,07
EEG	: EEG normal	44	29,53
RAL	: Rythme alpha ou thêta disrythmique	15	10,07
DEL	: Rythme delta	57	38,26
RAT	: Rythmes alpha + thêta sur fonds d'ondes lentes	61	40,94
RAF	: Rythmes alpha ralenti	61	40,94
POI	: Pointes ondes ou polypointes	19	12,75
RAP	: Rythmes rapides ou paroxystiques	19	12,75

Comme l'indiquent les figures 29 et 30, l'analyse des diagrammes de l'AFC permet de distinguer 4 groupes de variables ayant des relations plus ou moins étroites.

Le premier groupe de variables ayant une relation de proximité (figure 29 A) concerne l'EEG normal, l'état général peu ou pas altéré (céphalées, asthénie, fièvre), la motricité et la vigilance normales associés à des adénopathies et au prurit.

Le deuxième groupe (figure 29 B) comprend les tracés EEG de bas voltage, avec parfois des rythmes alpha ou thêta disrythmiques, les réflexes archaïques (péri-oraux ou cheiro-oraux, pollico palmo mentonniers) et l'hypotonie ou l'hypertonie.

Le troisième groupe (figures 29 C et 30 C) correspond aux liaisons entre l'hyperpathie, les troubles graves du comportement, de la vigilance, de la motricité, les perturbations neurologiques et neuropsychiques et les tracés EEG constitués d'ondes delta avec intrication de rythmes thêta ou alpha ralentis.

Le quatrième groupe de variables (figures 29 D et 30 D) qui ont des liaisons étroites comprend l'épilepsie, les rythmes rapides et les tracés paroxystiques (pointes ou polypointes).

La carte factorielle secondaire (axe 1 : horizontal et axe 3 : vertical) confirme les données de la carte factorielle principale.

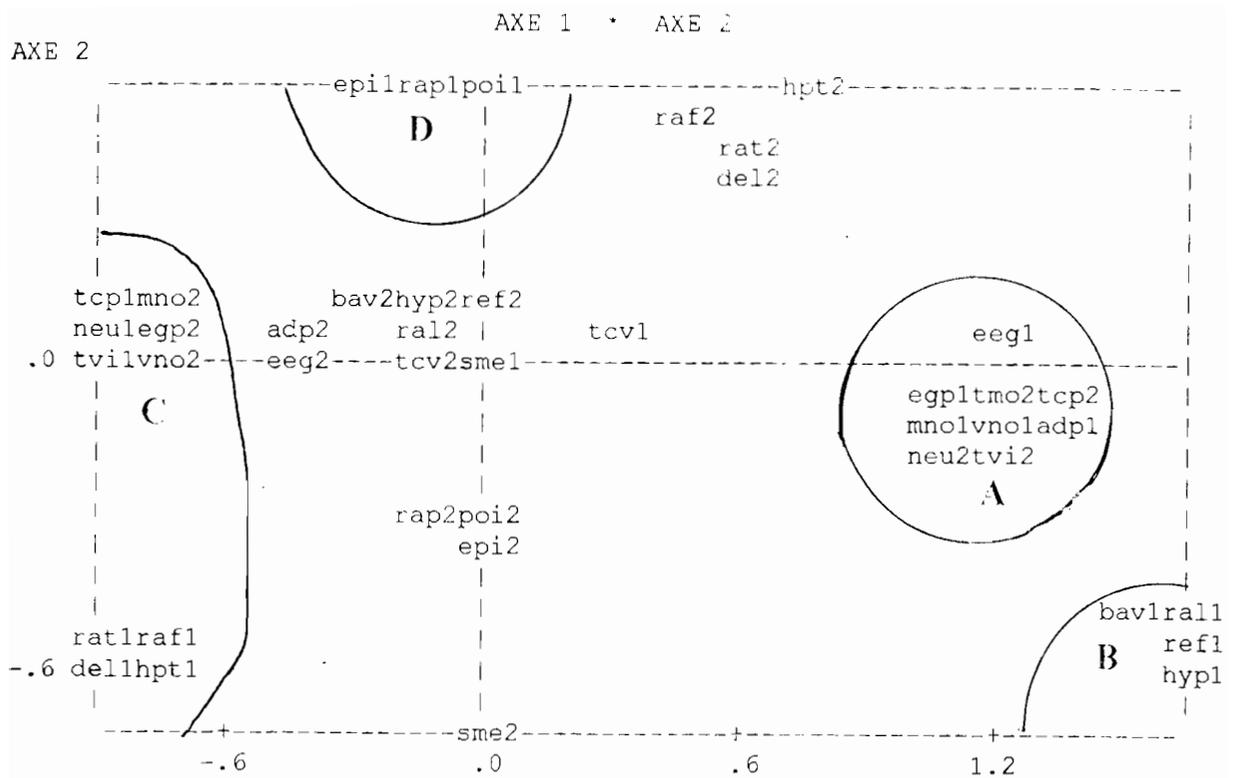


Figure 29 : Diagramme d'analyse factorielle des correspondances représentant les variables sur l'axe horizontal (axe 1) et sur l'axe vertical (axe 2).

Sur cette carte factorielle principale (axe 1 et axe 2), on peut noter deux variables centrales (le syndrome méningé et les troubles cardio-vasculaires). Les autres variables forment un nuage de points de part et d'autre et tout au long de l'axe horizontal et de l'axe vertical.

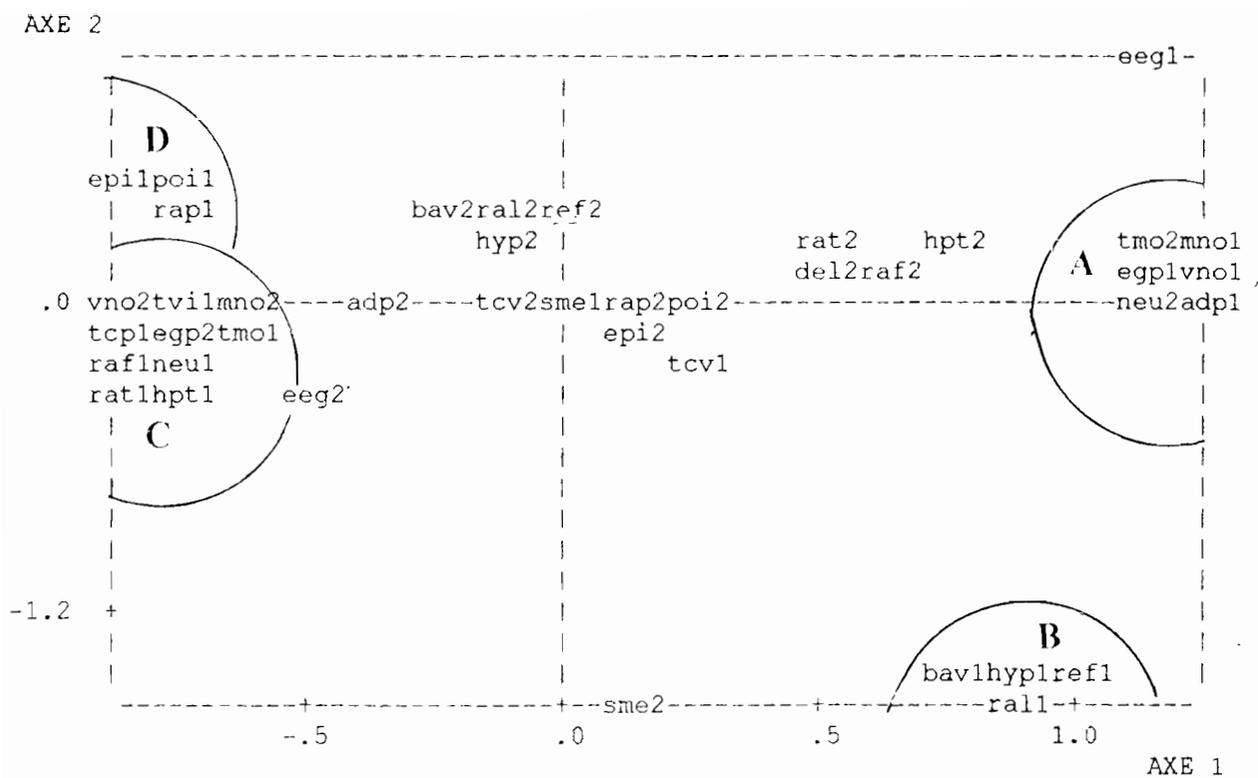


Figure 30 : Diagramme d'analyse factorielle des correspondances confirmant la répartition des différentes variables observées sur la carte factorielle principale.

4) Discussion

Sur la base des données cliniques et paracliniques, l'analyse factorielle des correspondances a permis de regrouper les 149 patients en quatre catégories. Toutefois, deux variables (syndrome méningé, troubles cardio-vasculaires) occupent une position centrale sur le diagramme, ce qui indique qu'elles ne sont pas spécifiques à un groupe donné.

Les sujets du groupe 1 présentent des signes cliniques mineurs (adénopathie, prurit), un état général peu ou pas altéré et une vigilance normale. Les signes cliniques et électroencéphalographiques présentés par les patients du groupe 1 suggèrent qu'ils sont à la phase lymphatico-sanguine de la maladie. Ce type de malades est rare à l'admission en clinique au PRCT (DOUA *et al.* , 1988).

Le deuxième groupe comprend des trypanosomés qui ont une hypotonie ou une hypertonie associée à des réflexes archaïques et à des tracés EEG peu ou pas altérés, de bas voltage. Les anomalies EEG observées chez les patients de ce groupe ressemblent à celles relevées par CAMARA (1991), chez certains trypanosomés présentant des troubles cliniques peu prononcés et au cours d'une phase d'endormissement normale (HAMON, 1994). La disrythmie des ondes alpha et particulièrement des ondes thêta, pourrait marquer le passage de la barrière hémato-encéphalique par les trypanosomes. Ces signes paraissent montrer que les malades du groupe 2 sont au début de la phase méningo-encéphalitique de la maladie du sommeil (HAMON *et al.* , 1995).

Le troisième groupe de patients présente une hyperpathie, des troubles majeurs de la vigilance, de la motricité ainsi que des perturbations neurologiques et neuropsychiques. Leur EEG est très altéré et est caractérisé par des bouffées de thêta ou d'alpha ralenti sur un fond d'ondes delta. Ces signes cliniques très prononcés et les tracés EEG très perturbés laissent supposer que les patients de ce groupe sont à un stade avancé de la méningo-encéphalite. En effet, la phase méningo-encéphalitique de la maladie du sommeil se caractérise, à ses débuts, par une atteinte réversible des régions méso-diencephalique du cerveau qui régule la vigilance, le tonus et les mouvements (GALLAIS *et al.* , 1951 et 1953 ; GIORDANO, 1973 ; ANTOINE, 1977 ; DUMAS *et*

GIRARD, 1978). L'intrication des ondes lentes et les rythmes alpha ou thêta suggèrent qu'il pourrait y avoir "télescopage" entre les phases de veille et de sommeil chez ces malades. Cela a pour conséquence la désorganisation des états de vigilance, ce qui explique les troubles neurologiques et neuropsychiques relevés.

Les sujets du quatrième groupe ont des crises épileptiques qui se caractérisent par des ondes paroxystiques et des rythmes rapides. La relation entre ces différentes variables, témoigne d'une souffrance cérébrale aiguë (DUMAS et GIRARD, 1978). Les anomalies électroencéphalographiques relevées dans ce groupe paraissent alors indiquer une irritation du système nerveux central, provoquant ainsi "un embrasement cérébral".

5) Conclusion

Certes, aucune corrélation stricte entre les signes cliniques et les anomalies EEG n'a jamais été observée chez les trypanosomés (DUMAS et GIRARD, 1978 ; CAMARA, 1991 ; HAMON et CAMARA, 1992). Mais, les résultats de cette étude, en accord avec des observations antérieures (GIORDANO et al. , 1977 ; HAMON et CAMARA, 1992 ; HAMON et al. , 1995), semblent montrer un parallélisme assez étroit entre la sévérité des tableaux cliniques et l'importance des anomalies EEG de veille (HAMON et al. , 1995). En outre, la phase méningo-encéphalitique de la THA à *T.b gambiense* est un stade qui regroupe des patients présentant des niveaux d'atteinte différents.

Par ailleurs, à l'heure où sont demandés aussi bien des efforts d'économie que d'efficacité dans les traitements, l'utilisation de la méthode d'analyse factorielle des correspondances pourrait aider dans la précision des diagnostics, ce qui permettrait d'adapter la chimiothérapie.

E/ CONCLUSION GENERALE

Selon l'OMS (1986) la maladie du sommeil représente un risque sérieux pour 50 millions d'individus. En Côte-d'Ivoire, cette maladie constitue une menace pour les populations des zones endémiques, essentiellement rurales, en particulier, celles des régions du Haut Sassandra (DALOA, VAVOUA) et de la Marahoué (BOUAFLE, SINFRA).

L'étude de l'électrogenèse cérébrale spontanée nous a permis d'observer chez des trypanosomés en phase d'état de la maladie, une désorganisation de l'électroencéphalogramme comme l'a observé CAMARA en 1991. La présence d'ondes lentes de type delta associées à du thêta et/ou à de l'alpha suggère que les trypanosomés se trouvent dans un état de vigilance intermédiaire entre l'éveil et le sommeil lent. Ce niveau d'activation, relativement bas, semble expliquer, en partie, les troubles mnésiques relevés chez les patients en phase méningo-encéphalitique avancée.

Le recours aux critères électroencéphalographiques spontanés nous a également permis de suivre les effets de deux thérapies, le mélarsoprol et le DFMO, sur la récupération de l'EEG de veille chez des trypanosomés. Nos résultats confirment que la normalisation de l'EEG est rare peu de temps après la fin des thérapies. En outre, notre étude a montré que cette normalisation se produit au bout de six et douze mois, respectivement, après un traitement au DFMO et au mélarsoprol. Le DFMO apparaît, donc, beaucoup plus efficace que le mélarsoprol. Ces données, en accord avec les observations cliniques, montrent que l'EEG constitue un bon critère pour suivre les effets des cures, avec la possibilité d'interrompre ou d'adapter les doses administrées dès l'apparition sur l'électrogenèse cérébrale, des premiers symptômes d'intolérance.

Par ailleurs, l'approche comportementale indique que les patients en phase lymphatico-sanguine et ceux du groupe A ne présentent aucun trouble de la mémoire spatiale dans la mesure où leurs performances sont comparables à celles des sujets témoins. Cependant, les patients du groupe B présentent d'importantes perturbations de la mémoire spatiale, eu égard à leurs performances au test de la mémoire spatiale. Néanmoins, ces activités mnésiques perturbées sont rétablies après les traitements chimiothérapeutiques. En somme, les processus mnésiques chez les trypanosomés restent

réceptifs, bien qu'atténués et ne sont ralentis que durant la phase tardive de la méningo-encéphalite. Cette approche comportementale permet, donc, de cerner les conduites des patients et de suivre leur accompagnement psychologique.

Les difficultés d'un dépistage exhaustif des malades trypanosomés du fait de la diversité des tableaux cliniques et paracliniques, nous ont amené à recourir à l'analyse factorielle des correspondances en vue de dresser une typologie des patients étudiés. Ainsi, à partir des données cliniques et paracliniques, avons-nous distingué quatre groupes de trypanosomés :

- des patients ayant des troubles cliniques mineurs avec un état général peu ou pas altéré et une vigilance normale ;

- des sujets présentant une hypotonie ou une hypertonie avec des réflexes archaïques associés soit à des tracés EEG microvoltés plus ou moins altérés, soit à des rythmes alpha et/ou thêta disrythmiques ;

- des trypanosomés montrant une hyperpathie associée à des troubles graves de la vigilance, de la motricité, et à des perturbations neurologiques et neuropsychiques ;

- enfin, des malades présentant des crises épileptiques se traduisant électriquement par des ondes rapides et paroxystiques.

Loin d'être parfaite, cette méthode d'analyse factorielle des correspondances offre ainsi la possibilité de dresser une classification des malades trypanosomés, ce qui permet de faciliter le diagnostic et, par conséquent, d'adapter les traitements chimiothérapeutiques.

La question qui découle de ce travail pluridisciplinaire, est de savoir si la persistance des anomalies EEG relevées chez les trypanosomés peut être corrélée avec un stade structural de la neuropathologie. Cette perspective sera abordée dans un proche avenir. A ce sujet, l'expérimentation animale nous serait, alors, d'un grand intérêt compte tenu des problèmes éthiques chez l'homme. Par ailleurs, nous envisageons d'étudier, les critères EEG dans les formes neurologiques du paludisme et d'autres pathologies tropicales qui ont un retentissement sur le système nerveux central.

F/ REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

ANTOINE, Ph. Etude neurologique et psychologique de malades trypanosomés et leur évolution. *Ann. Soc. Belge Méd. trop.* ; 1977, 57(4-5) : 227-247.

ADAMS, J.H. ; HALLER, L. BOA, F.Y. ; DOUA, F. ; DAGO, A. et KONIAN, K. Human African Trypanosomias (*T.b. gambiense*). A study of fatal cases of sleeping sickness with some observations on acute reactive encephalopathy. *Neuropathology and Applied Neurology* ; 1986, 1 : 81-94.

B

BACCHI, C.J. ; GAROFALO, J. ; MOCKENHAUPT, D., Mc CANN, P.P. ; DIEKEIMA, K.A. ; PEGG, A.E. ; NATHAN, H.C. ; MULLANEY, E.A. ; CHUNOSOFF, L. ; SJOERDSMA, A. et HUNTNER, S.A. In vivo effect of alpha D, L-difluorométhylornithine on the metabolism and morphology of *Trypanosoma brucei* *Molec. Biochem. Parasitol.* ; 1983, 7: 209-225.

BACCHI, C.J. ; NATHAN, C.H. ; HUNTER, S.H. ; Mc CANN, P.P. et SJOERDSMA, A. Polyamine metabolism. A potential therapeutic target in trypanosomes science ; 1980, 210 : 332-334.

BALLEREAU, C. La trypanomiase humaine du jeune enfant. Thèse de Médecine, Dakar 1966 : 119p.

BENZECRI, J.P. et BENZECRI, F. *Pratique de l'analyse des données, analyses des correspondances. Exposé élémentaire.* Paris: Dunod, Coll. Pratique de l'analyse des données, 1980.

BERGER, H.(1924). In: **J. DELAY ; G. VERDEAUX et J. GACHES.** Electroencéphalographie clinique. Masson (Eds) ; 1978, troisième édition, 231 p.

- BERT, J. ; COLLOMB, H. ; FREZIL, J. et GASTAUT, H.** Etude électroencephalographique du sommeil nocturne au cours de la trypanosomiase humaine africaine.
Etudes électroencéphalographiques. Paris. MASSON; 1965 : 334-352.
- BOA, F. Y. ; TRAORE, F. ; DOUA, F. ; KOUASSI-TRAORE, M.T. ; KOUASSI, B. E. et GIORDANO, C.** Les différents tableaux cliniques actuels de la Trypanosomiase humaine africaine à *T.b.gambiense*. Analyse de 300 dossiers du foyer de Daloa. Bull. Soc. path. ex. ; 1988, 81 : 427-444.
- BOUET, G.** *Journal officiel de la Côte d'Ivoire*, 29 février 1908, n°4, 75p.
- BRAULT, A.** Maladies des pays chauds. Paris. BALLAERES (Eds), août 1898, publié en 1900, 41p.
- BRONNER, U. ; DOUA, F. ; ERICSON, O. ; GUSTAFSSON, L. L. ; MIEZAN, T.W. ; RAIS, M et ROMBO, L.** Pentamidine concentration in plasma, whole blood and cerebrospinal fluid during treatment of *Trypanosoma gambiense* infection in Côte d'Ivoire. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. , 1985, 85 : 608-611.
- BRUCE, S. D. ; HAMERTON, A. E. ; BATEMAN, H.R. ; MATCH KIE, F. P. et LADY, B.** Sleeping sickness and other diseases of man and animals in Uganda during the years 1908-1910 . Rep. Sickn. Comm. R. SOC. ; 1911 ; 11 : 1-294
- BUGUET, A. ; BERT, J. ; TAPIE, P. ; TABARAUD, F. ; DOUA, F. ; LONSDORFER, J. ; BOGUI, P. and DUMAS, M.** Sleep-wake cycle in human african trypanosomiasis. J. clin. Neurophysiol. ; 1993 10(2): 190-196.

BUGUET, A. ; MONTMAYEUR, A. ; BOURDON, L. ; AUZELLE, F. ;
TAPIE, P. ; BERT, J. ; TABARAUD, F. ; DUMAS, M. ; BOGUI,
P. ; DOUA, F. ; STANGHELLINI, A. ; SARDA, J. ; MUANGA,
G. ; RADOMSKI, M.W. ; CLAUSTRAT, B. ; CESPUGLIO, R.
La maladie du sommeil : trouble majeur des rythmes
circadiens. Revue scientifique et Technique de la Défense,
1995 3, 107-117

C

CAMARA, P.A. *Etude des critères électroencéphalographiques
spontanés et induits, appliquée à l'analyse des perturbations de
la vigilance et du traitement de l'information sensori-motrice chez
l'homme*. Thèse de Doctorat de 3e cycle en
Psychophysiologie, Univ. Abidjan, décembre 1991, n°163, 132p.

COLLOMB, H. ; AYATS, H. ; MARTINO, P. et LARVIERE, M. Les
incidents et les accidents du traitement de la trypanosomiase
par le Mel W (deuxième note à propos de quarante nouvelles
observations). Bull. Soc. méd. Afr. Noire.
Langue Franç. ; 1964, 9 : 325-329.

COLLOMB, H. ; BERT, J. et ZWINGELTEIN, J. Intérêt de l'examen
électroencéphalographique dans le diagnostic de la
trypanosomiase africaine. Tropical Neurology, proceedings of the
first international symposium, Buenos Aires ; 1963 : 216-226.

COLLOMB, H. ; DEMARCHI, J. et MILETTO, G. Trypanosomiase
humaine africaine. In: *Traité de Médecine*. Paris. MASSON
(Eds) ; 1958 : 263-350.

COLLOMB, H. et GIRARD, P.L. Troubles psychiques au cours des
affections parasitaires, des mycoses, de la lèpre. In: *Encyclopédie
médico-chirurgicale* (Paris) ; 1970 : 1-16.

CORRE, A. Recherches sur la maladie du sommeil. Arch. méd. Nav. ,
1877, 27 : 292-312 ; 330-356

D

DAGNOGO, M. Comportement dispersif et alimentaire de *Glossina palpalis rabineau-DESVOIDY, 1830* (Diptera- Glossinidae) en relation avec la transmission de la trypanosomiase humaine africaine en Côte-d'Ivoire. Thèse de Doctorat ès-Sciences Naturelles en Entomologie médicale, Univ. Abidjan, Février 1994, 269p.

DEBROISE, A. ; DEBROISE-BALLERAU, C, STAGE, P. et REY, M. La trypanosomiase du jeune enfant. Arch. Franç. Pédiat. ; 1968, 25: 703-720.

DELACOUR, J. Neurobiologie de l'apprentissage. In: J. DELACOUR, Ed. Neurobiologie des comportements, Hermann, 1984: 215-258.

DEMENT, W. et KLEITMAN, N. Cyclic variation in EEG during sleep and their relation to eyes movement, body motility and dreaming. electroenceph. clinic. Neurophysiol. ; 1957, 9 : 673-690.

DE RAADT, P. "Trente années de recherche sur la trypanosomiase". Deuxième congrès de Neurologie tropicale, Limoges, 21-23 septembre 1994.

DOMERGUE-CLOAREC, D. *Politique coloniale française et réalités coloniales : l'exemple de la santé en Côte d'Ivoire : 1905-1958.* Th. Ex. ès-Lettres et Sc.Hum. Univ. Poitiers, 1984, 1984, 350p.

DOUA, F. Lutte contre la trypanosomiase. Résultats des campagnes de prospection médicale effectuées en 1988 et compte rendu du premier séminaire de recyclage des équipes de prospection des SSR. ; 1989, 20-25 Février.

DOUA, F. Traitement spécifique des trypanosomes : critères et quantification du rendement thérapeutique, de la résistance, des rechutes et de la létalité (résultats observés chez 378 sommeilleux traités à l'Arsobal à Daloa). Habbema, J.D.F. et Muynck, (eds), 1992.

DOUA, F et BOA, Y.F. Human Trypanosomiasis in the Ivory Coast : therapy and problems. *Acta tropica*, 1993, 54 : 163-168.

DOUA, F. ; BOA, Y.F. ; SCHETER, P.J. ; MIEZAN, T.W. ; DIAL, D. ; SANON, S.R. ; DE RAADT, P. ; HAEGELE, K.D. ; SJOERDSMA, A. and KONIAN, K. Treatment of human late stage Gambiense Trypanosomiasis with -Difluoro-methylornithine (Eflornithine): Efficacy and tolerance in 14 cases in Côte d'Ivoire. *Am.J. Trop. Med. Hyg.* , 1987, 37 : 525-533.

DOUA, F. ; MIEZAN, T.W. ; SANON, S.J.R. ; BOA, Y.F. and BALTZ, T. The efficacy of pentamidine in the treatment of early-late stage trypanosoma brucei gambiense Trypanosomiasis. *Am. J. Trop. Hyg.* , 1996, 55 (6) : 586-588.

DUMAS, M. ; BRETON, J.C. ; PESTRE-ALEXANDRE, M. ; GIRARD, P.L. et GIORDANO, C. Etat actuel de la thérapeutique sur la trypanosomiase humaine africaine. *La Presse médicale*, 1985, 14(5), 253-256

DUMAS, M. et BOA, F. Y. "Human african trypanosomiasis». In: *handbook of clinical neurology*, A. A. Harris, Ed. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1988 : 339-344.

DUMAS, M. et GIRARD, P. L. Human african trypanosomiasis. In: P.J., WINKEN et G.W., BRUBYN (Eds), *Handbook of clinical Neurology*. North Holland Publishing Compagny, Amsterdam; 1978, 35 : 67-83

DUVALET, G. ; STANGHELLINI, A.; SACCHARIN, C. et VINCENT, J.F. Le foyer de Trypanosomiase humaine de Bouaflé (République de Côte-d'Ivoire). Enquête clinique, parasitologique et séro-immunologique. *Méd. Trop.*, 1979, 39: 517-526.

F

FLORES, C. La mémoire. Que sais-je ? n° 350 PUF,1974, 127 p.

FORD, J. et KATONDO, K.M. Maps of the tse tse flies (*Glossina*) distribution in Africa, 1973, according to subgeneric groups on scale of 1/5000000. Bull. Animal Health Production Africa, 1977, 25 : 187-193.

FOUILLOT, C. et THUNNIN, O. Rapport de stage d'initiation à la recherche au laboratoire de Psychologie Expérimentale, Université de Nice 1993, 12p.

FREZIL, J.L. La Trypanosomiase humaine en République populaire du Congo. Travaux et documents de l'ORSTOM, 1983, 155, 165p.

G

GALLAIS, P. et BADIÉ, M. Recherches sur l'encéphalite de la trypanosomiase humaine africaine. Corrélations clinique, anatomique, électroencéphalographique et biologique. Méd. Trop. (Marseille); 1952, 12 633-6723.

GALLAIS, P. ; CROS, R. ; PRUVOST, A. ; PLANQUES, L. ; CARDAIRE, G.; MILETTO, G. LEVY-CAVALERI. G ; BERT, J. et FONS, R. Etude clinique, biologique, électroencéphalographique, parasitologique de la trypanosomiase d'inoculation. Méd. trop. (Marseille) ; 1953, 13 : 807-843.

GALLAIS, P. ; GASTAUT, H. ; CARDAIRE, G. ; PLANQUES, L. ; PRUVOST, A. et MILETTO, G. *Etude électroencéphalographique de la trypanosomiase humaine africaine.* Rev. Neurol. ; 1951, 85: 95-104.

GANDOLFO, G. Le système somesthésique chez le rat: étude de la transmission thalamique et de la réactivité corticale au cours du cycle veille-sommeil. Thèse de doctorat de 3e cycle, Univ. Nice, 1980, 152p.

GASTAUT, H. ; VIGOUROUX, M. ; TREVISAN, C. et REGIS, H. *Les activités cérébrales spontanées et évoquées chez l'homme.* GAUTHIER-VILLARDS (Eds), Paris ; 1967, 236p.

GEIGY, R ; JENNI, C. ; KAUFFMAN, M. ; ONYANGO, R. et WEISS,
Identification of *T. brucei* sub. group strains isolated from game.
Acta Trop. , 1975, 32: 190-205

GINOUX, P.Y. et FREZIL, J.L. *Recherches sur la latence clinique de
trypanotolérance humaine dans le couloir du fleuve Congo.*
Cah. ORSTOM. Série Ent. Méd. Parasitol. , 1983, 19 : 33-40

GINOUX, P.Y. ; LANCIEN, P. ; FREZIL, J.L. et BISSADIDI, N. Les
échecs du traitement la trypanosomiase à *T.b. gambiense* au
Congo. *Méd. Trop. (Marseille)* ; 1984; 44 : 149-154.

GIORDANO, C. Les signes neurologiques et électrophysiologiques de
la trypanosomiase humaine africaine. *Méd. Afr. Noire*, 1973;
20:317-324.

GIORDANO, C. ; CLERC, M. ; DOUTRIAUX, C. ; DOUCET, J. ;
NOZAIS, J.P. ; BUREAU J.P. ; et PIQUEMA1, M. Le diagnostic
neurologique au cours des différentes phases de la
trypanosomiase humaine africaine. *Ann. Soc. Belge méd. trop.* ,
1977, 57 (4-5) : 213-225.

GIORDANO, C. DUMAS, M. ; KOUASSI, B. ; BOA, F. et PIQUEMAL,
M. Les aspects électroencéphalographiques de la maladie du
sommeil (trypanosomiase humaine africaine). Read before the XIth
Int. Congr. of tropical medicine and malaria, calgary ; 1984, 16-22
september.

GLIN, L. *Contribution à la connaissance des mécanismes du
comportement veille-sommeil chez le rat.* Thèse de Doctorat de 3e
cycle en Neurosciences, Univ. Aix-Marseille II, 1985, 122p.

GRAHAM, D.L., BEHAN, P.O. et MOORE, I.A.R. Brain damage
complicating septic shock acute haemorrhagic leucoencephalites as
a complication of the generalized schwartzman reaction. *Journal of
Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; 1979, 42 : 19-28.

GUILLAUME, P. Manuel de psychologie, PUF, 1974, 315 p.

H

HALLER, L. ; ADAMS, J.H. ; MEROUZE, F. et DAGO, A. Clinical and pathological aspects of human african trypanosomiasis (*T.b.gambiense*) with particular reference to reactive arsenical encephalopathy Am. J. Trop. Hyg., 1987 : 503-513.

HAMON, J.F. et CAMARA, P.A. Etude électroencéphalographique de la méningo-encéphalite à *Trypanosoma brucei gambiense* avant et après traitement au mélarsoprol. Neurophysiol. Clin., Elsevier, Paris, 1991, 21 : 173-181.

HAMON, J. F. Contribution des critères électroencéphalographiques spontanés et liés à l'événement à une approche psychocognitive des mécanismes de la préparation perceptivomotrice chez l'homme.

Document de synthèse de l'habilitation à diriger des recherches, Nice, 1994 : 141p.

HAMON, J.F. et CAMARA, P.A. Etude électroencéphalographique chez les trypanosomés en phase méningo-encéphalitique de la trypanosomiase humaine africaine à *Trypanosoma brucei gambiense* avant et après un traitement à la D-L. alpha difluorométhylornithine (DFMO) hydro-chloride monohydratée. Bull. Soc. Pathol. Exot., 1992; 85 : 378-384.

HAMON, J.F. ; JUAN DE MENDOZA, J.L. et CAMARA, P.A.

Trypanosomiase : détermination de groupes de patients à partir de données cliniques et électroencéphalographiques. Neurophysiol. clin. ; 1995, 25 : 196-202.

HAMON, J.F. ; SERI, B. DOUA, F.; CAMARA,P. et ABBA, L. Effects of Mel B Arsobal and alpha-difluoromethylornithine on the awakening electroencephalogram of human with gambiense trypanosomiasis disease: preliminary report. Pharmacology Biochemistry and Behaviour ; 1990 ; 36 : 831-835.

HEISH, R.B. ; Mc MAHON, J.P. et MANSON-BAHR, P.E.C. *The isolation of trypanosoma rhodesiense from a bush buck.* Brit. Med. Journ., 1958, 2 : 1203-1204

HERVOUET, J. P. ; BAMBARA, I. et KONE, A. Chronique géographique de la maladie du sommeil en Côte-d'Ivoire. Aide à la décision pour le Programme National de Lutte contre la THA. IPR/OCCGE/SHS/DOC, 1998, n°2; 17 p.

HILL, D. Cerebral dysrhythmia : its significance in aggressive behaviour. Proc. Roy. Soc. med. ; 1944, 34 : 317-330.

HURST, E.W. The lesions produced in the central nervous system by certain organic arsenical compounds. Journal of pathology and Bacteriology; 1959 ; 77 : 525-533.

HUTCHINSON, M.P. et WATSON, H.J.C. Trypanosomiasis in Africa. Notes on human Trypanosomiasis. Nigeria Institute for Trypanosomiasis Research, Kaduna, 1965, 105p.

J

JAMOT, E. Rapport du médecin colonel Jamot sur la maladie en A.O.F. Gouvernement général de l'Afrique occidentale Française , 1935 ; 23p.

JASPER, H. H. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography. Electroenceph. clin. Neurophysiol. ; 1958, 10: 371-375.

K

KATONDO, K. M. Revision of second edition of the tse tse flies distribution maps : an interim report insect science application, 1984,5(5) : 381-388.

KLEINE, F. K. et FISHER, W. *Die Rolle der Säugetiere bei der Verarbeitung der Schlafkrankheit und Trypanosomenbefunde bei Säugetieren am Tanganjika.* Z. Hyg. Infekt. k2; 1911, 70 : 1-23.

KUZOE, F. A. S. *Current knowledge on epidemiology and control of sleeping sickness.* Ann. Soc. belge, Med. trop. , 1989, 69 : 217-220.

L

LANHAM, S.M. et GODFREY, D.G. Isolation of salivarian trypanosomiasis from man and other mammals using DEAE-cellulose. Exp. Parasit. 1970, 28: 521-534.

LAPEYSONNIE, L. *Deuxième note concernant un cas exceptionnel de trypanosomiase. Parasitémie observée depuis 21 ans sans signes cliniques appréciables chez une malade traitée inefficacement pendant les 10 premières années.* Bull. Soc. Path. Exot. , 1960 ; 53 : 21-32.

LAVEISSIERE, C et HERVOUET, J.P. La trypanosomiase humaine en Afrique de l'Ouest. Epidémiologie et contrôle . ORSTOM, Editions n°2, 1991, 156p.

LEGAIT, J.P. Rappels sur la Trypanosomiase à *Trypanosoma gambiense*. 14e conférence technique de l'OCCGE, 1974.

LOOMIS, A. ; HARVEY, E.N. et HOBART, G.A. Electrical potentials of human brain. J. of. Exp. Psych. ; 1938, 19 : 249-279.

LUMSDEN, W.G.R. ; KIMBER, C.D. ; EVANS, D.A. et DOIGS, J. *Trypanosoma brucei* miniature anion exchange centrifugation technique for detection of low parasitemias: adaptation for field use. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. ; 1979, 73 : 312-317.

M

MACKENSIE, S. "La maladie du sommeil en Afrique". Mercredi Méd., 1890 ; 47 : 597-598.

MAGNUS, E. ; VERVOORT, T. et VAN MERVENNE, N. A. Card agglutination test with stained trypanosomes (CATT) for serological diagnosis of *T.b. gambiense* Trypanosomiasis. Ann. Soc. Belge Med. Trop. , 1978, 58 : 169-176.

MATHIS, G. L'oeuvre des pasteuriens en Afrique noire. Paris, 1946, 187p.

Mc CANN, P.P., BACCHI, C.J. ; CLARCKSON, A. B. Jr ; SEED, J.R. ; NATHAN, H.C. ; AMOLE, B.O ; HUNTNER, S.H. And SJOERDSMA, A. Further studies on difluoromethylornithine in african trypanosomes. Med. Biol. ; 1981, 59 : 434-440.

METCALF, B.W. ; BEY, P. ; DANZINC, C. ; JUNG, M.J. and CASARA, P. Catalytic irreversible inhibition of mamalian ornithine decarboxylase. J. Am. chem. Soc. , 1978, 100 : 2551-2253.

MIEZAN, T.W. ; MEDA, A.H. ; DOUA, F. et CATTAND, P. Evaluation des techniques parasitologiques utilisées dans le diagnostic de la Trypanosomiase humaine à *Trypanosoma gambiense* en Côte d'Ivoire. Bull. Soc. path. ex, 1994, 87 (2) : 101-104.

N

NATHAN, H.C. ; BACCHI, C.J. ; HUNTNER, S.H. ; ROSCIGNO, D. ; Mc CANN, P.P. and SJOERDSMA, A. Antagonism by polyamines of the curative effects of alpha difluoromethylornithine in *Trypanosoma brucei brucei* infection. Biochem. Pharmacol.; 1981, 30 : 3010-3013.

NICOLAS, A. "De la maladie du sommeil", Gaz. Hebdo. Méd. chir, 1861, 21 ; 670-673

O

OGADA, T. Clinical Mel B resistance in Rhodesian sleeping sickness. E. Afr. Med. J. ; 1974, 51: 56-59.

OMS. *La trypanosomiase Africaine : épidémiologie et lutte*, 1986 144p.

OMS. Trypanosomiase Humaine Africaine, rapport d'activités, 1996, 32p.

P

POLLOCK, J.N. Training manual for tsetse control personnel . Tsetse biology : systemics and distribution technic, FAO, 1982, 280p.

PRCT: Rapport d'activité ; janvier 1991-décembre 1993, 10p.

R

RADERMECKER, J. Corrélations électrocliniques dans la trypanosomiase employée comme thérapeutique dans des affections psychiatriques graves. Acta. Neurol. Belg. ; 1955, 55: 179-218.

RADERMECKER, J. Leuco-encéphalite à parasites connus : la trypanosomiase. Systématique et électroencéphalographie des encéphalites et encéphalopathies. Electroencéph. clin. Neurophysiol.; 1956 : 117-124.

RIVE, J. SERIE, F. ; KONE, I. et BERTRAND, E.. Considérations sur le traitement de la trypanosomiase humaine à *Trypanosoma gambiense* (méthodes, résultats, encéphalopathie arsenicale, orange liquidien). Méd. Afr. Noire ; 1973, 20 : 379-387.

ROUANET, H. et LEROUX, B. Analyse des données multidimensionnelles. Statistiques en Sciences Humaines, DUNOD, Paris, 1993, 309 p.

RUPPOL, J.F. et BURKE, E. Follow-up des traitements contre la trypanosomiase expérimentés à Kimpangu (Rép. du Zaïre). *Ann. Soc. Méd. trop.* ; 1977, 57: 481-491.

S

SEKETELI, A. Rapport d'activité juillet - septembre. MS, Trypespo, Daloa, 1984, 20p.

SCHWARTZ, B.A. et ESCANDE, C. Sleeping sickness sleep, study of a case. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* ; 1970, 20 : 83-97.

SINA, G. ; TRIOLO, N. ; TROVA, P. et CLABAUT, J.M.
L'encéphalopathie arsenicale lors du traitement de la trypanosomiase humaine africaine à *T.b. gambiense* (à propos de 16 cas). *Ann. Soc. Belge Med. trop.* ; 1977, 57 : 67-74.

SJOERDSMA, A. et SHECHTER, P. Chemotherapeutic implications of polyamine biosynthesis inhibition. *Clin. Pharmacol. Therap.* ; 1984, 35 : 287-300.

T

TAKO, N.A. *Etude neuropsychologique des amnésies diencephaliques d'origine alcoolique et carentielle chez la souris.* Thèse de Doctorat de 3e cycle, Bordeaux I, 1986.

TOUMANE, A. *Modifications de l'activité des voies cholinergiques centrales induites par les processus d'apprentissage et de mémorisation chez la souris : approches comportementale, neurochimique et pharmacologique.*
Thèse de Doctorat de 3è cycle, Université de Bordeaux 1, 1989, n° 255, 101 p.

V

VAN NIEWENHOVE, S.; SCHETER, P.J. ; DECLERCQ, J.; BONE, G.
Treatment of gambiense sleeping sickness in the Sudan, with DFMO (D.L.alpha difluoro-methylornithine), an inhibition of ornithine decarboxylase; First field trial. *trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*; 1985, 79 : 692-698.

VAUCEL, M.A. ; WADDY, B.B. ; SILVA, M.A. de A. et PONS, V.E.
Répartition de la Trypanosomiase africaine chez l'homme et les animaux. Bull. OMS, 1963, 28 : 545-594

W

WERY, P. ; WERY-PASKOFF, S et VAN WEHERE, P. The diagnosis of Human African Trypanosomiasis (T.b gambiense) by the use of fluorescent antibody test. 1. Standardization of an easy technique to be used in mass survey. *Annals soc. Belge Med. Trop.* , 1970, 50 : 613-614.

WILLETTE, K.C. *Some observations on the recent epidemiology of sleeping sickness in Nyanza region, Kenya, and its relation to the general epidemiology of Gambian and Rhodesian sleeping sickness in Africa.* *Trans. R. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1965, 59 : 374-394.

WOO, P.T.K. The haemotocrit centrifuge technique for the diagnosis of African Trypanosomiasis. *Acta trop.* , 1970 ; 27 : 384-386.

G/ ANNEXES

Tableau I: Pourcentages d'erreurs en fonction des essais dans l'épreuve de désignation chez les trypanosomés au stade lymphatico-sanguine de la THA à *T-b gambiense*

% d'erreurs Essais	T	Avttt
1	39,66	45,44
2	34,55	37,33
3	33,00	39,33
4	20,00	22,22
5	12,66	14,11
6	00,00	00,00
7	00,00	00,00
8	00,00	00,00

T : Témoins
Avttt : Avant traitement

Tableau II : Pourcentages d'erreurs en fonction des essais dans l'épreuve d'évocation chez les trypanosomés au stade lymphatico-sanguine de la THA à *T-b gambiense*

% d'erreurs		
Essais	T	Avttt
1	55,55	58,55
2	52,33	53,44
3	44,44	45,44
4	34,55	34,33
5	24,66	21,11
6	09,44	10,00
7	00,00	00,00
8	00,00	00,00
9	00,00	00,00

T : Témoins
 Avttt : Avant traitement

Tableau III: Pourcentages d'erreurs en fonction des essais à l'épreuve de Désignation chez les Trypanosomés Traités au Mélsarsoprol

% d'erreurs Essais	%	Avttt		Apttts		Apttt1	
	T	GA	GB	GA	GB	GA	GB
1	39,66	41,7	76,00	40,12	60,22	41,5	42,66
2	34,55	38,50	73,55	35,00	54,77	34,80	36,55
3	33,00	35,10	67,11	34,10	46,33	33,5	34,33
4	20,00	23,09	63,66	21,07	33,77	20,19	21,44
5	12,66	14,77	53,00	14,08	28,55	12,30	12,77
6	00,00	12,30	52,33	00,00	24,22	00,00	00,00
7	00,00	00,00	42,88	00,00	19,66	00,00	00,00
8	00,00	00,00	37,00	00,00	00,00	00,00	00,00
9			31,55		00,00		
10			28,11		00,00		

Avttt : Avant traitement
Apttt : Après traitement
Apttt1 : Contrôle à 1 mois après traitement
T : Témoins
GA : Patients du groupe A
GB : Patients du groupe B

Tableau IV: Pourcentages d'erreurs en fonction des essais à l'épreuve d'Evocation chez les Trypanosomés Traités au Mélarsozol

% d'erreurs Essais	%	Avttt		Apttt		Apttt1	
	T	GA	GB	GA	GB	GA	GB
1	55,55	58,6	89,33	57,19	78,66	56,23	58,77
2	52,33	56,4	84,55	55,23	75,55	53,29	51,66
3	44,44	47,24	81,55	42,12	67,11	44,88	45,11
4	34,55	35,72	76,77	34,67	63,66	33,76	34,33
5	24,66	29,44	73,33	26,18	56,44	23,18	26,66
6	09,44	22,51	62,77	26,41	53,00	10,43	10,01
7	00,00	18,20	52,11	16,09	48,33	00,00	00,00
8	00,00	00,00	47,77	00,00	42,88	00,00	00,00
9	00,00	00,00	44,44	00,00	37,00	00,00	00,00
10		00,00	37,11	00,00	36,44		

Avttt : Avant traitement
Apttt : Après traitement
Apttt1 : Contrôle à 1 mois après traitement
T : Témoins
GA : Patients du groupe A
GB : Patients du groupe B

Tableau V : Pourcentages d'erreurs en fonction des essais dans l'épreuve de Désignation chez les Trypanosomés traités au DFMO

Essais	% d'erreurs			
	T	Avttt	Apttt	Apttt1
1	39,66	76,88	40,12	41,5
2	34,55	73,77	35,00	34,80
3	33,00	66,98	34,10	33,5
4	20,00	64,44	21,07	20,19
5	12,66	53,11	14,08	12,30
6	00,00	52,22	00,00	00,00
7	00,00	43,10	00,00	00,00
8	00,00	36,89	00,00	00,00
9		33,12		
10		29,01		

Avttt : Avant traitement
Apttt : Après traitement
Aptt1 : Contrôle à 1 mois après traitement
T : Témoins

Tableau VI : Pourcentages d'erreurs en fonction des essais dans l'épreuve d'Evocation chez les Trypanosomés traités au DFMO

Essais	% d'erreurs			
	T	Avttt	Apttt	Apttt1
1	55,55	89,44	77,16	56,00
2	52,33	83,85	76,12	52,66
3	44,44	82,33	67,00	45,45
4	34,55	75,66	63,00	33,68
5	24,66	74,12	56,44	24,00
6	09,44	62,55	42,18	09,77
7	00,00	52,00	35,12	00,00
8	00,00	46,33	19,66	00,00
9	00,00	45,13	00,00	00,00
10		39,23	00,00	

Avttt : Avant traitement
Apttt : Après traitement
Apttt1 : Contrôle à 1 mois après traitement
T : Témoins