Alain BUGUET, Bernard BOUTEILLE,
Ghislain MPANDZOU, Florian CHAPOTOT,
Stéphane NGAMPO, François OBANDA,
Philippe VINCENDEAU, Raymond CESPUGLIO

LA RECHERCHE SUR LA MALADIE DU SOMMEIL

(trypanosomose humaine africaine)

EN REPUBLIQUE DU CONGO

de 2004 à 2009

2009
Editions Les Manguiers - Brazzaville

LA RECHERCHE SUR LA MALADIE DU SOMMEIL (trypanosomose humaine africaine) EN REPUBLIQUE DU CONGO de 2004 à 2009

RAPPORT FINAL (N° 15)
de l'investigation intitulée
« Lutte contre la maladie du sommeil : programme de recherche et de formation ; vers un diagnostic du stade évolutif de la maladie du sommeil ou trypanosomose humaine africaine (THA) ; aspects sur le terrain chez l'homme. »

(*avec détail sur les missions du 17 au 27 avril 2009 et du 5 juin au 20 juillet 2009*)

Financement :

Organisation mondiale de la santé : World Health Organization (WHO) Technical Services Agreement # T7/83/2 (« Support in the research of human African trypanosomiasis (HAT) polysomnographic syndrome, of orexins and nitric oxide (NO) as potential diagnostic tools », 2005-2006) ; et WHO/TDR A50468 (« Polysomnography, electrochemistry, immunology & neuroanatomy to the diagnosis of human African trypanosomiasis » (2006-2008) ; et « Identification of B lymphocytes in the field for the diagnosis of evolutionary stages in human African trypanosomiasis », 2009).

Congo : Présidence de la République du Congo ; Programme national de lutte contre la trypanosomose humaine africaine du Congo ; Observatoire des maladies infectieuses et de la trypanosomose humaine africaine (maladie du sommeil), Omitry ; Laboratoire national de santé publique du Congo ; Service de neurologie du Centre hospitalo-universitaire de Brazzaville (Congo) ; Les Dépêches de Brazzaville.

France : EA 4170 Radicaux libres, substrats énergétiques et physiopathologie cérébrale (ex-EA 3734 Neurobiologie des états de vigilance), Institut des neurosciences n° 19 de Lyon, Université Claude-Bernard Lyon I ; EA 3174 Neuroépidémiologie, Laboratoire de parasitologie et Institut fédératif de recherche n° 145 de l'Université de Limoges ; EA 3677 Laboratoire de parasitologie de l'Université de Bordeaux II ; Agence universitaire de la Francophonie (2005-2006) ; Groupe Sanofi Aventis ; Ministère des affaires étrangères (Egide, 2008).

57 Tableaux, 49 Figures

31 décembre 2009

Editions Les Manguiers - Brazzaville

Editions Les Manguiers, Brazzaville, 2009
ISBN : 978-2-918574-03-3

Financement et soutien logistique

Organisation mondiale de la santé :

- *World Health Organization (WHO) Technical Services Agreement # T7/83/2 (« Support in the research of human African trypanosomiasis (HAT) polysomnographic syndrome, of orexins and nitric oxide (NO) as potential diagnostic tools », 2005-2006) ;*
- *WHO/TDR A50468 (« Polysomnography, electrochemistry, immunology & neuroanatomy to the diagnosis of human African trypanosomiasis » (2006-2008) ; et « Identification of B lymphocytes in the field for the diagnosis of evolutionary stages in human African trypanosomiasis », 2009).*

Agence universitaire de la Francophonie (2005-2006).

République du Congo :

- *Présidence de la République du Congo ;*
- *Laboratoire national de santé publique du Congo ;*
- *Programme national de lutte contre la trypanosomose humaine africaine du Congo ;*
- *Service de neurologie du Centre hospitalo-universitaire de Brazzaville (Congo) ;*
- *Observatoire des maladies infectieuses et de la trypanosomose humaine africaine (maladie du sommeil), Omitry.*
- *Les Dépêches de Brazzaville, Congo.*

France :

- *EA 4170 Radicaux libres, substrats énergétiques et physiopathologie cérébrale (ex-EA 3734 Neurobiologie des états de vigilance), Institut des neurosciences n° 19 de Lyon, Université Claude-Bernard Lyon I ;*
- *EA 3174 Neuroépidémiologie, Laboratoire de parasitologie et Institut fédératif de recherche n° 145 de l'Université de Limoges ;*
- *EA 3677 Laboratoire de parasitologie de l'Université de Bordeaux II ;*
- *Avec le soutien de Sanofi Aventis ;*
- *Ministère des affaires étrangères (Egide, 2008).*

Auteurs

NOM et qualification	Institution d'appartenance	Poste dans l'investigation
Alain BUGUET M.D., Ph.D. Professeur Agrégé du Val-de-Grâce	EA 4170 Radicaux libres, substrats énergétiques et physiopathologie cérébrale, Institut des neurosciences n° 19 de Lyon, Université Claude-Bernard Lyon 1, 8 avenue Rockefeller, 69373 Lyon Cedex 08, France Tel. +33 4 7877 7061, Fax +33 4 7877 7172 Tel mobile : +33 6 8001 7471 Courriel : alain.buguet@recherche.univ-lyon1.fr et a.buguet@free.fr	Polysomnographie, examen médical, administration
Bernard BOUTEILLE Pharm.D., Ph.D. Maître de conférences des universités praticien hospitalier	EA 3174 Neuroépidémiologie, Laboratoire de parasitologie, Institut fédératif de recherche n° 145, Université de Limoges, 2 avenue Martin-Luther King, 67042 Limoges Cedex, France Tel. +33 5 5505 6179, Fax +33 5 5505 6177 Tel mobile : +33 6 8890 1734 Courriel : bouteille@unilim.fr	Biologie, parasitologie, CD19
Ghislain MPANDZOU M.D.	Service de neurologie du Centre hospitalier universitaire de Brazzaville, Congo Tel. +242 655 85 75 Courriel : g.mpandzou@laposte.fr	Polysomnographie, examen médical
Florian CHAPOTOT, Ph.D.	Department of Medicine, The University of Chicago, 5841 South Maryland Avenue - MC 1027, Chicago, IL 60637, USA Tel. + 1-773-834-3437, Fax +1 773 702 7686 Courriel : fchapotot@uchicago.edu	Polysomnographie
Stéphane NGAMPO M.D.	Chef du Programme national de lutte contre la trypanosomose humaine africaine (PNLTHA), Brazzaville, Congo Tel. +242 668 83 33 Courriel : ngampos@yahoo.fr	Coopération avec le projet, responsable du dépistage et de l'équipe traitement sur le terrain
François OBANDA Attaché	Présidence de la République du Congo, Brazzaville, Congo Tel. +242 661 22 28 Courriel : ob.francois@yahoo.fr	Responsable de la logistique « terrain » et « base arrière » de l'investigation
Philippe VINCENDEAU M.D., Ph.D. Professeur des universités praticien hospitalier	EA 3677, Laboratoire de parasitologie, Université de Bordeaux II, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France Tel. +33 5 5757 1773, Fax +33 5 5757 1782 Courriel : philippe.vincendeau@parasito.u-bordeaux2.fr	Dépistage, parasitologie, CD19
Raymond CESPUGLIO Ph.D. Directeur de recherche 1 (DR1) de l'INSERM	Directeur de l'EA 4170 Radicaux libres, substrats énergétiques et physiopathologie cérébrale, Institut des neurosciences n° 19 de Lyon, Université Claude-Bernard Lyon 1, 8 avenue Rockefeller, 69373 Lyon Cedex 08, France Tel. +33 4 7877 7126, Fax +33 4 7877 7126 Courriel : raymond.cespuglio@recherche.univ-lyon1.fr	Monoxyde d'azote sanguin et du LCR, administration

REMERCIEMENTS

Les auteurs sont redevables pour leur appui indéfectible et/ou leur participation aux investigations à :

Monsieur Firmin AYESSA, Ministre d'Etat, Directeur de cabinet du Président de la République du Congo

Monsieur Raymond-Zéphirin MBOULOU, Ministre de l'intérieur et de la décentralisation

Monsieur Charles Zacharie BOWAO, Ministre à la présidence, chargé de la défense nationale

Monsieur Henri OSSEBI, Ministre de la recherche scientifique

Monsieur Georges MOYEN, Ministre de la santé et de la population

Monsieur Ange Antoine ABENA, Ministre de l'enseignement supérieur

Monsieur Henri DJOMBO, Ministre du développement durable, de l'économie forestière et de l'environnement

Madame Emilienne RAOUL, Ministre des affaires sociales, de l'action humanitaire et de la solidarité

Monsieur Gabriel LONGOBE, Contrôleur général d'Etat

Monsieur le Professeur Henri-Joseph PARRA, Conseiller spécial du Président de la République, Directeur général du Laboratoire national de santé publique

Monsieur le Docteur Damaze BODZONGO, ancien Directeur général de la santé au Ministère de la santé, des affaires sociales et de la famille

Monsieur le Docteur Etienne MOKONDJI MOBE, Directeur des pharmacies, des laboratoires et du médicament au Ministère de la santé, des affaires sociales et de la famille

Monsieur le Colonel Jean-Marie ANIELE, Directeur général du Port autonome de Pointe-Noire

Monsieur le Docteur Claude Rudy MANTHELOT, ancien chef du Programme national de lutte contre la trypanosomose humaine africaine

Monsieur le Professeur OBENGUI, chef du Service des maladies infectieuses, CHU de Brazzaville

A Monsieur le Docteur Nicolas MBONGO, du Laboratoire national de santé publique

Monsieur l'Honorable Gaston NDIVILI, Député de Ngabé

Monsieur l'Honorable Valéry GANONGO MAPENGO, Député de Makotimpoko

Madame le Docteur Bébène BANDZOUZI, Chef du Service de neurologie du Centre hospitalier universitaire de Brazzaville, Congo

Monsieur le Docteur Sébastien BANZET, Institut de recherche biomédicale des Armées, Brétigny, France

Monsieur Gilbert ABALI, Sous-préfet de Mpouya

Monsieur Michel ZABATOU BABO, ancien Sous-préfet de Ngabé

Monsieur le Conseiller Gaston MOKEMO

Messieurs Jules-César BOTOKOU EBOKO et Eric DEKAMBI (aujourd'hui député de Loukoléla), Attachés à la Présidence de la République

Monsieur Bernard MBECKI, Attaché au protocole du Secrétaire général de la Présidence de la République

Notre gratitude va tout spécialement aux personnels de l'équipe mobile du Programme national de lutte contre la trypanosomose humaine africaine, Messieurs Jean-Claude BAMBI, Frédéric BOLEKO, Jean DIAMBOUNDA, Marie-Jo IBOMBO, Sébastien LEMBOUMI, Frédéric LOUYA, Dieudonné MOUANDA, Philippe NGONDONGO, Pierre NGOULOU, David OSSIE, Simplice SEMET, ainsi qu'aux infirmiers Madame Dorine MINTOURILA (CHU de Brazzaville) et Messieurs Daniel MBAMA (Ngabé) et Maurice OKO (Gamboma)

Les auteurs remercient tout particulièrement Monsieur Jean-Paul PIGASSE, Directeur général, Les Dépêches de Brazzaville, pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail

Résumé

La recherche sur la maladie du sommeil (trypanosomose humaine africaine, THA) en République du Congo de 2004 à 2009

Préambule : Tout a commencé par le 1er Congrès international sur la mouche tsé-tsé et les trypanosomoses de Brazzaville (2004), réalisé sur instruction du Président de la République du Congo. Ce rapport final (n° 15) synthétise les différents rapports rédigés précédemment : les 14 rapports internes ; les deux rapports à l'Agence universitaire de la Francophonie ; le rapport du WHO Technical Services Agreement # T7/83/2 « Support in the research of human African trypanosomiasis (HAT) polysomnographic syndrome, of orexins and nitric oxide (NO) as potential diagnostic tools » de 2006, (qui a permis de débuter le travail de recherche) ; les 3 rapports d'avancée des travaux relatifs au projet de recherche financé annuellement depuis 2006 par le contrat TDR/WHO n° A50468 « Polysomnography, electrochemistry, immunology & neuroanatomy to the diagnosis of human African trypanosomiasis » (2006-2009) auquel il faut ajouter pour 2009 le sous-titre « Identification of B lymphocytes in the field for the diagnosis of evolutionary stages in human African trypanosomiasis ». Les deux contrats attribués par l'OMS, en particulier le contrat TDR/WHO A50468, ont presque entièrement financé la recherche sur la polysomnographie comme outil non invasif de diagnostic et de suivi post-thérapeutique de la THA sur le terrain. Le dernier renouvellement a servi à finaliser la détection des lymphocytes B dans le liquide céphalorachidien (LCR) pour la détermination du stade de la THA sur le terrain, initiée sans support financier spécifique par nos équipes de recherche universitaires (françaises et congolaises). En dehors des aspects purement logistiques pris en charge par les différents contrats et les institutions congolaises, les universités partenaires du projet ont entièrement financé les recherches sur l'implication du monoxyde d'azote (NO) dans la THA (chez l'homme et chez l'animal) et les recherches sur les auto-anticorps.

Déroulement des opérations de recherche sur le suivi du traitement des patients : Dix investigations semestrielles ont été conduites au Congo depuis mai 2005. La première s'est déroulée dans le département de la Cuvette (mai 2005). Les neuf suivantes, depuis novembre 2005, ont eu lieu dans le foyer de THA du Couloir (départements des Plateaux et du Pool, districts de Mpouya, Gamboma et Ngabé) où la majorité des 167 patients inclus dans l'étude ont été dépistés. La base opérationnelle de la recherche a été établie au Centre de traitement du PNLTHA de Mpouya. Les 23 patients exclus de l'étude ont néanmoins été pris en charge par le projet. Depuis août 2007, 30 patients au stade 2 ont par ailleurs été hospitalisés, traités et suivis à leur demande (dépistage passif) au CHU de Brazzaville. Au total, 190 patients ont été dépistés, examinés, traités et suivis dans le cadre du protocole. Les examens pratiqués sont : i) l'examen clinique et biologique des patients dans le cadre du suivi post-thérapeutique ; ii) l'enregistrement polysomnographique en suivi post-thérapeutique ; iii) les questionnaires de qualité subjective du sommeil et de la matidinalité/vespéralité ; iv) la mesure du monoxyde d'azote (NO) du sang et du LCR ; v) le recueil d'échantillons de sérum et de LCR ; vi) l'analyse des cellules CD19 (lymphocytes B) du LCR. Les données obtenues chez les patients ont été comparées à la normalité en incluant 184 nouveaux volontaires sains pour la mesure du NO et les échantillons de sérum, 50 d'entre eux étant aussi examinés en polysomnographie. La sécurité et la coordination de toutes ces activités avec les autorités locales a été placée sous la responsabilité d'un Attaché de la Présidence de la République du Congo.

Résultats : Les résultats sont très positifs dans trois domaines :

La technique des Dynabeads® CD19 permet d'identifier les lymphocytes B par les anticorps anti CD19. La formation de rosettes est aisément détectée au microscope optique (400x). La présence de 2 rosettes CD19/µL ou plus de LCR indique l'existence d'un processus infectieux actif au niveau du système nerveux central et doit orienter le traitement du patient atteint de THA vers les médications du stade 2. Cette technique devrait être intégrée aux procédures de diagnostic et de suivi des PNLTHA.

Les analyses polysomnographiques ont démontré l'intérêt de la polysomnographie comme outil de diagnostic et de suivi post-thérapeutique et comme outil de suivi après traitement chez l'adulte. L'utilisation de cette technique devrait alors permettre d'éviter les ponctions lombaires de contrôle. La polysomnographie devrait être préférentiellement utilisée chez l'enfant comme moyen diagnostique et de suivi. Des enregistreurs miniaturisés sont aujourd'hui disponibles et la détection automatique des anomalies du cycle veille-sommeil peut être implémentée. Un tel développement permettrait l'utilisation de la technique sur le terrain.

Les cibles moléculaires du contrôle du NO dans le sang et le cerveau sont différentes. Les travaux fondamentaux, conduits depuis 17 ans, arrivent en phase d'application. La restauration de la synthèse de NO par les macrophages périphériques, inhibée par le trypanosome, est envisageable par des substances non toxiques capables d'agir sur ces cibles pour restaurer l'activité trypanocide naturelle *in vivo*.

Conclusion : La technique d'identification des lymphocytes B du LCR devrait maintenant être appliquée au diagnostic du stade sur le terrain en assurant la formation des personnels de santé. La polysomnographie permet de suivre avec précision l'évolution du patient après traitement. Son usage est également conseillé pour le diagnostic chez l'enfant. Il s'agit maintenant de réaliser un système miniaturisé automatique qui permettra, en plus, l'accès à l'électroencéphalographie en brousse. Les cibles thérapeutiques liées au métabolisme de la L-arginine et du NO devraient conduire à l'élaboration de nouveaux médicaments atoxiques et bon marché.

Summary

Research on sleeping sickness (human African trypanosomiasis, HAT) in the Republic of Congo (2004-2009)

Introduction: The research was elaborated from the 1st Congress on tsetse flies and trypanosomoses held at Brazzaville (2004) on instruction by the President of the Republic of Congo. The final report (# 15) syntheses previously issued reports: the 14 internal reports; the two reports to the Agence universitaire de la Francophonie; the 2006 final report of the World Health Organization (WHO) Technical Services Agreement # T7/83/2 "Support in the research of human African trypanosomiasis (HAT) polysomnographic syndrome, of orexins and nitric oxide (NO) as potential diagnostic tools", which allowed to start the research project; the three Progress reports (2006, 2007, 2008) of the WHO/TDR # A50468 contract "Polysomnography, electrochemistry, immunology & neuroanatomy to the diagnosis of human African trypanosomiasis" (2006-2009) to which was added the subtitle "Identification of B lymphocytes in the field for the diagnosis of evolutionary stages in human African trypanosomiasis". The two contracts attributed by WHO, especially the WHO/TDR # A50468 contract, financed almost entirely the research undertaken in the field on the use of polysomnography as a non invasive diagnostic and follow-up tool in HAT. The 2009 renewal of contract # A50468 served to finalize the detection of B lymphocytes in patient's cerebrospinal fluid (CSF) to determine the stage of HAT in the field. Partner universities (French and Congolese) had initiated the latter research and supported almost entirely the research on the involvement of nitric oxide (NO) in both animal and human African trypanosomiasis, and the research on auto-antibodies. Logistical support was supported partly by Congo institutions.

Operational aspects of the investigation on the diagnosis and follow-up in HAT patients The ten investigations were held in the Republic of Congo since May 2005. The first investigation took place in the northern Department of Cuvette. The following nine investigations were held in the Couloir focus (Plateaux and Pool Departments: districts of Mpouya, Gamboma and Ngabé) were 162 out of 167 included patients were selected. The operational base of the project was set at the National Programme against HAT Treatment Centre of Mpouya. Another 23 patients excluded from the protocol were followed-up by the project. Since August 2007, 30 stage 2 patients were recorded with polysomnography at the University Hospital of Brazzaville. Altogether, 190 patients were diagnosed, examined, treated and followed-up within the responsibility of the research project. Examinations consisted in: i) clinical and biological evaluation in newly diagnosed and in followed-up patients; ii) polysomnographic recordings before the follow-up lumbar puncture; iii) subjective sleep quality and morningness/eveningness; iv) nitric oxide (NO) measures in the blood and CSF; v) plasma and CSF samples for remote analyses; vi) CSF CD19 cells (B lymphocytes) count. Healthy volunteers (184) served as control for the NO, plasma composition and polysomnographic variables. Logistics and coordination with local authorities was placed under the responsibility of an Attaché to the Presidency of the Republic of Congo.

Results were very positive in three domains:

The Dynabeads® CD19 technique allowed the identification of B lymphocytes by using anti-CD19 antibodies. The formation of rosettes by the fixation of at least 4 beads to B cells is easily detected under optical microscopy (400x). A value of two or more CD19 rosettes/µL of CSF is indicative of an ongoing infectious process within the central nervous system and should orientate treatment towards stage 2 medications. This technique should be integrated in diagnosis and follow-up procedures of National Programmes against HAT.

The analyses on polysomnography have demonstrated that the technique can be used as a diagnostic and post-treatment follow-up tool in adult patients. The technique should allow avoiding lumbar punctures. Polysomnography should be promoted for diagnosis and follow-up in children. The recent miniaturization of polysomnographic recorder is commercially available and the automatic detection of sleep-wake cycle abnormalities can be implemented to allow simple use in field conditions. Such a development would allow the use of the technique in field conditions.

Nitric oxide measures have established molecular targets in the periphery (blood, peritoneum) different from cerebral (central) targets. Basic research conducted since 17 years has become applicable. The restoration of NO synthesis by macrophages, which is inhibited by trypanosomes, can be obtained through non toxic substances. It is now possible to study such substances to restore natural trypanocidal capacity *in vivo*.

Conclusions

The determination of the presence of B lymphocytes in the CSF of patients represents a determinant advance in field staging diagnosis and post-treatment follow-up. The technique must now be taught to health care personnel. Polysomnography can be used for the follow-up of adult patients and the diagnosis and follow-up of children. It can also be miniaturized and automated, which will introduce electroencephalography in remote villages. Therapeutic targets related to the metabolism of L-arginine and NO should be developed to promote new non toxic and cheap medications to treat HAT.

I – INTRODUCTION - RAPPELS

1.- Préambule

Le présent rapport synthétise les différents rapports de mission (rapports internes), le rapport du WHO Technical Services Agreement # T7/83/2 « Support in the research of human African trypanosomiasis (HAT) polysomnographic syndrome, of orexins and nitric oxide (NO) as potential diagnostic tools » de 2005, qui a permis de débuter le travail de recherche, ainsi que les rapports d'avancée des travaux relatifs au projet de recherche financé annuellement depuis 2006 sous l'égide du contrat TDR/WHO n° A50468, intitulé « Polysomnography, electrochemistry, immunology & neuroanatomy to the diagnosis of human African trypanosomiasis » (2006-2009) auquel il convient d'ajouter pour 2009 le sous-titre « Identification of B lymphocytes in the field for the diagnosis of evolutionary stages in human African trypanosomiasis ». Ces deux contrats, en particulier le contrat TDR/WHO A50468, ont financé presque exclusivement la recherche sur l'utilisation sur le terrain de la polysomnographie comme outil non invasif de diagnostic et de suivi post-thérapeutique de la trypanosomose humaine africaine (THA). Le dernier renouvellement de ce contrat en mars 2009 a servi à compléter l'investigation de terrain sur la détection des lymphocytes B dans le liquide céphalorachidien (LCR) pour la détermination du stade de la THA. Cette recherche, initiée sans support financier spécifique par notre équipe de recherche, était basée sur l'hypothèse selon laquelle la présence de lymphocytes B dans le LCR, marquant l'existence d'un processus infectieux et/ou inflammatoire au niveau du système nerveux central, devrait aider au diagnostic d'invasion de ce dernier dans la THA, donc de la méningoencéphalite du stade neurologique de la maladie (stade 2). Il convient également de noter qu'en dehors des aspects purement logistiques, les universités partenaires du projet ont entièrement financé les recherches sur l'implication du monoxyde d'azote (NO) dans la THA (chez l'homme et chez l'animal) et les recherches sur les auto-anticorps.

2.- Rappels succincts sur la THA et son diagnostic (dépistage et diagnostic de stade)

2.1.- Généralités

La THA, ou maladie du sommeil (Dumas *et al.*, 1999), sévit en Afrique intertropicale entre le 15^{e} degré de latitude nord et le 20^{e} degré de latitude sud où elle est rivée par la distribution géographique exclusive de son vecteur de transmission, *Glossina palpalis* ou *morsitans*, ou mouche tsé-tsé. La glossine infecte l'homme avec un protozoaire, *Trypanosoma brucei* (*T. b.*) *gambiense* (Afrique de l'Ouest et Afrique Centrale) ou *T. b. rhodesiense* (Afrique de l'Est). La population soumise au risque de contamination est estimée à 60 millions d'individus. La maladie avait disparu complètement ou presque à la fin de l'ère coloniale. Cependant, pour de multiples raisons, les principales étant liées à l'instabilité politique et aux guerres locorégionales en Afrique (Dobson, 2001 ; Kaba *et al*., 2006), une nouvelle vague endémo-épidémique frappe l'Afrique depuis la fin du 20^{e} siècle.

Sous l'impulsion de l'Organisation mondiale de la santé, la communauté internationale, l'industrie pharmaceutique, les fondations et les organisations non gouvernementales se mobilisent de nouveau contre cette maladie dont Jannin *et al.* (2003) font un « exemple remarquable de ce qu'est une maladie négligée ». En quelques années, la THA avait resurgi au niveau des foyers historiques (Bouteille et Dumas, 1999). *T. b. gambiense* est responsable de l'épidémie (Fèvre *et al*., 2004). En 1999, Barrett juge la situation catastrophique. Les estimations varient en quelques années de 300 000 à 500 000 cas (WHO, 1998 ; WHO, 2001), avec moins de 5 % des 60 millions de personnes à risque sous surveillance active (Dobson, 2001). En certains endroits, on estime la mortalité à 50 pour 1 000 habitants (Molyneux, 2006). Mais les efforts entrepris semblent porter leurs fruits et la maladie serait de nouveau sous contrôle en 2006 (Barrett, 2006). La surveillance active est en effet passée de 1 825 529 individus en 1998 à 3 291 199 en 2004 (Anonyme, 2006). Les pays de la zone d'endémie à *T. b. gambiense* ont notifié à l'Organisation mondiale de la santé 12 756 cas en 1990, 37 385 en 1998 et 17 036 en 2004 (Anonyme, 2006 ; Steverding, 2006). Le retour à un processus d'élimination de la maladie semble être de nouveau d'actualité avec la mise

en place de systèmes de surveillance épidémiologique et l'amélioration des moyens de détection de cas nouveaux et du traitement (Jannin, 2005).

Conventionnellement, la maladie du sommeil évolue en 3 phases successives : une phase d'incubation de quelques jours à 3 semaines, selon l'agent causal ; une phase lymphaticosanguine (stade 1) avec fièvre oscillante et adénopathies ; et une phase de méningoencéphalite (stade 2) évoluant vers l'encéphalopathie démyélinisante.

2.2.- Le dépistage

Aujourd'hui, malgré l'amélioration du contrôle de la maladie, les équipes de terrain ont un réel besoin de nouvelles techniques diagnostiques et de nouvelles pistes thérapeutiques (Bisser, 2001 ; Lejon *et al*., 8th Meeting of Treatment and Drug Resistance Network for Sleeping Sickness. WHO Headquarters, Geneva, 6-8 September 2004). Le diagnostic positif de THA repose le plus souvent sur les tests sérologiques et surtout sur la recherche de trypanosomes dans les liquides corporels.

Le Programme national de lutte contre la THA (PNLTHA) du Congo procède de la manière suivante lors des campagnes de dépistage sur le terrain. La population est rassemblée avec l'aide des autorités du village. Chaque personne qui se présente est identifiée (Figure 1), ainsi que la famille à laquelle elle appartient et la zone du village où elle habite. Une fiche de visite est établie (Figure 1).

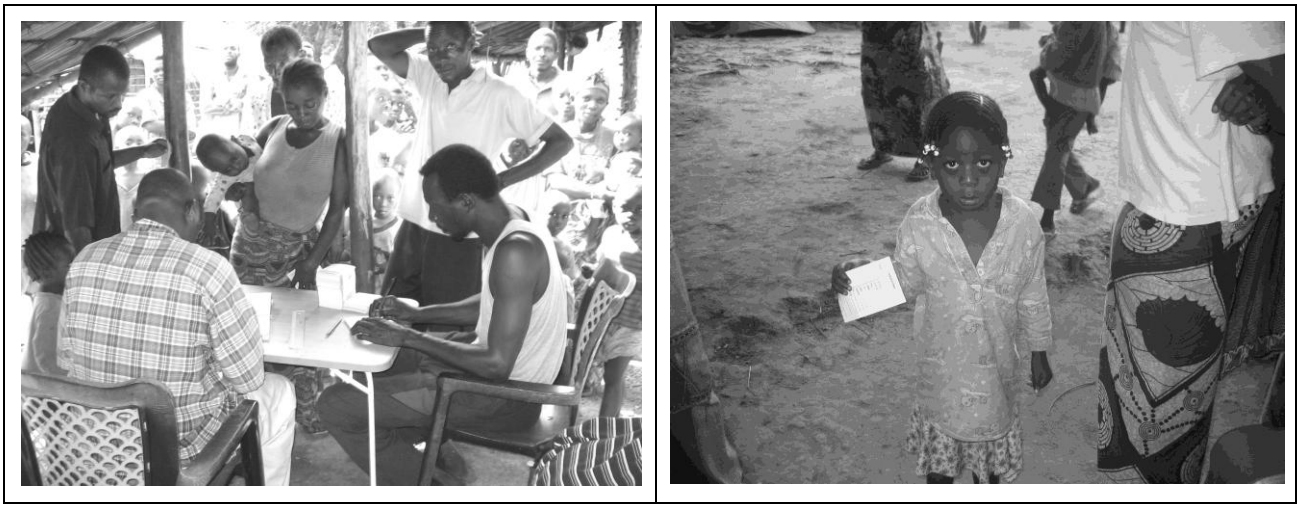


Figure 1 – La population est rassemblée (à gauche) et chacun reçoit une carte l'identifiant (à droite).

Chaque villageois est ensuite soumis à un prélèvement de 50 µL de sang sur microtube capillaire par ponction latérale de la pulpe du majeur au vaccinostyle (Figure 2).

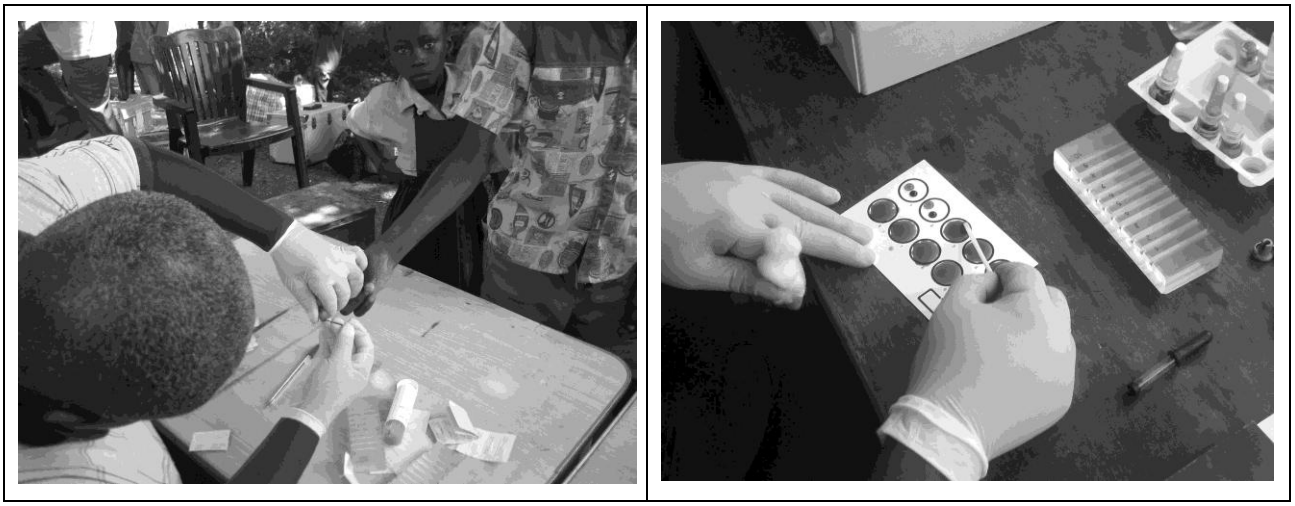


Figure 2 – Prélèvement de sang (à gauche) et préparation du test CATT (à droite) : le technicien mélange une goutte de sang et d'une goutte de réactif sur les plages circulaires de la carte plastifiée.

Un technicien de l'équipe mobile pratique un test sérologique, le Card Agglutination Trypanosomiasis Test (CATT, Magnus *et al.*, 1978), en mélangeant une goutte du sang du microtube à un antigène de *T. b. gambiense* sur une carte plastifiée (Figure 2). Les dix plages circulaires de la carte une fois remplies, celle-ci est placée sur un agitateur électrique pendant 10 minutes (Figure 3). La réaction d'agglutination directe des trypanosomes qui se développe indique alors la positivité du test (Figure 3). Les sujets positifs au CATT (CATT+) sont déclarés « suspects ». La recherche du parasite est alors indispensable pour établir le diagnostic positif de l'infection et déclarer le suspect comme étant malade.

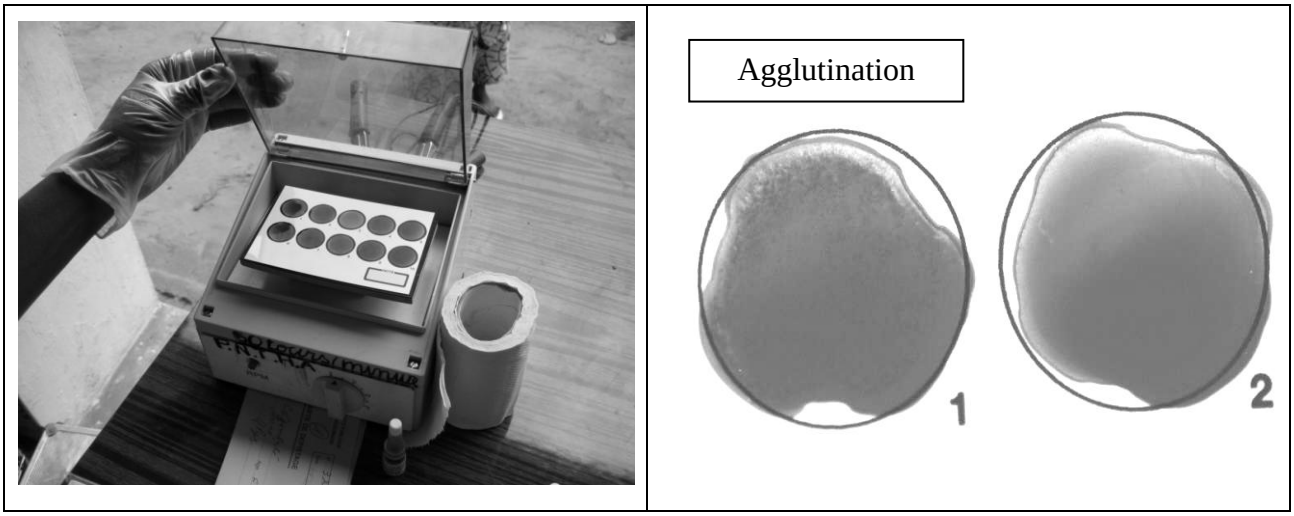


Figure 3 – A gauche, le technicien pose la carte plastifiée sur le socle de l'agitateur bidimensionnel pour une agitation de 10 minutes ; à droite, exemple d'agglutination des trypanosomes sur sang total.

Les suspects sont examinés à la recherche d'adénopathies cervicales. Celles-ci sont ponctionnées avec une aiguille à injection intramusculaire (Figure 4).

Figure 4 – Les adénopathies cervicales. A gauche, palpation ganglionnaire ; à droite, prélèvement de suc ganglionnaire (photos Ghislain MPANDZOU).

Le liquide aspiré est rejeté sur une lame de verre et examiné au microscope à la recherche de trypanosomes (T). Si ceux-ci sont détectés, le sujet est alors considéré comme un patient (CATT+, T+). Il entre alors dans la procédure de détermination du stade (« staging »).

Lorsque la recherche de parasites est négative, des techniques de concentration des trypanosomes sont appliquées. La plus simple est la centrifugation du sang sur microtube capillaire (CTC ; Figure 5). Si cette technique n'apporte pas de résultat, un prélèvement sanguin plus important est pratiqué dans une veine du pli du coude. La recherche de parasites est faite après passage sur une minicolonne échangeuse d'anions et centrifugation (miniature anion-exchange centrifugation test, mAECT ; Lumsden *et al.*, 1979). Le test est effectué sur 300 à 350 µL de sang. Il est basé sur la

rétention des éléments figurés du sang par une cellulose échangeuse d'anions et sur l'élution des trypanosomes, moins chargés négativement que les cellules sanguines, dans un tube de centrifugation à pointe fine (Figure 5). Le tube est centrifugé et le culot est examiné au microscope (10x10). Il s'agit d'une des techniques les plus sensibles (seuil de détection : 100 trypanosomes par mL de sang). Lors des investigations présentes, les minicolonnes ont été réalisées selon une technique développée par Philippe VINCENDEAU.

Figure 5 – Les techniques de concentration des trypanosomes. A gauche : centrifugation en tube capillaire (CTC) sur centrifugeuse pour microtubes à hématocrite (photo Ghislain MPANDZOU). A droite, minicolonnes échangeuses d'anions fabriquées extemporanément lors de l'investigation (photo Alain BUGUET).

Si la recherche de trypanosomes reste infructueuse, un test CATT sur sérum avec dilutions successives est pratiqué (Figure 6). Au Congo, une agglutination survenant jusqu'à la dilution au 1/16^{e} est considérée comme positive. Dans tous les cas où le sujet est déclaré comme patient atteint de THA (T+ ou CATT sérum+), la procédure de détermination du stade est enclenchée.

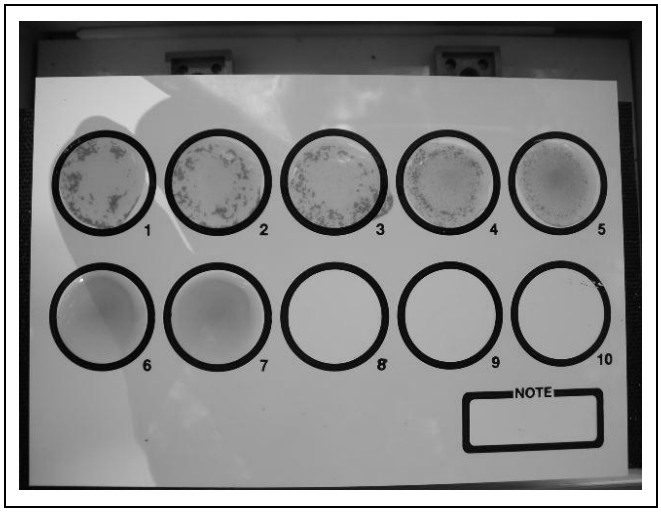


Figure 6 – Procédure du CATT : CATT sur sérum avec dilutions successives (photos Bernard BOUTEILLE).

2.3.- La détermination du stade de la THA (« staging »)

La détermination du stade de la THA représente l'étape indispensable avant qu'une décision thérapeutique puisse être prise (Pépin, 2000). Pour l'Organisation mondiale de la santé (WHO, 2007), la détermination du stade est réalisée en examinant au microscope le LCR prélevé par ponction lombaire (Figure 7). La procédure de « staging » est basée sur la recherche de trypanosomes et/ou des leucocytes présents dans le LCR. La détection de trypanosomes dans le LCR est le seul élément diagnostique spécifique. Cependant, la traque des trypanosomes infiltrés dans le système nerveux central manque de sensibilité (Chappuis *et al.* 2005).

Figure 7 – Ponction lombaire et prélèvement de liquide céphalorachidien (LCR) réalisée à Mpouya (photo Alain BUGUET).

Le comptage leucocytaire prend alors toute sa valeur. Depuis 1908 (Broden et Rodain), une concentration leucocytaire de 5 cellules/µL de LCR est considérée comme la limite supérieure indiquant l'intégrité du système nerveux central. Donc, conventionnellement, un patient présentant des trypanosomes périphériques, une absence de trypanosomes dans le LCR et un comptage leucocytaire dans le LCR inférieur ou égal à 5 cellules/µL est considéré comme étant au stade 1. Pour la plupart, les équipes intervenant sur la THA considèrent que le stade 2 doit être diagnostiqué lorsque le trypanosome est présent dans le LCR ou lorsque le comptage leucocytaire est supérieur ou égal à 20 cellules/µL. Entre ces valeurs seuil (de 6 à 19 cellules/µL de LCR) et en absence de trypanosomes dans le LCR, un stade intermédiaire peut être considéré. En effet, certains patients peuvent être traités par les médicaments utilisés au stade 1, d'autres exigeant l'administration de médicaments du stade 2 (WHO, 2007 ; Lejon *et al*., 2003). Néanmoins, la plupart des PNLTHA utilisent d'autres valeurs seuil et ne reconnaissent pas le stade intermédiaire, résultant en décisions thérapeutiques qui peuvent être dommageables pour le patient. Dans le cadre de notre protocole, la catégorie du stade intermédiaire a été analysée en utilisant les valeurs seuil précitées (Figure 8).

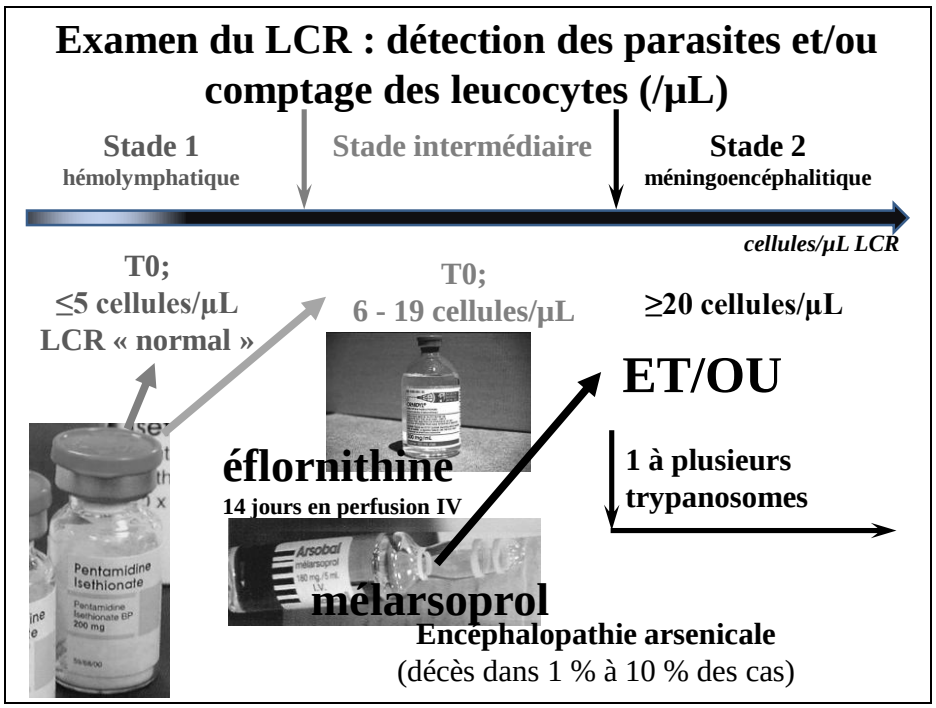


Figure 8 – Procédure de diagnostic du stade de la THA utilisée au cours des investigations et traitement entrepris pour chaque stade (voir texte).

Bien qu'il manque de spécificité et que les inconstances et difficultés techniques à l'élaboration de seuils soient toujours d'actualité, le comptage leucocytaire demeure une clé essentielle de la prise de décision thérapeutique (Chappuis *et al*., 2005). Pour Lejon *et al.* (2008) également, la quête de nouveaux marqueurs biologiques spécifiques rencontre toujours des difficultés majeures. La mise en place de marqueurs appropriés est la clé d'un traitement adapté (Chappuis *et al*., 2005 ; Kennedy, 2008). De toute façon, les critères adoptés par le protocole de recherche correspondent bien à ceux qui ont été décidés pour les essais cliniques selon les normes établies lors de la réunion de Genève de septembre 2004 (8th Meeting of Treatment and Drug Resistance Network for Sleeping Sickness. WHO Headquarters, Geneva, 6-8 September 2004). Ces critères sont les suivants : stade 1, comptage leucocytaire $\leq$ 5 cellules/µL et absence de trypanosomes dans le LCR ; stade 2, $\geq$ 20 leucocytes/µL ou/et présence de trypanosomes dans le LCR ; stade intermédiaire, entre ces limites pour le comptage leucocytaire et aucun trypanosome dans le LCR.

2.4.- Le traitement

Non traitée, la THA évolue inexorablement vers la mort en quelques mois à quelques années. Le traitement du stade 1 à *T. b. gambiense* est la pentamidine par voie intramusculaire (Figure 8). Le traitement du stade 2 est plus problématique car il fait appel à des molécules toxiques et difficiles d'administration (Bouteille *et al*., 2003). Il s'agit du mélarsoprol qui est susceptible de provoquer une encéphalopathie réactionnelle, dite arsenicale, chez 2 à 10 % des patients parmi lesquels 50 à 75 % peuvent décéder. L'éflornithine est administrée par perfusion intraveineuse toutes les 6 heures pendant 14 jours. Une étude récente de Médecins sans frontières recommande son utilisation plutôt que celle du mélarsoprol, surtout dans les zones où le mélarsoprol est peu efficace, bien qu'elle soit également toxique (Balasegaram *et al*., 2009). Mais l'éflornithine est inactive contre la THA à *T. b. rhodesiense* (Fèvre *et al*., 2008, Kennedy, 2008). Son efficacité sur les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine est toujours en débat depuis le rapport de Pépin *et al.* (1992). Pour être approprié, le traitement de la THA requiert donc une détermination précise du stade de la maladie (Chappuis *et al*., 2005 ; Kennedy, 2008), qui est toujours imprécise et insatisfaisante (Kennedy, 2008).

3.– Les origines du projet

Le processus de recherche sur la THA au Congo est né des recommandations du Comité mixte de suivi du 1er Congrès international sur la mouche tsé-tsé et les trypanosomoses, qui a été tenu en mars 2004 à Brazzaville sur instruction du Président de la République du Congo. Un protocole de recherche biomédicale sur la THA a été proposé par l'EA 4170 de l'Université Claude-Bernard Lyon I, en collaboration avec les Laboratoires de parasitologie des Universités de Bordeaux II et de Limoges. Le protocole a été lancé en mars 2005 lors de réunions de travail au Laboratoire national de santé publique du Congo, sous la présidence du Professeur Henri-Joseph PARRA, Président du Comité de suivi et Conseiller spécial du Président de la République, en liaison étroite avec le Programme national de lutte contre la THA (PNLTHA). Ce protocole a reçu l'aval du Comité consultatif de protection des personnes soumises aux recherches biomédicales du Centre Léon Bérard de Lyon et du Research Ethic Review Committee de l'Organisation mondiale de la santé (OMS, Genève, Suisse), ce dernier avis favorable ayant été renouvelé en 2007, 2008 et 2009. Le Ministre de la santé et de la population a autorisé son déroulement en République du Congo le 27 avril 2005.

4.– Les objectifs de la recherche

Les objectifs généraux de la recherche participent des préoccupations actuelles sur la mise au point de nouveaux moyens de diagnostic et de suivi post-thérapeutique de la THA, sachant qu'il faudrait un suivi de 24 mois avant qu'un patient soit déclaré guéri. Ils sont divisés en deux catégories relatives à l'aspect invasif des techniques employées. La polysomnographie a constitué le cadre principal des objectifs assignés par les contrats de recherche attribués par l'OMS en raison de son aspect non invasif.

4.1.- La polysomnographie, méthode non invasive

4.1.1.- Origines du projet :

Déjà en 1890 (Mackenzie, 1890), les praticiens remarquaient qu'un patient souffrant de trypanosomose humaine africaine (THA) au stade méningoencéphalitique (stade 2) « dormait souvent, mais peu de temps à la fois, aussi bien la nuit que le jour, de sorte que la durée totale de son sommeil ne dépassait pas le chiffre moyen des individus bien portants ». En 1910, Lhermitte classait les attaques de somnolence invincible comme des narcolepsies. Des enregistrements polysomnographiques ont été pratiqués de nuit ou de jour, mais pas pendant 24 heures (Bert *et al.*, 1965 ; Schwartz et Escande, 1970 ; Giordano *et al.*, 1984). Cependant, nous avons les premiers pratiqué des enregistrements polysomnographiques (électroencéphalogramme, électromyogramme, électro-oculogramme) de 24 heures (Buguet *et al.*, 1989 ; Buguet *et al.*, 1993 ; Tapie *et al.*, 1996 ; Buguet *et al.*, 1999a ; Buguet *et al.*, 2001 ; Buguet *et al*, 2005) et avons pu confirmer les excellentes observations cliniques des premiers auteurs. Au total, entre 1988 et 2005, 106 enregistrements polysomnographiques de 24 heures avaient été réalisés chez 43 patients au stade 2, 52 chez 35 patients au stade 1 lymphaticosanguin et 44 chez 44 volontaires sains. Nous avons ainsi mis en évidence le *syndrome du cycle veille-sommeil* ou *syndrome polysomnographique*, qui jusqu'alors a été invariablement observé chez les patients au stade 2 et qui peut être résumé comme suit :

- *L'alternance nycthémérale* 24 heures) de la veille et du sommeil est altérée proportionnellement à la gravité de la maladie, le sommeil et l'éveil survenant sur un mode polyphasique par épisodes courts, tant le jour que la nuit. L'altération de la rythmicité nycthémérale du sommeil est réversible sous traitement (Buguet *et al*., 1999a).
- *La structure du sommeil est altérée*, avec la survenue de fréquents épisodes de sommeil débutant par du sommeil paradoxal (SOREM). Les SOREMs (Sleep Onset Rapid Eye Movement Sleep episodes) diminuent ou disparaissent après traitement au mélarsoprol (Buguet *et al*., 1999a). Ils sont à rapprocher des narcolepsies de Lhermitte (1910).
- *Les altérations morphologiques de l'électroencéphalogramme* ne sont pas spécifiques de la THA (Tapie *et al*., 1996).

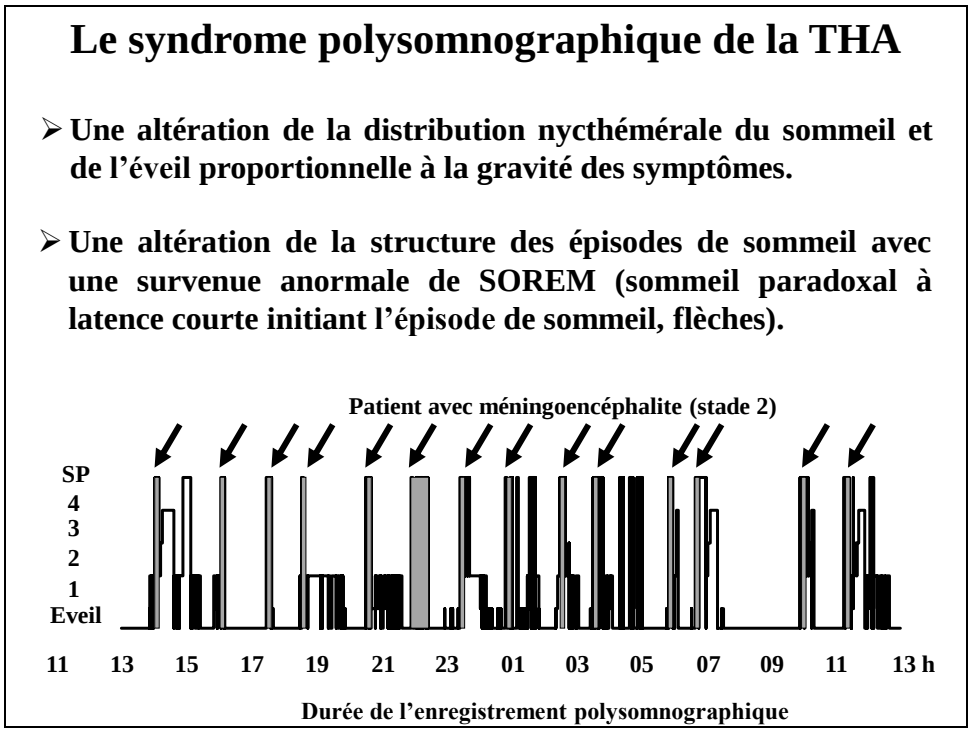


Figure 9 – Le syndrome polysomnographique caractéristique chez la patiente ND enregistrée à Daloa, Côte d'Ivoire. Noter que la patiente a été maintenue éveillée pendant une heure et demie au matin du deuxième nycthémère d'enregistrement afin de lui apporter les soins infirmiers nécessaires à son état.

La survenue de SOREMs a aussi été observée chez le rat entre les 12^{e} et 14^{e} jours d'évolution après infection par *Trypanosoma brucei brucei* (Darsaud *et al*., 2004b). Elle semble déterminante pour le diagnostic du passage du stade 1 au stade 2, dans ce modèle animal qui présente aussi une maladie évoluant en deux phases (Darsaud *et al*., 2003 ; Darsaud *et al*., 2004a ; Chevrier *et al*., 2005).

4.1.2.- Objectifs du projet :

Les objectifs sont les suivants :

i) Enregistrer des tracés polysomnographiques chez environ 100 patients atteints de THA au cours de la phase diagnostique précédant le traitement et au cours des 24 mois de suivi post-thérapeutique, durée considérée comme nécessaire pour affirmer la guérison du patient.
ii) Vérifier si le syndrome polysomnographique peut représenter un critère de diagnostic de l'atteinte du système nerveux central.
iii) Examiner si l'absence ou la présence du syndrome polysomnographique peut aider à pronostiquer l'efficacité ou l'inefficacité du traitement par pentamidine chez les patients au stade 1 et au stade intermédiaire et du traitement par mélarsoprol ou éflornithine chez les patients au stade 2.
iv) Déterminer si la polysomnographie, technique non invasive, peut être utilisée comme outil d'évaluation du processus de suivi thérapeutique. En particulier, l'hypothèse de travail était que, contrairement aux patients ayant un cycle veille-sommeil normal, les patients présentant des signes polysomnographiques anormaux étaient susceptibles d'évoluer vers une aggravation de leur condition. Nous étions cependant bien conscients que la pentamidine est capable de guérir des patients au début de la phase neurologique de la THA (Doua *et al*., 1996).

4.2.- Les méthodes invasives d'étude du LCR et/ou du sang

4.2.1.- Les orexines et la prolactine

i) Origines du projet :

Les orexines (ou hypocrétines) sont des neuropeptides hypothalamiques récemment découverts. Elles interviennent dans de nombreuses fonctions physiologiques incluant la prise alimentaire et le cycle veille-sommeil (Yamanaka *et al*., 2003). Leur absence est critique dans le déclenchement de la narcolepsie chez l'homme (Nishino *et al*., 2000 ; Krahn *et al*., 2001 ; Higuchi *et al*., 2002 ; Kok *et al*., 2002) et dans le modèle canin développé à l'Université de Stanford (Hara *et al*., 2001). Ces peptides sont neuro-excitateurs et existent sous deux formes co-localisées dans les terminaisons nerveuses, l'orexine A et l'orexine B, chacune possédant un récepteur spécifique auquel elles se lient avec une affinité différente.

Les neurones à orexines sont localisés exclusivement dans la partie dorsolatérale de l'hypothalamus (Zhang *et al*., 2001). Ils envoient des projections massives dans les diverses aires cérébrales déjà connues pour leur implication dans l'éveil (hypothalamus postérieur, noyaux locus coeruleus, noyaux raphé dorsal et médian, noyau tubéromammillaire). Le tegmentum pontique dorsolatéral, le télencéphale basal et la réticulée bulbaire, bien qu'ils soient impliqués dans l'éveil, reçoivent des projections orexinergiques modérées. Les récepteurs aux orexines sont localisés dans ces régions et l'administration d'orexines les active (Willie *et al*., 2003). Les neurones sérotoninergiques, connus pour leur implication dans la régulation du cycle veille-sommeil et du rythme circadien qui le module, sont fortement excités par l'orexine A (conditions *in vitro* Brown *et al*., 2001).

Une des caractéristiques majeures de la trypanosomose humaine africaine réside dans la perturbation de la distribution nycthémérale du cycle veille-sommeil et de la structure interne du sommeil avec des épisodes de sommeil débutant par du sommeil paradoxal (SOREM ; Buguet *et al*., 2001), qui normalement survient après l'occurrence des autres stades de sommeil. Ces données récentes sont en faveur de l'intervention de la composante sérotoninergique du raphé rostral projetant, entre autres, sur les noyaux suprachiasmatiques, qui pourrait être altérée chez les patients

atteints par la trypanosomose (Buguet, 1999). En cela, la maladie se rapproche de la narcolepsie, dans laquelle la majorité des épisodes de sommeil débute par du sommeil paradoxal. Il n'est donc pas exclu, que les orexines soient également déficientes dans la THA.

Par ailleurs, les orexines sont co-localisées avec la prolactine dans les mêmes neurones. D'après les travaux conduits dans l'EA 4170 de Lyon, les animaux hypoprolactinémiques présentent des SOREMs (Rocky *et al*., 1994 ; 1995 ; 1996). Il apparaît donc que la prolactine soit impliquée (ou co-impliquée) dans le déterminisme de la survenue des SOREMs.

ii) Objectifs du projet :

- Vérifier l'implication des orexines et/ou de la prolactine dans le déterminisme de la survenue du syndrome polysomnographique de la THA.
- Vérifier la possible utilisation du dosage des orexines du LCR comme aide au diagnostic du stade de la THA.
- Comparer les données obtenues avec les résultats de la polysomnographie et de l'analyse du monoxyde d'azote (NO) chez les mêmes patients.

4.2.2.- Le monoxyde d'azote (NO)

Le monoxyde d'azote (NO) a été proposé comme pouvant représenter un médiateur commun à l'interaction entre le trypanosome, d'une part, et les macrophages et le système nerveux central, d'autre part (Bentivoglio *et al*., 1994a). Le NO (Oswald *et al*., 1994) est un gaz à très courte durée de vie. Il est synthétisé dans les cellules de mammifères à partir de la L-arginine et est finalement oxydé sous forme de nitrites (NO_2^-) ou de nitrates (NO_3^-), avec libération de citrulline. La réaction est catalysée par la NO synthase (NOS). Il existe deux formes essentielles de NOS. La cNOS, dite constitutive, est contenue dans les cellules endothéliales et les neurones. Elle est dépendante du calcium et de la liaison avec la calmoduline et intervient dans les processus physiologiques. Au niveau de la cellule cible, le NO induit la nitrosylation de la guanylate cyclase, augmentant le niveau de GMP cyclique, résultant dans la dilatation des vaisseaux, la désagrégation plaquettaire et l'ouverture ou la fermeture de canaux ioniques. La iNOS, dite inductible, indépendante d'une entrée de calcium dans la cellule, est contenue dans les macrophages et la microglie et est activée par certaines cytokines, telles que l'IFN-γ et le TNF-α, en combinaison avec le LPS (lipopolysaccharide) bactérien. Une molécule apparentée est également sécrétée par le trypanosome (Pentreath, 1994). D'autres cytokines (interleukine-10 ou IL-10, transforming growth factor-β ou TGF-β) inhibent l'activité iNOS. La iNOS intervient dans les phénomènes pathologiques en produisant de façon soutenue de grandes quantités de NO. L'activité cytostatique et cytotoxique du NO ainsi produit passe par la liaison avec le fer de la cellule cible, qui aboutit à la formation de complexes Fe-S nitrosylés inactivant les enzymes contenant du fer. Le NO ainsi produit entraîne la destruction d'un grand nombre d'agents bactériens et parasitaires, en particulier les leishmanies (Oswald *et al*., 1994) et les trypanosomes (Vincendeau *et al*., 1992). Ces derniers auteurs ont montré que les macrophages péritonéaux de souris activés *in vivo* par le BCG ou *in vitro* par l'IFN-γ exercent une activité cytostatique sur *T. b. gambiense* et *T. b. brucei*, réversible sous l'action d'inhibiteurs de la iNOS.

Par ailleurs, les travaux de l'EA 4170 de l'Université de Lyon ont démontré l'implication du NO dans la régulation du cycle veille-sommeil (Gautier-Sauvigné *et al*., 2005).

i) Origines du projet :

Le projet découle des travaux conduits antérieurement sur la mesure du NO par électrochimie dans la trypanosomose africaine humaine et expérimentale, qui peuvent se résumer comme suit (Buguet *et al*., 1996 ; Buguet *et al*., 2002) :

- *Le NO diminue dans le sang*, que ce soit dans la trypanosomose africaine expérimentale (Université de Lyon) ou dans la THA (mesures préliminaires réalisées en Côte d'Ivoire). Cette diminution est due, d'une part, à l'inhibition de la NO synthase inductible (iNOS)

macrophagique par l'interleukine 10 (IL-10, investigation réalisée à Brazzaville en 1993, Rhind *et al*., 1997), d'autre part, à la baisse de la disponibilité en arginine, substrat de la iNOS, en raison de l'activation de l'arginase (Gobert *et al*., 2000 ; Université de Bordeaux II).

- *Le NO cérébral augmente chez l'animal infecté par T. b. brucei*, en raison d'une activation des monocytes et macrophages des infiltrats périvasculaires (Keita *et al*., 2000 ; Université de Limoges), des astrocytes et de la microglie.
- *Le NO cérébral augmente aussi dans d'autres modèles animaux*, comme c'est le cas pour le coup de chaleur du rat (Canini *et al*., 1997) et chez le rat irradié (Clarençon *et al*., 1999) (Université de Lyon). Chez l'animal irradié, l'augmentation du NO cérébral est parallèle avec la concentration urinaire en nitrites et nitrates (Clarençon, communication personnelle).

ii) Objectifs du projet :

- Vérifier les données précédemment obtenues chez l'animal et l'homme.
- Déterminer la présence ou l'absence de NO dans le LCR de patients atteints de THA aux différents stades de la maladie.
- Comparer les données avec les résultats obtenus avec les autres techniques utilisées pour le diagnostic de stade et le suivi post-thérapeutique.

4.2.3.- Les auto-anticorps anti-galactocérébrosides et anti-neurofilaments

i) Origines du projet :

Chez les patients atteints de THA, une importante activation des cellules B se produit et des auto-anticorps sont couramment détectés au cours de la maladie**,** certains dirigés contre les acides nucléiques (Kobayakawa *et al*., 1979), les globules rouges, les cardiolipides et les filaments intermédiaires (McKenzie et Boreham, 1974 ; Anthoons *et al*., 1986).

L'équipe de l'Université de Limoges a décrit des auto-anticorps dirigés contre des constituants du système nerveux central au cours du stade 2 (Amevigbe *et al*., 1992 ; Ayed *et al*., 1997 ; Girard *et al*., 2000). Nous avons démontré que ces auto-anticorps reconnaissent le neurofilament (NF) du neurone (Ayed *et al*., 1997) et les galactocérébrosides (GalC), composants majoritaires de la myéline (Amevigbe *et al*., 1992 ; Jauberteau *et al*., 1994). Les auto-anticorps anti-NF et anti-GalC présentent une réactivité croisée avec des constituants membranaires du trypanosome (*T. gambiense* et *T. rhodesiense*). Ces résultats suggèrent que ces auto-anticorps pourraient être induits par un phénomène de mimétisme moléculaire entre les composants du système nerveux central et des antigènes du parasite (Ayed *et al*., 1997 ; Girard *et al*., 2000). Ces auto-anticorps ont été détectés dans le LCR de tous les stades 2 bien documentés (Ayed *et al*., 1997 ; Girard *et al*., 2000) ; ils n'ont jamais été détectés dans les LCR de stade 1. Notre groupe a proposé ces anticorps anti-NF et anti-GalC comme marqueurs de l'atteinte du système nerveux central au cours de la THA (Girard *et al*., 2003 ; Courtioux et al., 2005). Des bandelettes de nitrocellulose sensibilisées par dot-blotting à la fois par du NF et du GalC d'origine bovine sont utilisées comme réactif pour un usage sur le terrain. Une bandelette sert à l'analyse d'un échantillon de LCR. Les bandelettes sensibilisées peuvent être conservées plusieurs mois à température ordinaire à l'abri de l'humidité jusqu'à leur utilisation par technique immunoenzymatique. Elles ont été testées sur 45 LCR de patients angolais, puis sur 140 autres LCR au cours de deux prospections en Angola et en République centrafricaine. Les résultats en laboratoire et sur le terrain sont comparables. Comparée aux critères conventionnels de détermination du stade, la détection concomitante des anti-NF et des anti-GalC dans le LCR montre une spécificité de 100 % et une sensibilité de 83,2 % (Girard *et al.*, 2003).

ii) Objectifs du projet :

- Déterminer pour les anticorps anti-NF et anti-GalC du LCR leur valeur de discrimination entre les deux stades de la THA en milieu hospitalier et au cours des campagnes de dépistage ainsi que leur intérêt dans le suivi post-thérapeutique.

- Comparer les données avec celles des autres techniques utilisées.

4.2.4.- Les anticorps dirigés contre les épitopes nitrosylés sériques

Notre groupe (Université de Bordeaux II) a également montré la présence d'anticorps dirigés contre des épitopes nitrosylés (épitopes NO-cystéine et NO-tyrosine) chez les patients trypanosomés, et leur absence chez les sujets témoins. Le taux de ces anticorps est beaucoup plus élevé au stade 2 de la maladie (Semballa *et al.*, 2004). Ces anticorps anti-NO-cystéine et anti-NO-tyrosine sont donc également des marqueurs de stade de la maladie. L'hypothèse de travail porte sur l'utilisation potentielle des anticorps comme marqueurs du stade de la THA.

i) Origines du projet :

Au cours de la trypanosomose humaine africaine il y a une dérégulation importante du système immunitaire avec notamment une hypergammaglobulinémie, une immunodépression et une perturbation du réseau des cytokines. A la recherche d'une origine pour les troubles du sommeil attribués en partie à une altération des mécanismes sérotoninergiques (Buguet, 1999), des anticorps anti-tryptophane (le tryptophane est le précurseur de la sérotonine) ont été trouvés chez les patients trypanosomés, reflétant une activation non spécifique des lymphocytes B secondairement à l'hyperstimulation induite par les antigènes parasitaires et l'inflammation (Okomo-Assoumou *et al.*, 1995a). La présence de ces anticorps anti-tryptophane dans le sérum des patients est très intéressante, car ils n'ont pas été détectés dans d'autres affections. De plus, ils constituent une aide à la classification des malades au stade lymphaticosanguin (précoce) et au stade neurologique (tardif) de la maladie. Ils sont en effet présents à des taux faibles dans la majorité des cas de la phase tardive et à des taux élevés alors qu'ils ne sont détectés que chez 40 % des malades en phase précoce. L'épitope tryptophane est présent sur l'ensemble des glycoprotéines variables de surface (Variant Surface Glycoprotein, VSG) des trypanosomes africains au niveau des régions hydrophobes constantes de la molécule. Les anticorps anti-tryptophane sont en fait dirigés contre un tel antigène invariant du trypanosome (Okomo-Assoumou, 1995). La détection de ces anticorps peut donc représenter un outil diagnostique très intéressant puisqu'il est indépendant des aléas posés par la détection des anticorps dirigés contre la partie variable de la VSG.

D'autres anticorps en relation avec la physiopathologie de la THA ont été recherchés. Le NO est largement impliqué dans les mécanismes physiopathologiques de la THA (Buguet *et al.*, 1996 ; Buguet *et al.*, 2002). En effet, le NO se lie préférentiellement aux radicaux L-cystéine et L-tyrosine par S-nitrosylation. La S-nitrosylation génère des S-nitrothiols, qui représentent un moyen de stabilisation et de transport du NO (Butler *et al.*, 1995). Les dérivés nitrosylés interviennent dans les mécanismes de défense contre les agents pathogènes extracellulaire, tels que les trypanosomes. En co-culture de parasites et de macrophage activés, les parasites sont progressivement détruits (Vincendeau *et al.*, 1992). L'addition d'inhibiteur de la NO synthase inhibe cette destruction, de même que celle de superoxyde dismutase et de catalase. L'addition de capteur sélectif d'autres dérivés de l'oxygène est sans effet. La nitrosylation est à son maximum au bout de 4 heures. Par ailleurs, le marquage de ces composés a permis de montrer le rôle des cellules mononucléées infiltrées dans le système nerveux central de souris infectées par *T. b. brucei* (Keita *et al.*, 2000). Or ces dérivés nitrosylés se fixent à la surface du parasite. Cette fixation entraîne des modifications des antigènes du parasite et apparition d'anticorps contre ces néo-antigènes nitrosylés. Nous avons mise au point une technique de détection de ces anticorps et démontré la présence d'anticorps dirigés contre des épitopes nitrosylés (épitopes NO-cystéine et NO-tyrosine) chez les patients trypanosomés, et leur absence chez les sujets témoins. Le taux de ces anticorps est beaucoup plus élevé au stade 2 de la maladie (Semballa *et al.*, 2004). Ces anticorps anti-NO-cystéine et anti-NO-tyrosine pourraient également représenter des marqueurs de stade de la maladie, comme c'est le cas dans la sclérose en plaques (Boullerne *et al.*, 2002).

ii) Objectifs du projet :

- Déterminer la présence et les titres d'anticorps dirigés contre les épitopes nitrosylés dans le sang et le LCR de patients atteints de THA, et purifier les épitopes anti-NO pour étudier la relation entre ces anticorps et les manifestations cliniques de la THA.
- Déterminer pour les anticorps anti-NO-cystéine et anti-NO-tyrosine leur valeur sanguine discriminative entre les stades de la maladie, dans le but de permettre un diagnostic de phase sans réalisation de ponction lombaire.
- Déterminer de la même manière la valeur sanguine discriminative des anticorps anti-tryptophane entre les stades de la maladie, dans le but de permettre un diagnostic de phase sans réalisation de ponction lombaire.

4.2.4.- L'analyse des cellules présentes dans le LCR des patients

i) Origines du projet :

L'utilisation de la technique de recherche des lymphocytes B par la méthode des anticorps anti-CD19 pour le diagnostic et le suivi post-thérapeutique de la THA a été proposée initialement par le Pr. VINCENDEAU comme une activité de « proof of concept » dans le cadre du protocole de recherche. Le projet avait été présenté au siège de TDR/OMS à Genève le 16 mars 2005 (Buguet et Bouteille, 2005). Il n'a pas été retenu par les bailleurs de fonds pour des raisons de stratégie budgétaire. Le Pr. VINCENDEAU a cependant utilisé cette technique en mai 2005 dans les conditions de terrain dégradées rencontrées lors de l'investigation dans la Cuvette, avec de surcroît un matériel peu performant à l'époque. Elle a ensuite été à nouveau proposée par le Dr. BOUTEILLE en 2006, mais la valise qui contenait les réactifs a été volée sur la piste de Ngo à Mpouya ! En juin 2007, Bernard BOUTEILLE a acheté de nouveau les réactifs nécessaires et a installé la technique à Mpouya. Depuis, la technique tourne en routine au sein du protocole de recherche et a été appliquée à tous les nouveaux patients au moment du diagnostic de stade et au cours du processus de suivi post-thérapeutique. Les coûts directs induits par cette mise en place ont été pris en charge par l'EA 3174 de l'Université de Limoges. Il est cependant indéniable que les coûts indirects (inclusion, traitement et suivi des patients) ont été en grande partie supportés par le contrat TDR/OMS A50468. En mars 2009, un avenant au contrat a été attribué dans le cadre du projet TDR/WHO A50468. En effet, il est évident pour toute la communauté scientifique que la méthode actuelle de diagnostic de stade évolutif de la THA n'est pas suffisamment précise. D'une part, les valeurs limites du comptage cellulaire pour la détermination du stade neurologique sont très variables historiquement et même actuellement selon les différents programmes nationaux de lutte contre la THA.

Nous savons que l'infection du système nerveux central est caractérisée par une production élevée de protéines de la classe des immunoglobulines M (IgM), qui sont sécrétées par des lymphocytes B activés (Greenwood *et al.*, 1974; Kazyumba *et al.*, 1986). L'immunofluorescence indirecte avait révélé la présence de lymphocytes B dans le LCR de patients au stade 2 (Greenwood *et al.*, 1976). Ce travail a été confirmé récemment par cytométrie en flux (Boda *et al*., 2009). Dans la sclérose en plaques, la présence de lymphocytes B dans le LCR a aussi été détectée par cytométrie en flux et est corrélée directement au niveau d'inflammation du cerveau déterminé par imagerie par résonance magnétique (Kuenz *et al.*, 2008).

La technique proposée, consistant à marquer les cellules CD19 (lymphocytes B) pour les identifier aisément au microscope et à les compter, n'a jamais été appliquée sur le terrain. Il s'agit d'ajouter des billes uniformes en polystyrène super-paramagnétique recouvertes d'une couche d'un anticorps spécifique de l'antigène membranaire CD19 (Dynabeads®, Dynal Biotech, Oslo, Norvège) au LCR d'un patient. Les billes se fixent sur leur cible (Carter et Barrington, 2004).

ii) Objectifs du projet :

- Déterminer en conditions de terrain la présence de lymphocytes B dans le LCR de patients atteints de THA en utilisant la technique des billes Dynabeads® porteuses d'anticorps anti-CD19.
- Evaluer la pertinence de la présence de lymphocytes B au cours des procédures de détermination du stade de la THA et du suivi post-thérapeutique.

5.- Les investigations de recherche

5.1.- Généralités

Dix investigations, à raison d'une tous les six mois, ont été conduites au Congo depuis mai 2005 (Figure 10), neuf d'entre elles se déroulant au Centre de traitement du PNLTHA à Mpouya. La recherche a été financée par les institutions partenaires et l'Organisation mondiale de la santé. Cent soixante sept patients atteints de THA ont été dépistés par les équipes mobiles (dépistage actif) et inclus dans l'étude ; 23 autres patients ont été exclus, mais pris en charge par le projet. La majorité des patients ont été dépistés dans le foyer du Couloir (districts de Mpouya, Ngabé et Gamboma). Depuis août 2007, 30 patients gravement atteints ont par ailleurs été hospitalisés, traités et suivis à leur demande (dépistage passif) au CHU de Brazzaville. Au total, 190 patients ont été dépistés, examinés, traités et suivis dans le cadre du protocole.

La sécurité et la coordination logistique de ces investigations a été placée sous la responsabilité d'un Attaché de la Présidence de la République. Sa présence et son action indiquent bien l'intérêt supérieur des autorités du Congo au plus haut niveau. Elles ont permis une compliance plus importante qu'à l'accoutumé, que ce soit celle des populations aux activités de dépistage ou celle des patients aux activités de suivi post-thérapeutique.

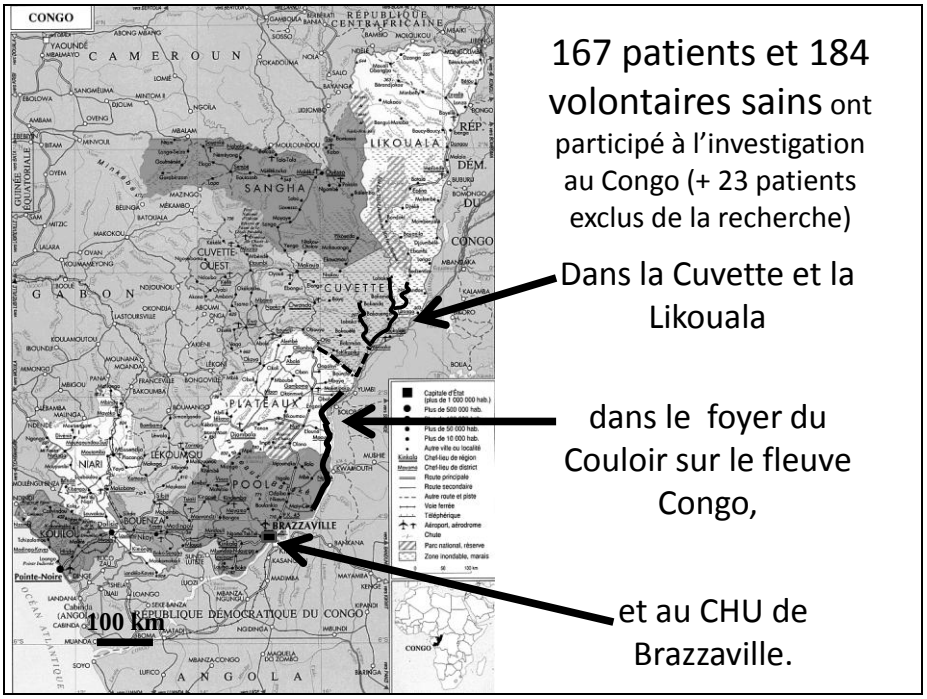


Figure 10 – Carte de la République du Congo montrant les lieux où s'est déroulée la recherche : au niveau du département de la Cuvette au nord du pays (déplacement long et difficile en pirogue uniquement depuis Oyo), des départements des Plateaux et du Pool pour le foyer du Couloir (plus facile d'accès par route et voie fluviale) et au CHU de Brazzaville.

Le processus de recherche est long et complexe. Il implique tout d'abord une phase de sensibilisation des patients et des autorités locales, afin d'obtenir l'adhésion des populations au dépistage de la maladie. Cette phase est suivie par la phase expérimentale proprement dite. Celle-ci comprend plusieurs actions : le dépistage des patients par une ou deux équipes mobiles ; leur

transport sur le centre de santé intégré de Mpouya où est installé le laboratoire et où est réalisée la détermination du stade évolutif de la maladie ; la réalisation du protocole de recherche et des examens qui s'y rattachent ; le traitement des patients au stade 1 et au stade intermédiaire, mais parfois aussi du stade 2 par l'éflornithine ; ainsi que le suivi de ce traitement à intervalles de six mois pendant deux ans. A l'issue des examens et activités thérapeutiques réalisées à Mpouya, les patients sont reconduits en pirogue dans leurs villages ou sur Brazzaville pour ceux qui y ont déménagé, ou encore sur le centre de traitement choisi conjointement par les patients et l'équipe médicale.

5.2.– Rappel de l'historique des missions de recherche

La mission de juin-juillet 2009 fait suite aux neuf investigations précédemment conduites chez les patients du département de la Cuvette (mai 2005) et du Couloir (départements des Plateaux et du Pool, districts de Mpouya, Gamboma et Ngabé depuis novembre 2005 ; Figure 11).

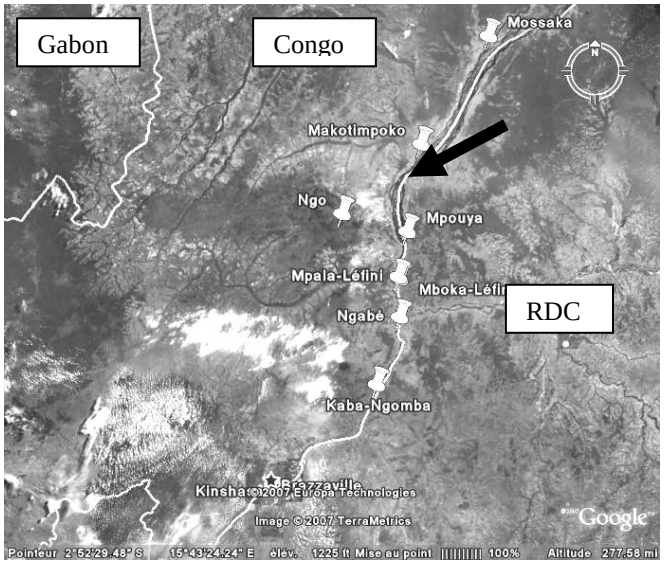


Figure 11 – Carte (origine Google Earth) indiquant la position géographique des villages visités (de Mpouya à Makotimpoko au nord et de Mpouya à Kaba Ngomba au sud) et des villes servant de repère géographique (Brazzaville au sud, Mossaka au nord, Ngo sur la route goudronnée). Traits clairs : frontières de la République du Congo, la frontière avec la République démocratique du Congo (RDC) étant représentée par le fleuve Congo (flèche noire).

Le nombre de patients à inclure dans le protocole avait été fixé initialement entre 30 et 50 (Technical Services Agreement # T7/83/2, WHO 2005-2006). Puis, il a été réévalué à une centaine de patients (TDR/WHO A50468, 2006-2009).

Le recrutement des patients lors de la première mission ne s'est pas déroulé selon les prévisions basées sur les rapports épidémiologiques antérieurs publiés par le PNLTHA et Médecins sans Frontières. Cette investigation a eu lieu en mai 2005 dans le département de la Cuvette, au niveau des villages qui bordent la Sangha, la Likouala aux herbes et la Likouala Mossaka (Figure 12). Elle s'est déroulée dans des conditions logistiques difficiles et n'a permis de dépister que 5 malades. Trois de ces patients ont pu être suivis une année après traitement. Mais le suivi post-thérapeutique a dû être interrompu en raison de problèmes logistiques et financiers importants liés à l'isolement géographique de la région par rapport à Brazzaville et à Mpouya. Outre la voie aérienne très irrégulière et irréaliste pour le transport des personnels et de leurs matériels encombrants, la région n'est en effet accessible que par pirogue à partir d'Oyo, dernière ville sur le goudron. Il faut alors descendre le cours de l'Alima (Figure 12), remonter le Congo jusqu'à Mossaka et continuer vers le nord pour Loukoléla, base logistique de l'investigation, qui est atteinte après 12 à 14 heures de navigation. Puis, c'est la remontée du cours de ces trois grands affluents du Congo. La relative inaccessibilité des villages de la Cuvette induit donc des coûts importants liés à l'isolement de cette région par rapport aux grands centres du pays.

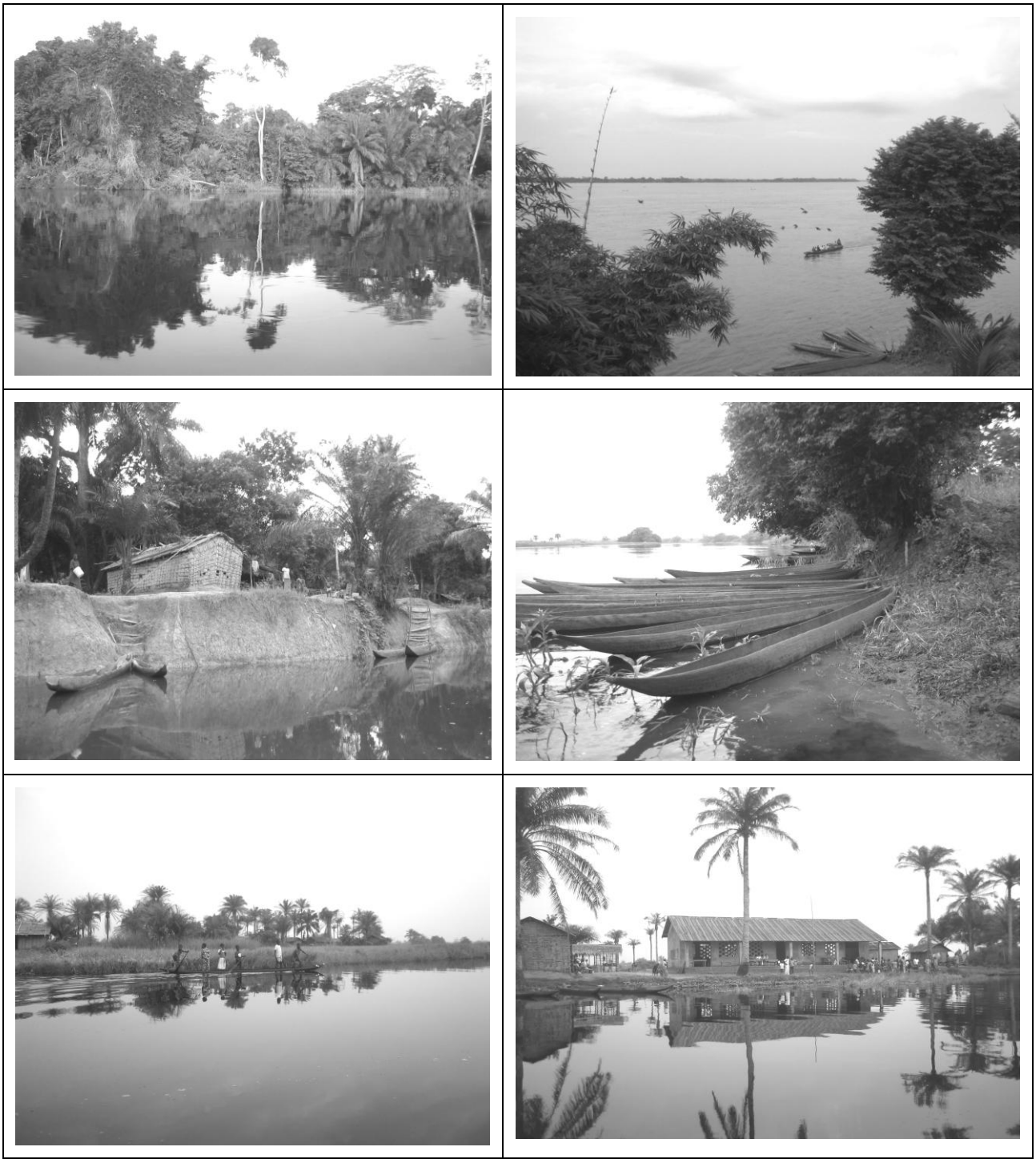


Figure 12 – Paysages de la Cuvette. En haut à gauche : paysage des rives de l'Alima. En haut à droite : le Congo vu de Loukoléla. Au centre à gauche : village sur la Sangha. Au centre à droite : un débarcadère sur la Likouala aux herbes. En bas à gauche : rives plates de la Likouala Mossaka. En bas à droite : l'école de Ndolé sur la rive droite de la Likouala Mossaka (photos Alain BUGUET).

En novembre 2005, un nouveau dépistage dans le district de Mpouya (département des Plateaux), dans le foyer du Couloir sur la rive droite du fleuve Congo (Figure 13), a permis d'inclure 25 nouveaux patients dans le protocole.

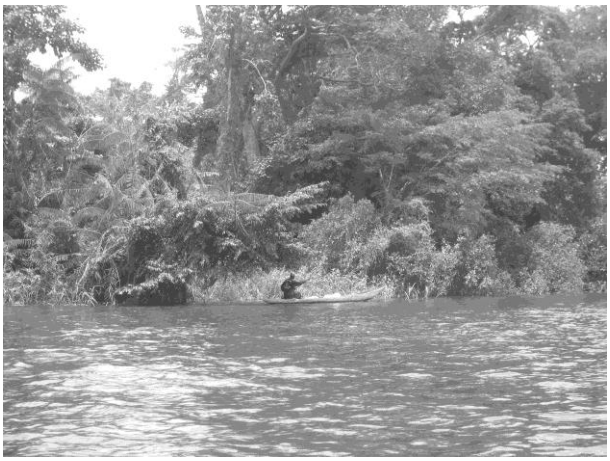


Figure 13 – Paysages des rives du fleuve Congo dans le district de Mpouya, département des Plateaux (photos Alain BUGUET).

Pour ce faire, il avait fallu reprendre la campagne de dépistage avec une équipe mobile très réduite, qui réussit à identifier 10 malades supplémentaires portant à 25 les patients dépistés dans le district de Mpouya. Les conditions du déroulement de l'investigation étaient précaires. Néanmoins, elle put avoir lieu et débuta réellement le processus de recherche. A la suite des examens, 15 patients au stade 1 et au stade 2 se sont déplacés spontanément sur Gamboma pour suivre un traitement approprié dans les suites immédiates du dépistage. Les dix autres patients (stade 1) ont dû être rassemblés aux frais du protocole de recherche sur la ville de Mpouya. Ils y ont été traités en avril 2006 au niveau du Centre de traitement du PNLTHA par deux infirmiers et ont reçu la visite de l'équipe de recherche au cours de la mission de sensibilisation. Ce retard au traitement a donc entraîné un décalage temporel dans leur suivi par rapport aux 15 premiers patients. Les 25 patients ont été réexaminés en juin-juillet 2006. Les patients de la Cuvette ont été convoyés à grands frais sur Brazzaville pour les examens de suivi post-thérapeutique. Mis à part un patient décédé d'une affection intercurrente indépendante de la THA (S6 OSSJE), les patients du Couloir ont été suivis à Mpouya également en novembre 2006. Une patiente en recrutement passif venue à Mpouya de Mboka Léfini (district de Ngabé, sur la rive droite à l'embouchure de la rivière Léfini) a alors été incluse dans le protocole, portant à 31 le nombre total de patients examinés. Les résultats de ces investigations ont conduit à proposer à l'Organisation mondiale de la santé (TDR) de poursuivre les études sur le suivi de ces patients et d'y adjoindre de nouveaux recrutements.

En janvier et février 2007, après une campagne de dépistage conduite par le PNLTHA en décembre 2006 dans le district de Ngabé (Figure 14), 13 des patients dépistés ont été inclus dans le protocole. Sept d'entre eux étaient exclus pour diverses raisons (stade 2 traité ou sous traitement, 3 patients ; âge inférieur à 12 ans, 2 patients ; femme enceinte à terme, une patiente ; non présentation à la convocation, un patient). Cette investigation a été financée par l'Observatoire des maladies infectieuses et de la trypanosomose (maladie du sommeil) ou Omitry, organisation non gouvernementale de droit congolais créée en 2006. Chez ces patients au stade 1 ou au stade intermédiaire, la polysomnographie a été réalisée avant d'entreprendre le traitement par la pentamidine. Les analyses du monoxyde d'azote et les aliquotes des prélèvements d'échantillons sanguins et de LCR n'ont pas été effectués faute de crédits suffisants, la mission n'ayant été ni programmée ni financée à l'avance.

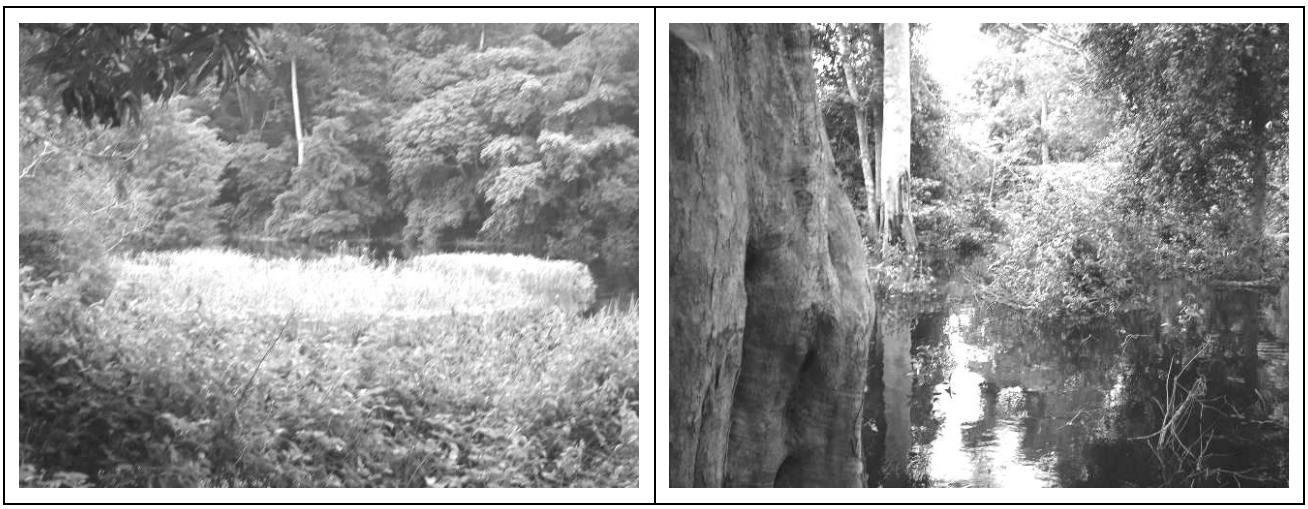


Figure 14 – Paysages de rivières à leur embouchure sur le fleuve Congo dans le district de Ngabé, département du Pool (photos Ghislain MPANDZOU).

En juin 2007, une nouvelle campagne de dépistage sur les districts de Ngabé, Mpouya et Gamboma financée par TDR a été réalisée afin d'accroître le nombre de patients inclus dans l'étude. En raison de la baisse du niveau des eaux rendant la circulation fluviale très difficile, le district de Makotimpoko n'a pas été visité. Le dépistage s'est étendu sur près de 300 km sur la rive droite du fleuve Congo (foyer du Couloir). Il a été conduit par deux équipes. Une équipe du PNLTHA a dépisté 10 patients entre le 6 et le 18 juin. Une équipe « mixte » (PNLTHA, Présidence de la République, CHU de Brazzaville, Université de Bordeaux) a dépisté 31 patients entre le 6 et le 26 juin. Parmi les 41 patients dépistés (21 au stade 1, 8 au stade 2, 12 au stade intermédiaire), 33 ont été inclus dans l'étude (17 au stade 1, 6 au stade 2, 10 au stade intermédiaire). Le dépistage a été suivi par l'investigation de recherche proprement dite qui s'est déroulée à Mpouya du 26 juin au 2 août. Les activités de recherche ont duré jusqu'au 23 juillet. Le traitement des patients au stade 1 et au stade intermédiaire a été réalisé à Mpouya après que les patients aient participé à tous les examens requis par le protocole. A l'issue du traitement, le rapatriement des patients pour leurs villages respectifs a pris fin le 2 août. Les patients au stade 2 ont été évacués aux frais du protocole sur Gamboma ou Brazzaville. Par ailleurs, comme lors des investigations précédentes et suivantes, les malades exclus du protocole ont été pris en charge par le projet, car, sur le plan éthique, il a été admis qu'ils avaient été dépistés à l'occasion du projet. Au cours de cette mission, la technique des billes porteuses d'anticorps anti-CD19 a été utilisée, dans le but de détecter la présence de lymphocytes B dans le LCR.

En août 2007, un protocole expérimental a été mis en place au Centre hospitalier universitaire (CHU) de Brazzaville pour suivre les patients au stade 2 hospitalisés à l'issue d'un dépistage passif. Pour la plupart, les patients se présentent d'eux-mêmes au PNLTHA, qui les hospitalise dans le Service de neurologie (Dr. Bébène BANDZOUZI) pour leur traitement. Ils sont examinés par le Dr. Ghislain MPANDZOU, qui pratique un enregistrement polysomnographique avant traitement et à l'issue du traitement, puis sont convoqués tous les six mois. Aujourd'hui, 30 patients se sont présentés et ont été examinés avant traitement et immédiatement après celui-ci, que ce soit après un traitement à l'éflornithine ou au mélarsoprol. En raison de leur recrutement passif itératif, ces patients sont convoqués au CHU tous les six mois à partir de la date de fin de traitement pour le suivi post-thérapeutique. Un enregistrement polysomnographique est alors pratiqué. Cependant, la compliance des patients est faible. En effet, ils habitent souvent des régions éloignées de Brazzaville et un séjour dans la capitale représente pour eux des frais importants joints à ceux qui sont liés au voyage.

Du 14 novembre au 12 décembre 2007, l'investigation semestrielle de suivi post-thérapeutique des patients recrutés dans les districts du Couloir s'est déroulée à Mpouya. Pour la première fois depuis novembre 2005, huit patients ne se sont pas présentés au rendez-vous et n'ont pas pu être examinés.

Le succès rencontré par la technique des rosettes CD19 a été confirmé sur les patients en suivi. Parmi eux, cinq patients ont eu une rechute post-traitement. Il leur a donc été proposé de suivre un nouveau traitement et ils ont reçu une indemnité compensatrice pour leur permettre d'être pris en charge. Trois des patients n'ont cependant pas rejoint le centre de traitement préconisé.

Du 23 novembre au 17 décembre 2008, les patients inclus ont été conduits à Mpouya pour les opérations de suivi, depuis Kaba Ngomba (Figure 15), à la frontière sud du district de Ngabé, à Matadi, aux confins nord du Couloir. Les résultats sur le marquage des lymphocytes B par les anticorps anti CD19 confirment qu'au-delà de la valeur d'une rosette/µL de LCR, la technique des Dynabeads® CD19 pan B est indicative de l'existence d'un processus infectieux actif au niveau du système nerveux central. Donc, dans le contexte d'une trypanosomose africaine en activité, la présence de 2 rosettes CD19/µL ou plus doit orienter le traitement vers celui du stade 2. La présence d'une seule rosette/µL de LCR doit cependant conduire l'équipe soignante à surveiller le patient attentivement. Afin de supprimer la catégorie du stade intermédiaire en diagnostiquant à coup sûr le stade 1 ou le stade 2, il est encore nécessaire de poursuivre cette recherche pendant encore au moins une année en incluant de nouveaux patients. Les analyses polysomnographiques et du monoxyde d'azote ont été poursuivies. En ce qui concerne la polysomnographie, sa capacité à diagnostiquer une évolution vers une rechute en stade 2, après traitement d'un patient ayant été diagnostiqué en stade 1, a pu être démontrée chez une enfant de 2 ans et demi dont la cytorachie restait normale. Les troubles du cycle veille-sommeil mis en évidence ont conduit à pratiquer une nouvelle ponction lombaire et l'examen du liquide céphalorachidien a alors confirmé la rechute en stade 2.

Figure 15 – Paysages aux environs de Kaba Ngomba au sud du district de Ngabé, département du Pool ; (photos Alain BUGUET).

Pour permettre d'accroître le nombre de patients inclus dans le protocole CD19 et de finaliser le suivi des patients inclus dans le protocole de polysomnographie sur le terrain, un projet a été soumis dans ce sens à TDR en mars 2009. Ce projet a été financé, permettant la réalisation de l'investigation de juin et juillet 2009, avec un dépistage dans le foyer du Couloir en juin, suivi de l'investigation proprement dite en juillet.

Au total, 6 campagnes de dépistage ont été réalisées. La première a eu lieu en mai 2005 dans le département de la Cuvette. Les suivantes se sont déroulées dans le foyer du Couloir : en novembre 2005 dans le district de Mpouya (département des Plateaux), en décembre 2006 dans le district de Ngabé (département du Pool), en juin 2007 dans les districts de Mpouya et de Ngabé, en juin 2008 dans le district de Ngabé, en juin 2009 dans les districts de Ngabé et de Mpouya.

Avant chaque investigation, excepté les deux investigations de 2005 et la campagne de décembre 2006 à février 2007, une campagne de sensibilisation des populations a été effectuée dans tous les villages cibles. Cette campagne s'est déroulée avec une équipe légère et, si possible, avec la

participation d'un ou deux membres de l'équipe de recherche. Leur présence nous semble déterminante, car la campagne de sensibilisation est alors suivie d'une bonne participation des patients. Ceux-ci sont moins compliants quand aucun chercheur ne participe à la campagne de sensibilisation, ce qui fut le cas en octobre 2007. C'est lors de l'investigation suivante en novembre 2007 que le taux de participation des patients a été le plus faible.

5.3.– Mpouya : base opérationnelle des missions de recherche

Depuis novembre 2005, la base opérationnelle des activités de recherches semestrielles est située à Mpouya (Figure 16), chef lieu du district de Mpouya (département des Plateaux) au sein du complexe du Centre de santé intégré et du Centre de traitement du PNLTHA.

Figure 16– Vues de Mpouya. A gauche, Mpouya vue du ciel avec le fleuve Congo à l'est. A droite, l'antenne des télécommunications vue du fleuve, avec des lavandières au premier plan (photos Alain BUGUET).

En raison du grand nombre de patients, le Centre de santé intégré (deux petits bâtiments sans eau ni électricité) a accordé à l'équipe de recherche l'usage d'une pièce supplémentaire. Le Directeur général de la santé a par ailleurs donné l'autorisation d'utiliser le bâtiment de la maternité, dont la toiture a été posée en 2007. Les patients ont pu être logés dans huit chambres supplémentaires et une salle pour la cuisine. Des toilettes ont également été construites à l'extérieur des bâtiments.

Le site abritant les activités de recherche est présenté sur la Figure 17.

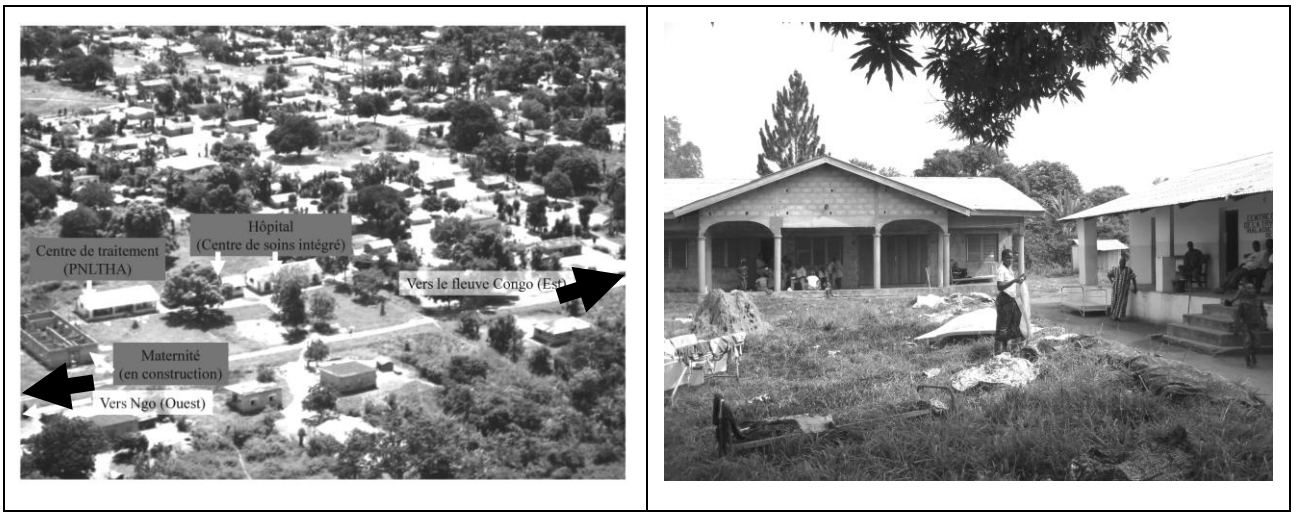


Figure 17 – Site de l'hôpital public de Mpouya (photo aérienne prise par Bernard BOUTEILLE en avril 2006 avant la fin de la construction de la maternité) et prise de vue récente des bâtiments maternité (de face) et du Centre de traitement du PNLTHA à droite (photo prise par Bernard BOUTEILLE en juillet 2009).

Les infrastructures ont été remises en état de propreté. Les peintures ont été refaites et les sols ragréés. Les abords ont aussi été entretenus par le projet. Le site comprend :

- Les quatre grandes pièces du Centre de traitement du PNLTHA ont été réhabilitées par l'Ambassade de France en 2005. Elles ont été régulièrement entretenues par le projet WHO/TDR A50468. La pose de tôles transparentes de couverture a fait disparaître les chauves-souris qui s'étaient installées entre le toit et les faux-plafonds, provoquant des dégradations continuelles. Une des pièces a servi de laboratoire pour les examens polysomnographiques et l'analyse du monoxyde d'azote. En juin 2008, une deuxième pièce a servi de salle d'hospitalisation pour quatre patients traités à l'éflornithine. Les deux autres pièces ont été réservées à l'hébergement des patients.
- L'aile ouest du bâtiment ouest de l'hôpital a été également réhabilitée par le projet. Une pièce laboratoire repeinte a servi aux ponctions lombaires, aux examens du LCR, aux prélèvements de sang et aux diverses manipulations et échantillonnages. Cette pièce contient un congélateur acquis par le projet.
- Le bâtiment de la maternité compte une dizaine de pièces. Il a été nettoyé et le sol en terre battue a été cimenté et ragréé épisodiquement. L'électricité est donnée de 18 à 21:30 h par groupe électrogène.

6.- Déroulement des campagnes de dépistage liées aux investigations de recherche

Le dépistage est réalisé selon les modalités propres au PNLTHA du Congo (Brazzaville) exposées au Chapitre I (page 8). Il a lieu à la suite d'une campagne de sensibilisation des populations par le PNLTHA et/ou les autorités locales. Le déroulement du dépistage est reproductible d'un village à l'autre. Dans la zone cible choisie, l'équipe mobile se déplace d'un village ou d'un campement à l'autre en pirogue à moteur de 15 à 25 CV (Figure 18). A l'arrivée au village, un « salut rapide » est donné au chef de village nommé par la sous-préfecture. La population est invitée à se rassembler.

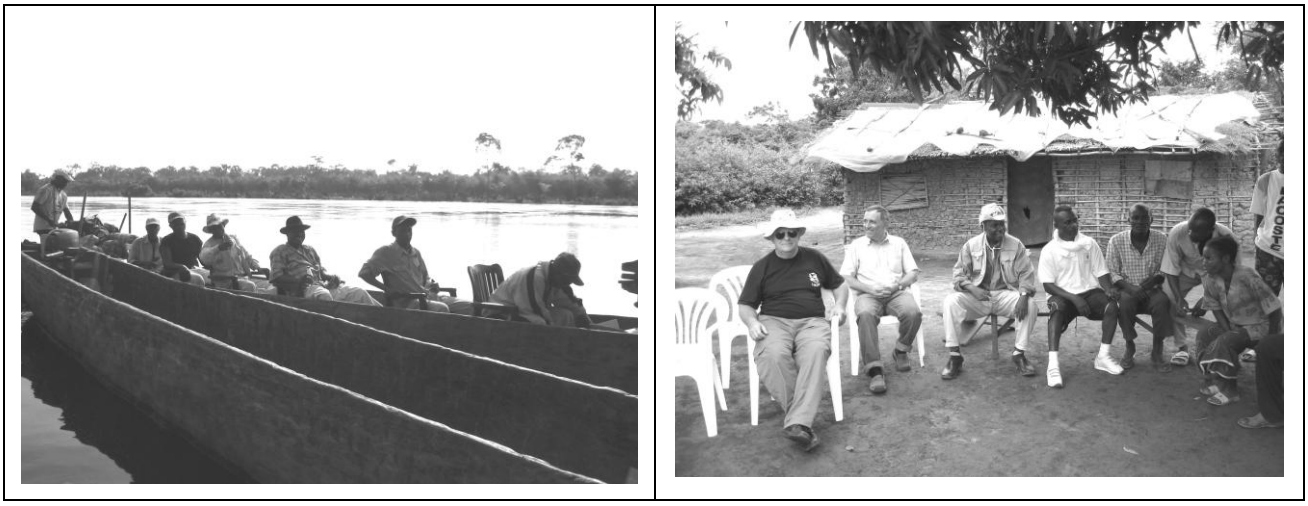


Figure 18 – Le dépistage et la sensibilisation. A gauche : départ de l'équipe mobile en pirogue. A droite : palabre avec les responsables villageois (photos Alain BUGUET).

Le dispositif de la chaîne est alors installé : tables, chaises, mise en fonction du groupe électrogène pour alimenter les rotateurs pour la réalisation du CATT et le microscope. Le secrétariat est tenu par un médecin ou un épidémiologiste. Il est chargé d'identifier les villageois qui se présentent et leur distribue une fiche individuelle verte qui comporte leur nom, qui est aussi inscrit sur le cahier de dépistage. Il examine le dossier individuel de chaque ancien malade. Chaque villageois entre dans la procédure de dépistage décrite au Chapitre I. Les sujets sains sortent de la chaîne de dépistage avec leur fiche individuelle remplie. Les patients atteints de THA reçoivent une fiche de rendez-vous et, quelques jours plus tard, une pirogue vient les chercher dans leur village et les conduit à Mpouya où

ils sont hébergés dans le complexe du Centre de soins intégrés et du Centre de traitement du PNLTHA.

Lors de toutes les investigations, sauf celle de mai 2005 dans le département de la Cuvette, la détermination du stade de la THA est alors effectuée dans le cadre de l'investigation de recherche. La ponction lombaire est pratiquée après que les enregistrements polysomnographiques aient été réalisés. Tous les sujets qui présentent un trypanosome dans le sang et/ou les ganglions ou qui ont un CATT sur plasma supérieur à 1/16^{e} sont soumis à la ponction lombaire (aiguille 21 G souple à usage unique) afin d'examiner le LCR. Les prélèvements de LCR hémorragiques sont rejetés. Au moins 5 mL de LCR sont prélevés. L'examen du LCR pour le diagnostic de stade de la maladie nécessite 1 à 2 mL. Cet examen, réalisé immédiatement et/ou après simple centrifugation, comporte la recherche du trypanosome et la détermination microscopique de la cytorachie sur cellule de Nageotte ou cellule KOVA®. La simple ou double centrifugation n'est pas de pratique courante au Congo. Le surplus de LCR est aliquoté pour les analyses ultérieures (anticorps, nitrites et nitrates, etc.). Les aliquotes de sérum et de LCR sont conservés dans l'azote liquide ou au congélateur jusqu'au transport des échantillons sur la France et y sont maintenus jusqu'à la réalisation des analyses et dosages prévus. Le sang veineux sur héparine et un aliquote de LCR sont soumis extemporanément au dosage du NO.

Les patients dont le stade a été déterminé sont traités immédiatement. Depuis juin 2006, les patients au stade 1 et au stade intermédiaire ont été traités à Mpouya. En juin 2008, les patients au stade 2 ont été traités à Mpouya par éflornithine, sous la responsabilité du Médecin-chef du PNLTHA. Les autres fois, ils ont été convoyés sur les structures appropriées de Gamboma, de Brazzaville ou sur les structures voisines en RDC (Kwamuth, Tsombéri), au choix des patients ou de leur famille.

7.– Les contrats de recherche attribués au projet

Les investigations ont été financées en partie par les institutions partenaires et en majorité par les contrats de recherche suivants :

- Action de recherche en réseau « Le syndrome du cycle veille-sommeil dans la trypanosomiase humaine africaine : méthode non invasive de diagnostic du stade de la maladie, de validation de tests biologiques et de suivi de traitement », Agence universitaire de la Francophonie. 2004-2005.
- Action de recherche en réseau « Le syndrome du cycle veille-sommeil dans la trypanosomiase humaine africaine : méthode non invasive de diagnostic du stade de la maladie, de validation de tests biologiques et de suivi de traitement », Agence universitaire de la Francophonie. 2005-2006.
- Technical Services Agreement n° T7/83/2 « The polysomnographic syndrome in human African trypanosomiasis (HAT) as a non invasive technique for the diagnosis of evolutionary stages of sleeping sickness, compared to diagnostic tests in development, and for the treatment efficacy follow-up ». Support in the research of human African trypanosomiasis (HAT) polysomnographic syndrome, of orexins and nitric oxide (NO) as potential diagnostic tools, World Health Organization, 2005-2006.
- Projet UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) n° A50468 "Polysomnography, electrochemistry, immunology & neuroanatomy to the diagnosis of Human African Trypanosomiasis". 2006, renouvelé en 2007, en 2008.
- Projet UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR) n° A50468 « Polysomnography, electrochemistry, immunology & neuroanatomy to the diagnosis of Human African Trypanosomiasis. Integration of the identification of CSF B lymphocytes in staging tests ». 2009.

8.– Les publications réalisées dans le cadre du projet

Ces contrats ont donné lieu à des publications internes et externes, à une thèse de doctorat en médecine, à deux thèses d'Université, à des communications et à des conférences lors de réunions scientifiques.

8.1.- Les rapports internes

Ces investigations, ainsi que les missions de sensibilisation des populations et des autorités locales et nationales du Congo, ont donné lieu à la rédaction de 21 rapports listés ci-dessous :

1. Buguet A, Bouteille B. Compte rendu de déplacement en République du Congo (Brazzaville) du 25 mars au 2 avril 2005 dans le cadre du projet intitulé : « Lutte contre la maladie du sommeil : vers un diagnostic du stade évolutif de la maladie du sommeil ou trypanosomose humaine africaine (THA). Aspects sur le terrain chez l'homme et en laboratoire chez l'animal », Lyon, 6 avril 2005, 10 p.
2. Buguet A, Cespuglio R, Vincendeau P, Chapotot F, Banzet S, Bouteille B. Compte rendu de déplacement de l'équipe française en République du Congo (Brazzaville) du 13 mai au 15 juin 2005 dans le cadre du projet intitulé : « Lutte contre la maladie du sommeil : vers un diagnostic du stade évolutif de la maladie du sommeil ou trypanosomose humaine africaine (THA). Aspects sur le terrain chez l'homme », Lyon, 21 juin 2005, 5 p.
3. Buguet A, Cespuglio R, Chapotot F, Banzet S, Bouteille B. Compte rendu de déplacement de l'équipe française en République du Congo (Brazzaville) du 21 octobre au 11 novembre 2005 dans le cadre du projet intitulé : « Lutte contre la maladie du sommeil : vers un diagnostic du stade évolutif de la maladie du sommeil ou trypanosomose humaine africaine (THA). Aspects sur le terrain chez l'homme », Lyon, 30 novembre 2005, 15 p.
4. Buguet A. Rapport d'activité de la convention P2-2014 RR 401 du 22 novembre 2004 au cours de l'année 2005 dans le cadre de l'action de recherche en réseau de l'Agence universitaire de la Francophonie intitulée : « Le syndrome du cycle veille-sommeil dans la trypanosomose africaine : méthode non-invasive de diagnostic du stade de la maladie, de validation de tests biologiques et de suivi de l'efficacité du traitement ». Lyon, 2 décembre 2005, 35 p.
5. Buguet A, Manthelot CR, Cespuglio R, Vincendeau P, Bouteille B. Protocole de la deuxième phase de l'investigation : « Lutte contre la maladie du sommeil : vers un diagnostic du stade évolutif de la maladie du sommeil ou trypanosomose humaine africaine (THA). Aspects sur le terrain chez l'homme. Conduite au Congo en mai-juin et octobre-novembre 2005. Cette deuxième phase consistant au réexamen des patients dépistés se tiendra en mai-juin 2006 », Lyon, 24 janvier 2006, 12 p.
6. Buguet A, Cespuglio R, Bouteille B. Compte rendu de mission de l'équipe française en République du Congo (Brazzaville) du 19 au 26 avril 2006 dans le cadre du projet intitulé : « Lutte contre la maladie du sommeil : vers un diagnostic du stade évolutif de la maladie du sommeil ou trypanosomose humaine africaine (THA). Aspects sur le terrain chez l'homme », Lyon, 10 mai 2006, 10 p.
7. Buguet A, Cespuglio R, Bouteille B, Chapotot F, Bisser S, Bambi JC, Bobanda T, Mouori JF, Obanda F, Botokou Eboko JC. Rapport de mission en République du Congo (Brazzaville) du 26 mai au 13 juin 2006 dans le cadre du projet intitulé : « Lutte contre la maladie du sommeil : vers un diagnostic du stade évolutif de la maladie du sommeil ou trypanosomose humaine africaine (THA). Aspects sur le terrain chez l'homme », Lyon, 20 juillet 2006, 24 p.
8. Buguet A, Bouteille B, Obanda F, Botokou Eboko JC. Rapport de mission en République du Congo (Brazzaville) du 15 au 22 septembre 2006 dans le cadre du projet intitulé : « Lutte contre la maladie du sommeil : vers un diagnostic du stade évolutif de la maladie du sommeil ou trypanosomose humaine africaine (THA). Aspects sur le terrain chez l'homme », Lyon, 25 septembre 2006, 7 p.
9. Buguet A, Bouteille B, Vincendeau P, Cespuglio R – Auteurs associés : Manthelot CR, Parra HJ, Bandzouzi B, Mbongo N, Bisser S, Chapotot F, Banzet S, Bambi JC, Mouanda D, Botokou Eboko JC, Obanda F. Rapport du contrat de l'OMS Technical Services Agreement # T7/83/2 « Soutien à la recherche sur la trypanosomose humaine africaine (THA) : syndrome polysomnographique, orexines et monoxyde d'azote comme outils potentiels de diagnostic »/*Report of Technical Services Agreement # T7/83/2 « Support in the research of human African trypanosomiasis (HAT) polysomnographic syndrome, of orexins and nitric oxide (NO) as potential diagnostic tools »*. Université Claude-Bernard Lyon 1, 30 septembre 2006 : pp. 71.
10. Buguet A, Cespuglio R, Bouteille B, Chapotot F, Bisser S, Bambi JC, Bobanda T, Mouori JF, Obanda F, Botokou Eboko JC. Rapport de mission n° 8 en République du Congo (Brazzaville) du 6 au 24 novembre 2006 dans le cadre du projet intitulé : « Lutte contre la maladie du sommeil : vers un diagnostic du stade évolutif de la maladie du sommeil ou trypanosomose humaine africaine (THA). Aspects sur le terrain chez l'homme », Lyon, 6 décembre 2006, 23 p.
11. Buguet A, Bouteille B, Vincendeau P, Cespuglio R – Auteurs associés : Manthelot CR, Parra HJ, Bisser S, Chapotot F, Bambi JC, Mouanda D, Botokou Eboko JC, Obanda F. Rapport final de la convention n° p2.2092rr514 (Agence universitaire de la Francophonie) au cours de l'année 2006 dans le cadre de l'action de recherche en réseau intitulée : « Le syndrome du cycle veille-sommeil dans la trypanosomose africaine :

méthode non-invasive de diagnostic du stade de la maladie, de validation de tests biologiques et de suivi de l'efficacité du traitement ». Université Claude-Bernard Lyon I, 16 janvier 2007.

12. Buguet A, Mpandzou G, Bambi, JC, Mouanda D, Obanda F, Botokou Eboko JC, Ngampo S, Parra HJ, Bandzouzi B, Obengui O, Abéna AA, Mokondji Mobé E, Cespuglio R, Bouteille B, Chapotot F, Bisser S, Vincendeau P. Rapport de mission n° 9 en République du Congo (Brazzaville) du 24 janvier au 5 février 2007 dans le cadre du projet intitulé : « Lutte contre la maladie du sommeil : vers un diagnostic du stade évolutif de la maladie du sommeil ou trypanosomose humaine africaine (THA). Aspects sur le terrain chez l'homme », Lyon, 10 février 2007, 22 p.
13. Buguet A, Bouteille B, Vincendeau P, Bisser S, Chapotot F, Cespuglio R. Progress Report and Research Renewal of the project "Polysomnography, electrochemistry, immunology and neuroanatomy to the diagnosis of human African trypanosomiasis" TDR/WHO Collaborative project n° A50468. Lyon, 5 March, 2007. Pp. 26.
14. Buguet A, Cespuglio R, Obanda F, Botokou Eboko JC, Ngampo S, Parra HJ, Obengui O, Mokondji Mobé E, Bouteille B, Bisser S, Vincendeau P. Rapport de mission n° 10 en République du Congo (Brazzaville) du 20 au 27 avril 2007 dans le cadre du projet intitulé : « Lutte contre la maladie du sommeil : vers un diagnostic du stade évolutif de la maladie du sommeil ou trypanosomose humaine africaine (THA). Aspects sur le terrain chez l'homme », Lyon, 10 mai 2007, 15 p.
15. Buguet A, Mpandzou G, Bisser S, Bouteille B, Vincendeau P, Cespuglio R, Bambi, JC, Mouanda D, Obanda F, Botokou Eboko JC, Ngampo S, Ibombo MJ, Ossié D, Louya F, Lemboumi S, Diambounda J, Semet S. Rapport de mission n° 11 en République du Congo (Brazzaville) du 6 juin au 2 août 2007 dans le cadre du projet intitulé : « Lutte contre la maladie du sommeil : vers un diagnostic du stade évolutif de la maladie du sommeil ou trypanosomose humaine africaine (THA). Aspects sur le terrain chez l'homme », Lyon, 17 août 2007, 49 p.
16. Buguet A, Mpandzou G, Bouteille B, Cespuglio R, Vincendeau P, Ngampo S, Bandzouzi B, Mokondji Mobé E, Bambi JC, Obanda F, Botokou Eboko JC. Rapport de mission n° 12 en République du Congo (Brazzaville) du 1er au 10 octobre 2007 (sensibilisation) et du 14 novembre au 12 décembre 2007 (investigation) dans le cadre du projet intitulé : « Lutte contre la maladie du sommeil : vers un diagnostic du stade évolutif de la maladie du sommeil ou trypanosomose humaine africaine (THA). Aspects sur le terrain chez l'homme », Lyon, 31 janvier 2008, 51 p.
17. Cespuglio R, Bouteille B, Vincendeau P, Mpandzou G. Buguet A. Progress Report and Research Renewal of the project "Polysomnography, electrochemistry, immunology and neuroanatomy to the diagnosis of human African trypanosomiasis" TDR/WHO Collaborative project N° A50468. Lyon, 13 March 2008. Pp. 21.
18. Buguet A, Cespuglio R, Mpandzou G, Vincendeau P, Ngampo S, Bandzouzi B, Bouteille B, Obanda F, Bambi, JC, Mouanda D, Semet S, Oko M, Mbama D. Rapport de mission n° 13 en République du Congo (Brazzaville) du 23 juin au 17 juillet 2008 dans le cadre du projet intitulé : « Lutte contre la maladie du sommeil : vers un diagnostic du stade évolutif de la maladie du sommeil ou trypanosomose humaine africaine (THA). Aspects sur le terrain chez l'homme », Lyon, 31 juillet 2008, 75 p.
19. Buguet A. Rapport de mission du Professeur Alain BUGUET à Brazzaville, République du Congo, du 17 novembre au 13 décembre 2008. Rapport EGIDE, Lyon, 22 décembre 2008, 8 p.
20. Buguet A, Cespuglio R, Mpandzou G, Ngampo S, Bandzouzi B, Bouteille B, Obanda F, Bambi JC. Rapport de mission n° 14 en République du Congo (Brazzaville) du 17 novembre au 13 décembre 2008 dans le cadre du projet intitulé : « Lutte contre la maladie du sommeil : vers un diagnostic du stade évolutif de la maladie du sommeil ou trypanosomose humaine africaine (THA). Aspects sur le terrain chez l'homme », Lyon, 31 décembre 2008, 86 p.
21. Cespuglio R, Bouteille B, Vincendeau P, Mpandzou G. Buguet A. Progress Report and Research Renewal of the project "Polysomnography, electrochemistry, immunology and neuroanatomy to the diagnosis of human African trypanosomiasis" TDR/WHO Collaborative project N° A50468. Lyon, 24 April 2009. Pp. 28.

8.2.- Les publications de la littérature internationale depuis 2005

1. Buguet A, Bisser S, Josenando T, Chapotot F, Cespuglio R. Sleep structure: a new diagnostic tool for stage determination in sleeping sickness. *Acta Trop.* 2005;93(1):107-117.
2. Berge B, Chevrier C, Blanc A, Rehailia M, Buguet A, Bourdon L. Disruptions of ultradian and circadian organization of core temperature in a rat model of African trypanosomiasis using periodogram techniques on detrended data. *Chronobiol. Int.* 2005;22 (2):237-251.
3. Bouteille B, Dumas M. La maladie du sommeil de Jamot à nos jours ou l'histoire de la lutte contre ce fléau. *Riv. Parassitol.* 2005;22:3-13.
4. Chevrier C, Canini F, Darsaud A, Cespuglio R, Buguet A, Bourdon L. Clinical assessment of the entry into neurological state in rat experimental African trypanosomiasis. *Acta Trop.* 2005;95:33-39.
5. Courtioux B, Bisser S, M'belesso P, Ngoungou E, Girard M, Nangouma A, Josenando T, Jauberteau-Marchan MO, Bouteille B. Dot enzyme-linked immunosorbent assay for more reliable staging of patients with human African trypanosomiasis. *J. Clin. Microbiol.* 2005;43:4789-4795.
6. Girard M, Giraud S, Courtioux B, Jauberteau-Marchan MO, Bouteille B. Endothelial cell activation in the presence of African trypanosomes. *Mol. Biochem. Parasitol.* 2005;139:41-49.

7. Bisser S, Ouwe-Missi-Oukem-Boyer ON, Touré FS, Taoufiq Z, Bouteille B, Buguet A, Mazier D. Harbouring in the brain: a focus on immune evasion mechanisms and their deleterious effects in malaria and human African trypanosomiasis. *Int. J. Parasitol.* 2006;36(5):529-540.
8. Boda C, Enanga B, Courtioux B, Breton J.C, Bouteille B. Trypanocidal activity of methylene blue. Evidence for *in vitro* efficacy and *in vivo* failure. *Chemotherapy* 2006;52:16-19.
9. Courtioux B, Boda C, Vatunga G, Pervieux L, Josenando T, Mengue M'eyi P, Bouteille B, Jauberteau-Marchan MO, Bisser S. A link between chemokine levels and disease severity in human African trypanosomiasis. *Int. J. Parasitol.* 2006;36:1057-1065.
10. Ouwe-Missi-Oukem-Boyer O, Mezui-Me-Ndong J, Boda C, Lamine I, Labrousse F, Bisser S, Bouteille B. The vervet monkey (*Chlorocebus aethiops*) as an experimental model for *Trypanosoma brucei gambiense* human African trypanosomiasis: a clinical, biological, and pathological study. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2006;100:427-436.
11. Pelloux H, Aznar C, Bouteille B. Les trypanosomoses. *Rev. Prat.* 2006;51:2209-2216.
12. Vincendeau P, Bouteille B. Immunology and immunopathology of African trypanosomiasis. *An. Acad. Brasil. Ciênc.* 2006;78:645-665.
13. Semballa S, Okomo-Assoumou MC, Holzmuller P, Büscher P, Magez S, Lemesre JL, Daulouède S, Courtois P, Geffard M, Vincendeau P. Identification of a tryptophan-like epitope borne by the variable surface glycoprotein (VSG) of African trypanosomes. *Exp. Parasitol.* 2007;155:173-180.
14. Courtioux B, Pervieux L, Bisser S, Bouteille B. Marqueurs du stade neurologique de la trypanosomose humaine africaine : actualités et perspectives. *Méd. Trop.* 2008;68:17-23.
15. Dauvilliers Y, Bisser S, Chapotot F, Vatunga G, Cespuglio R, Josenando T, Buguet A. Hypocretin and human African trypanosomiasis. *Sleep* 2008;31 (3):348-354.
16. Holzmuller P, Grébaut P, Brizard JP, Berthier D, Chantal I, Bossard G, Bucheton B, Vezilier F, Chuchana P, Bras-Gonçalves R, Lemesre JL, Vincendeau P, Cuny G, Frutos R, Biron DG. Pathogeno-proteomics. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008;1149: 66-70.
17. Holzmuller P, Biron DG, Courtois P, Koffi M, Bras-Gonçalves R, Daulouède S, Solano P, Cuny G, Vincendeau P, Jamonneau V. Virulence and pathogenicity patterns of *Trypanosoma brucei gambiense* field isolates in experimentally infected mouse: differences in host immune response modulation by secretome and proteomics *Microbes Infect.* 2008; 10:79-86.
18. Boda C, Courtioux B, Roques P, Pervieux L, Vatunga G, Josenando T, Ayenengoye C.R, Bouteille B, Jauberteau MO, Bisser S. Immunophenotypic lymphocyte profiles in human African trypanosomiasis. *PLoS ONE* 2009;4:e6184.
19. Courtioux B, Pervieux L, Vatunga G, Marin B, Josenando T, Jauberteau-Marchan MO, Bouteille B, Bisser S. Increased CXCL-13 levels in human African trypanosomiasis meningo-encephalitis. *Trop. Med. Int. Health* 2009;14:529-534.
20. Grébaut P, Chuchana P, Brizard JP, Demettre E, Seveno M, Bossard G, Jouin P, Vincendeau P, et al. Identification of total and differentially expressed excreted-secreted proteins from *Trypanosoma congolense* strains exhibiting different virulence and pathogenicity. *Int. Parasitol*. 2009;39:1137-1350.
21. Mpandzou G, Ngampo S, Bandzouzi B, Bouteille B, Vincendeau P, Cespuglio R, Buguet A. Polysomnographic diagnosis of meningoencephalitic *gambiense* African trypanosomiasis in an infant. *Sci. Med. Afr*.2009;1:105-109.
22. Bouteille B, Mpandzou G, Cespuglio R, Ngampo S, Peeling RW, Vincendeau P, Buguet A. Cerebrospinal fluid B lymphocyte identification for diagnosis and follow-up in human African trypanosomiasis in the field. *Trop. Med. Int. Health*, in press for April 2010.
23. Amrouni D, Gautier Sauvigné S, Meiller A, Vincendeau P, Bouteille B, Buguet A, Cespuglio R. Cerebral and peripheral phanges occurring in nitric oxide (NO) synthesis in a rat model of sleeping sickness: identification of brain iNOS expressing cells. *PLoS One*, in press for 2010.

8.3.- Les publications dans la littérature sans comité de lecture ou la presse depuis 2005

1. Buguet A, Bouteille B, Cespuglio R, Vincendeau P. La trypanosomiase humaine africaine dans le Couloir. *Les Dépêches de Brazzaville*, n° 602, mardi 4 novembre, 2008:5.
2. Buguet A, Bouteille B, Vincendeau P, Cespuglio R. Des chercheurs travaillent sur la maladie du sommeil dans le Couloir. *Les Dépêches de Brazzaville*, n° 609, jeudi 9 novembre, 2008:10.
3. Buguet A. La maladie du sommeil : le syndrome polysomnographique comme outil diagnostique et de suivi post-thérapeutique. *Neurol. Libérale* 28;2-8:2008.

8.4.- Les publications dans les livres depuis 2005

1. Buguet A, Bouteille B, Cespuglio R, Chapotot F. Maladies infectieuses et sommeil. In : *Les troubles du sommeil*. Billiard M et Dauvilliers Y (Eds.). Masson: Paris. 2005: 309-323.
2. Buguet A, Chapotot F, Bisser S, Cespuglio R, Bouteille B. Sleeping sickness: human African trypanosomiasis. In: *Sleep: a comprehensive handbook*. Lee-Chiong LT (Ed.). Wiley: Hoboken. 2006: 163-173.

8.5.- Les conférences et communications à des conférences et congrès avec résumé dans des revues à comité de lecture depuis 2005

1. Buguet A, Bisser S, Josenando T, Chapotot, Cespuglio R, Dumas. Polysomnographie : diagnostic non invasif du stade nerveux de la trypanosomose humaine africaine. Journées de neurologie de langue française, Marseille, 27-30 avril 2005. Résumé in : *Rev. Neurol. (Paris)* 2005;161 (Suppl. 2):S151.
2. Amrouni D, Meiller A, Buguet A, Cespuglio R, Bouteille B, Vincendeau P, Sauvigné S. NO et trypanosomose du genre *brucei* : modalités de régulation métabolique différente. XIIIèmes Actualités du Pharo, Marseille, 7-9 septembre 2006. Résumé in *Med. Trop.* 2006;63:5.
3. Amrouni D, Meiller A, Buguet A, Bouteille B, Vincendeau P, Cespuglio R, Gautier-Sauvigné S. Brain and peripheral NO duality in sleeping sickness: different molecular regulations. 18th European Sleep Research Society Congress, Insbruck, Austria, 12-16 September 2006. Abstract in: *J. Sleep Res*. 2006;15 (Suppl. 1):237.
4. Courtioux B, Bisser S, M'belesso P, Ngoungou E, Girard M, Nangouma A, Josenando T, Jauberteau-Marchan MO, Bouteille B. A propos d'un nouveau test de terrain pour le diagnostic de stade dans la maladie du sommeil. Congrès de la Société française de parasitologie, 8-9 juin 2006, Palais des Congrès, Bordeaux-Lac, France. Résumé SFP-M-06 in *Méd. Mal. Infect.* 2006;36 Suppl. 1:S175.
5. Courtioux B, Boda C, Pervieux L, Josenando T, Vatunga G, Mengue M'eyi P, Bouteille B, Jauberteau-Marchan MO, Bisser S. IL-1 et chémokines dans le diagnostic de l'invasion du système nerveux central au cours de la trypanosomose humaine africaine. Congrès de la Société française de parasitologie, 8-9 juin 2006, Palais des Congrès, Bordeaux-Lac, France. Résumé SFP-M-05 in *Méd. Mal. Infect.* 2006;36;Suppl. 1:S175.
6. Semballa S, Holzmuller P, Bouteille B, Daulouède S, Courtois P, Manthelot CR, Mbongo N, Parra HJ, Cespuglio R, Buguet A, Vincendeau P. Anticorps dirigés contre les épitopes nitrosylés dans la trypanosomose humaine africaine au Congo-Brazzaville. 7es Journées nationales d'infectiologie, Bordeaux, 7-9 juin 2006. Résumé in : *Méd. Mal. Infect*. 2006;36:S176.
7. Buguet A, Mpandzou GA, Chapotot F, Cespuglio R, Bisser S, Vincendeau P, Ngampo S, Bouteille B. La polysomnographie comme outil diagnostique et de suivi dans la trypanosomose humaine africaine (THA). Réunion du Club de neurologie de l'environnement. Journées de neurologie de langue française, Bordeaux, 23-26 avril 2008. Résumé in : *Rev. Neurol. (Paris)*, 2008;164 (Suppl. 2):A182.

8.6.- Les autres conférences et communications à des conférences et congrès depuis 2005

1. Boda C, Courtioux B, Josenando T, Vatunga G, Mengue P, Bouteille B, Jauberteau-Marchan MO, Bisser S. IL-1β and chemokine patterns in patients with human African trypanosomiasis. World Congress on "Medicine and Health in the Tropics", XVIth International Congress for Tropical Medicine and Malaria of the International Federation of Tropical Medicine, IVth European Congress of the Federation of the European Societies of Tropical Medicine and International Health, VIIth International Congress of the "Société de pathologie exotique" (The French Society of Tropical Medicine), 11-15 September 2005, Marseille, France.
2. Buguet A, Bouteille B, Cespuglio R, Chapotot F. Infection parasitaire et sommeil : différent des infections bactériennes et virales. XXe Congrès de la Société française de recherche sur le sommeil, Lyon, 24-26 novembre 2005.
3. Courtioux B, Bisser S, M'belesso P, Ngoungou E, Girard M, Nangouma A, Josenando T, Jauberteau-Marchan MO, Bouteille B. Dot-ELISA for diagnosis of CNS involvement in human African trypanosomiasis. World Congress on "Medicine and Health in the Tropics", XVIth International Congress for Tropical Medicine and Malaria of the International Federation of Tropical Medicine, IVth European Congress of the Federation of the European Societies of Tropical Medicine and International Health, VIIth International Congress of the "Société de pathologie exotique" (The French Society of Tropical Medicine), 11th to 15th September 2005, Marseilles, France.
4. Vincendeau P, Bouteille B, Courtois P, Daulouède S. Immunopathologie du système nerveux central. XXe Congrès de la Société française de recherche sur le sommeil, Lyon, 24-26 novembre 2005.
5. Bouteille B. Open research questions in sleeping sickness staging. World Health Organization (WHO) / Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) Meeting on Diagnostic development for Human African Trypanosomiasis, OMS, Genève, Suisse, 6-7 February 2006.
6. Bouteille B. Trypanosomose humaine africaine : actualités thérapeutiques. 7ème Forum pharmaceutique international: le pharmacien face aux pathologies émergentes et réémergentes, Brazzaville, Congo, 1-3 juin 2006.
7. Buguet A, Bouteille B, Cespuglio R, Chapotot F. Human African trypanosomiasis and sleep: stage diagnosis implications. Brainstorming Meeting on Diagnostic Tools for Case Management and Staging of Human African Trypanosomiasis. London School of Hygiene & Tropical Medicine, Keppel Street, London, 3 February 2006.
8. Buguet A. Neurophysiological bases for the development of staging tools. Joint Meeting for the launching of the new FIND/WHO "Initiative for development of diagnostic tests to support the control of Human African Trypanosomiasis", WHO, Room B, Geneva, Switzerland, 6 February 2006.

9. Buguet A, Chapotot F, Bouteille B, Muanga G, Dumas M, Cespuglio R. Le syndrome polysomnographique dans le suivi du traitement de la maladie du sommeil. 7ème Forum pharmaceutique international : le pharmacien face aux pathologies émergentes et réémergentes, Brazzaville, 1-3 juin 2006.
10. Buguet A. Polysomnography: a staging, follow-up and sequelae evaluation tool in African trypanosomiasis. Meeting on HAT Staging Markers, FIND (Foundation for New Diagnostics), Geneva, November 30, 2006.
11. Buguet A, Tapie P, Bouteille B, Bisser S, Dumas M, Doua F, Gati R, Josenando T, Cespuglio R, Chapotot F. La maladie du sommeil en Afrique : structure du sommeil comme nouvel outil diagnostique. Symposium « La vigilance, le sommeil et le rêve », 2e Colloque méditerranéen des neurosciences, Marrakech, Maroc, 13-15 décembre 2006.
12. Buguet A, Mpandzou G, Chapotot F, Cespuglio R, Bisser S, Vincendeau P, Ngampo S, Bouteille B. L'EEG est encore un précieux outil : rôle diagnostique dans la maladie du sommeil. 20e Congrès de l'Association des neurologues libéraux de langue française, Bruxelles, 21-23 septembre 2007.
13. Buguet A, Chapotot F, Bisser S, Bouteille B, Ngampo S, Mpandzou G, Vincendeau P, Cespuglio R. Evolution of diagnostics on human African trypanosomiasis, with special emphasis on sleep-wake disturbances. Symposium on the Development and Evaluation of Diagnostics for Tropical Diseases (Chair: R. Peeling). 56th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. Philadelphia, PA, November 4-8, 2007.
14. Amrouni D, Sauvigné S, Meiller A, Rousset C, Buguet A, Cespuglio R. Brain impairments occurring in nitric oxide (NO) synthesis in a rat model of the sleeping sickness : involvement of the inducible NO-synthase (iNOS). Journée IFNL, Lyon, 21 octobre 2008.
15. Courtioux B, Pervieux L, Vatunga G, Bouteille B, Jauberteau MO, Bisser S. Chemokines in the central nervous system of patients with human African trypanosomiasis: putative early diagnostic markers of CNS involvement. *Symposium on Neuroinfectiology*, 18-19 October 2006, La Havana, Cuba.
16. Pervieux L, Courtioux B, Vatunga G, Josenando T, Jauberteau-Marchan M.O, Bouteille B, Bisser S. B cell recruitment processes in the central nervous system provide early diagnostic tools for *Trypanosoma brucei gambiense* meningo-encephalitis. 1st Three Countries Joint Meeting - French Society of Parasitology, German Society of Parasitology, Swiss Society of Tropical Medicine and Parasitology - "Living together", 13–16 June 2007 Université Louis Pasteur, Strasbourg, France.
17. Pervieux L, Courtioux B, Vatunga G, Josenando T, Jauberteau-Marchan MO, Bouteille B, Bisser S. B cell recruitment processes in the central nervous system provide early diagnostic tools for *Trypanosoma brucei gambiense* meningo-encephalitis. 29ème Réunion du Conseil scientifique international pour la recherche et la lutte contre les trypanosomoses (CSIRLT), Luanda, Angola, 1- 5 octobre 2007.
18. Buguet A, Mpandzou G, Amrouni D, Bandzouzi B, Chapotot F, Bisser S, Vincendeau P, Bouteille B, Ngampo S, Cespuglio R. Vers un « Staging » et un suivi précis de la trypanosomose humaine africaine. Réunion annuelle de la Plateforme THA, Brazzaville 18-19 novembre 2008.
19. Amrouni D, Sauvigné S, Meiller A, Rousset C, Buguet A, Cespuglio R. Brain changes in nitric oxide (NO) synthesis in a rat model of sleeping sickness : involvement of the inducible NO-synthase (iNOS). The 50th Anniversary of Paradoxical Sleep Discovery, Lyon, 7-10 January, 2009.
20. Buguet A, Mpandzou G, Amrouni D, Bandzouzi B, Chapotot F, Bisser S, Vincendeau P, Bouteille B, Ngampo S, Cespuglio R. Recherches récentes sur le diagnostic de la maladie du sommeil dans le contexte de cette maladie négligée. Journal Club Sommeil, Lyon, 08 juin 2009.
21. Buguet A, Mpandzou G, Ngampo S, Bandzouzi B, Bouteille B, Vincendeau P, Cespuglio R. Cas clinique, maladie du sommeil et procédure diagnostique. Colloque « Système nerveux et environnement », Sarreguemines, 19-21 juin 2009.

8.7.- Travaux de thèse de doctorat en liaison avec le projet depuis 2005

1. Berge B. La trypanosomiase humaine africaine et expérimentale – Modélisation stochastique de la veille et du sommeil et approches chronobiologiques. Thèse de doctorat d'université, Université de Saint-Etienne, 4 mars 2005. Pp. 190.
2. Boda C. Contribution des modèles expérimentaux dans l'étude des trypanosomoses africaines. Thèse en co-tutelle de l'Université de Limoges et de la Faculté des Sciences de la santé de Libreville-Owendo, Gabon, année 2005.
3. Chevrier C. Approche physiopathologique et chronobiologique de la trypanosomose Africaine expérimentale. Thèse de doctorat d'université, mention neurosciences, Université Claude-Bernard-Lyon 1, 24 juin 2005. Pp. 144.
4. Courtioux B. Etude des mécanismes inflammatoires au cours de la trypanosomose humaine africaine : applications en diagnostic et en thérapeutique. Thèse en co-tutelle de l'Université de Limoges et de l'Université Fédérale de Rio de Janeiro, année 2005.
5. Mpandzou Ghislain Armel. Trypanosomose humaine africaine : contribution à l'évaluation du diagnostic de stade au Congo. Thèse de doctorat en médecine : Université Marien-Ngouabi, Brazzaville, 27 novembre 2007. Pp. 105 avec annexes.
6. Pervieux L. Apports diagnostiques au cours de la trypanosomose africaine. Thèse en co-tutelle de l'Université de Limoges et de l'Université Fédérale de Rio de Janeiro, année 2008.

II – LA MISSION DE JUIN ET JUILLET 2009

1.- Les objectifs de la mission de recherche

La mission du 24 juin au 21 juillet 2009 a eu un double objectif de :

- recruter de nouveaux patients pour l'étude de l'identification des lymphocytes B dans le LCR de patients atteints de THA par une campagne de dépistage entre Ngabé et Mpouya ;
- assurer le suivi post-thérapeutique des patients examinés antérieurement afin d'atteindre un suivi de 24 mois, durée requise pour déclarer le patient guéri. Au cours de cette mission, les examens conventionnels du suivi biologique et médical des patients, les enregistrements polysomnographiques, les analyses du monoxyde d'azote, l'analyse des rosettes CD19 dans le LCR et les aliquotes d'échantillons sanguins et du LCR ont été réalisés.

La mission a été précédée par une phase de sensibilisation du 17 au 27 avril 2009 exécutée par François OBANDA, Alain BUGUET et Raymond CESPUGLIO dans les districts de Ngabé et de Mpouya.

2.– Dates et lieux de la mission

Les dates de voyage de l'équipe venant de France sont réparties comme suit :

2.1.- Pour la campagne de sensibilisation

- Alain BUGUET et Raymond CESPUGLIO : Lyon-Paris : 17 avril 2009 ; Paris-Brazzaville : 17 avril 2009 ; Brazzaville-Mpouya par l'hélicoptère du Ministre Raymond MBOULOU : 18 avril 2009 ; Mpouya-Ngo par véhicule 4x4 : 20 avril 2009 ; Ngo-Brazzaville par taxi-brousse : 20 avril 2009 ; Brazzaville-Paris-Lyon : 27 avril 2009. Arrivée à Lyon le 28 avril 2009.

2.2.– Pour la campagne de dépistage

- Philippe VINCENDEAU : Bordeaux-Paris : 5 juin 2009 ; Paris-Brazzaville : 5 juin 2009 ; Brazzaville-Ngabé par la route : 7 juin 2009 ; Ngabé-Mpouya par voie fluviale : du 8 au 23 juin 2009 ; Mpouya-Brazzaville par l'hélicoptère du Ministre Raymond MBOULOU : 23 juin 2009 ; Brazzaville-Paris-Bordeaux : 26 juin 2009. Arrivée à Bordeaux le 27 juin 2009.

2.3.– Pour l'investigation proprement dite

- Alain BUGUET : Lyon-Paris : 24 juin 2009 ; Paris-Brazzaville : 24 juin 2009 ; Brazzaville-Mpouya par la route : 25 juin 2009 ; Mpouya-Brazzaville par la route : 11 juillet 2009 ; Brazzaville-Paris-Lyon : 20 juillet 2009. Arrivée à Lyon le 21 juillet 2009.
- Raymond CESPUGLIO : Lyon-Paris : 24 juin 2009 ; Paris-Brazzaville : 24 juin 2009 ; Brazzaville-Mpouya par la route : 25 juin 2009 ; Mpouya-Brazzaville par la route : 11 juillet 2009 ; Brazzaville-Paris-Lyon : 19 juillet 2009. Arrivée à Lyon le 20 juillet 2009.
- Bernard BOUTEILLE : Limoges-Paris : 28 juin 2009 ; Paris-Brazzaville : 29 juin 2009 ; Brazzaville-Mpouya par la route : 30 juin 2009 (Brazzaville-Ngo en bus local ; Ngo-Mpouya en véhicule 4x4 envoyé de Mpouya) ; Mpouya-Brazzaville par la route : 11 juillet 2009 ; Brazzaville-Paris-Limoges : 16 juillet 2009. Arrivée à Limoges le 17 juillet 2009.

3.– Personnalités congolaises rencontrées

- En raison des élections présidentielles, il a été très difficile de se rapprocher des personnalités, très occupées par l'activité nationale. Nous avons cependant rencontré Monsieur Raymond MBOULOU, alors Ministre de l'administration du territoire et de la décentralisation et Secrétaire général de la Présidence de la République. Nous avons pu joindre au téléphone Monsieur Charles Zacharie BOWAO, alors Ministre de la coopération.

Celui-ci a fait libérer un don de matériels élémentaires pour le confort des patients. Malheureusement, ce legs a été livré avec un retard important et n'a pas été utilisé lors de la présente campagne.

- Le Professeur Henri-Joseph PARRA, Conseiller spécial du Président de la République et directeur du Laboratoire national de santé publique, de passage à Mpouya pour la préparation des élections présidentielles, a rendu une brève visite à l'équipe de recherche. Le Docteur Etienne MOKONDJI MOBE, Directeur des pharmacies, des laboratoires et du médicament, Ministère de la santé, des affaires sociales et de la famille, a été joint au téléphone.
- Une longue entrevue a eu lieu entre Monsieur Gabriel LONGOBE, Contrôleur général de l'Etat, et le Professeur Alain BUGUET. Comme à l'accoutumé, il a manifesté un grand intérêt pour les travaux entrepris et leur déroulement. Il est très satisfait des progrès accomplis.
- Le Directeur général du Port Autonome de Pointe Noire, Monsieur Jean-Marie ANIELE, a également été rencontré lors de son bref passage à Mpouya le 3 juillet.

4.– La campagne de sensibilisation

La campagne de sensibilisation a été conduite par François OBANDA, Alain BUGUET et Raymond CESPUGLIO en avril 2009. Le Ministre Raymond MBOULOU propose que l'équipe de sensibilisation prenne son hélicoptère. Le vol Brazzaville-Mpouya dure un peu plus d'une heure. L'arrivée à Mpouya se fait sous une pluie battante. Le Sous-préfet est là et fait conduire la délégation à l'hôtel en véhicule. La sœur du Ministre propose dans l'après-midi de prêter un des bateaux rapides du Ministre à la délégation, le carburant étant à la charge de cette dernière. Le départ vers le sud a lieu le 19 avril à 09.40 h. A la vitesse de près de 150 km/h, Kaba Ngomba, village le plus au sud, est atteint à 11.15 h. Les convocations pour l'investigation sur le suivi post-thérapeutique qui aura lieu fin juin sont remises en main propre aux patients de la Ferme de Kaba Ngomba. Comme à l'accoutumé, une pirogue « bus » sera dépêchée depuis Mpouya, en l'occurrence à la date du 26 juin. La remontée vers Mpouya est plus lente que le voyage vers l'aval, car le bateau s'arrête dans tous les villages où habitent un ou plusieurs patients (Tableau 1).

Tableau 1 – Villages visités lors de la campagne de sensibilisation

Villages visités par l'équipe de sensibilisation	Date	Heure	Nombre de patients suivis par polysomnographie (convoqués le 26 juin)	Nombre de patients suivis par polysomnographie (convoqués le 1er juillet)	Nombre de patients suivis par la méthode CD19 (convoqués le 1er juillet)
Mpouya (départ)	19 avril	09:40	-	-	-
Kaba Ngomba	19 avril	11:15	4		
Edouani	19 avril	11:30	2		1
Kimpoko	19 avril	11:45	1		1
Ngabé Centre	19 avril	12:30	6		11
Mouala	19 avril	13:30	1		5
Brick I	19 avril	13:40	6		2
Brick Sérieux	19 avril	14:00			
Brick II	19 avril	14:20			
Brick III	19 avril	14:30			
Mboka Sérieux	19 avril	14:50	4		
Mboka Léfini	19 avril	15:15		6	14
Mpala Léfini	19 avril	15:25		3	
Mibé	19 avril	15:40		3	
Mampé	19 avril	15:55		5	
Bowando I	19 avril	16:10		1	
Bowando II	19 avril	16:15		1	
Mpouya	19 avril	16:45	-	-	-

L'équipe en profite pour engager la conversation avec les chefs de village ou les autorités locales. A Ngabé, les convocations sont remises à Daniel MBAMA, l'infirmier-chef de l'hôpital. Les patients

qui termineront en juin-juillet les 24 mois du suivi post-thérapeutique par la polysomnographie sont convoqués pour le 26 juin. A cette date, une deuxième pirogue passera de village en village entre Ngabé et Mpouya pour prendre en charge les patients qui auront été dépistés en juin. Les patients qui sont suivis depuis juin 2008 dans le cadre de l'identification des lymphocytes B dans le LCR par la méthode des rosettes CD19 seront pris en charge de la même manière par une ou deux grandes pirogues qui passeront dans les villages le 1er juillet. Mpouya est atteint en fin d'après-midi. Le temps gagné par le prêt du bateau rapide sera mis à profit pour terminer la rédaction du rapport en anglais de l'investigation précédente à l'attention de TDR.

Une deuxième pirogue part le 20 avril de Mpouya pour Matadi où habite une patiente. Elle revient à Mpouya le jour même. Par ailleurs, six patients habitant Brazzaville recevront leur convocation à notre retour dans la capitale.

Le lendemain 20 avril, le Ministre fait conduire l'équipe de Mpouya à Ngo. De là, le voyage se poursuit en taxi-brousse sur Brazzaville où l'arrivée a lieu à 14:00 h.

5.– La campagne de dépistage

La campagne de dépistage conduite par l'équipe mobile du PNLTHA, accompagnée du Professeur Philippe VINCENDEAU (Figure 19), s'est déroulée du 7 au 28 juin 2009. En tout, 20 villages ont été visités entre Ngabé et Mpouya, y compris ces deux localités, couvrant donc le nord du district de Ngabé et le sud du district de Mpouya (PNLTHA, Rapport de mission, juin 2009). Le dépistage a débuté le 8 juin par l'examen des populations des quartiers de Ngabé. La campagne s'est terminée le 24 juin à Mpouya. La liste des villages visités apparaît dans le Tableau 2.

Tableau 2 – Date, lieu et population visitée lors du dépistage actif des patients du district de Ngabé et du district de Mpouya en juin 2009

Village	Date de la visite de l'équipe mobile du PNLTHA	Population estimée	Population visitée	Taux de présentation (%)
Ngabé quartier Mpoutou	8 juin 2009		550	
Ngabé quartier Ndzila	9 juin 2009		260	
Ngabé quartier Ngalifourou	9 juin 2009		162	
Ngabé quartier Ndzio 1 (hôpital)	10 juin 2009		338	
Ngabé quartier Ndzio 2	10 juin 2009		195	
Total pour Ngabé centre	***8-10 juin 2009***	***3 022***	***1 505***	***49,8***
Bokaba	11 juin 2009	253	110	43,4
Mouala	12 juin 2009	354*	248	70 (33,9)*
Brick 1	13 juin 2009	100	83	83
Brick 2	13 juin 2009	150*	176	117,3 (36,7)*
Brick 3	14 juin 2009	63	46	73
Mboka Sérieux	14 juin 2009	110*	96	87,2 (19,2)*
Mboka Léfini	15-17 juin 2009	1 005*	496	49,4 (42,6)*
Mpala Léfini	18 juin 2009	240*	135	56,2 (36,3)*
Mibé	18 juin 2009	100*	72	72 (50,0)*
Mampé	19 juin 2009	100	71	71
Nganda Le Bon	19 juin 2009	65*	56	86,1 (53,3)*
Bowando 2	20 juin 2009	450*	144	32,6 (14,5)*
Bowando 1	20 juin 2009	130*	85	74,2 (35,9)*
Mpouya Moké	21 juin 2009	70	52	74,2
Liniongolo	21 juin 2009	400*	241	60,2 (47,9)*
Atandé	22 juin 2009	218	81	37,1
Lilanga	22 juin 2009	240	171	71,8
Songui-Songui	22 juin 2009	15	12	80
Mpouya centre	24 juin 2009	1 500	543	35,5

**Chiffres qui diffèrent avec ceux du rapport de mission n°13 (juin 2008) : Mouala, 745 ; Brick 2, 480 ; Mboka Sérieux, 499 ; Mboka Léfini, 1163 ; Mpala Léfini, 372 ; Mibé, 144 ; Nganda Le Bon, 105 ; Bowando 2, 990 ; Bowando 1, 237, Liniongolo, 503.*

Figure 19 – Philippe VINCENDEAU participant à un dépistage (photo Alain BUGUET).

Y figurent aussi la date de visite de l'équipe mobile, la population estimée du village, la population visitée et le taux de participation de la population. Il convient de noter que les chiffres sur la population estimée varient d'un rapport à un autre (Tableau 2 et notes de pied de Tableau). Le chiffre de participation de 117,3 % au niveau de Brick 2 est lié au fait que des citoyens de République démocratique du Congo (RDC) se présentent aussi à l'équipe mobile. Il est également évident que le taux de participation varie en fonction de la variation des chiffres de la population estimée. Les chiffres établis en fonction de l'estimation de juin 2008 sont indiqués entre parenthèses, la ligne étant affectée d'un astérisque. Ces variations sont très préjudiciables à l'estimation réelle de la prévalence de la THA.

La campagne de dépistage a, comme d'habitude, été conduite par une équipe mobile de 10 personnes, selon le protocole détaillé au Chapitre I (page 8).

Tous les patients dépistés (Tableau 3) reçoivent alors une convocation pour le passage prochain de la pirogue qui les conduira à Mpouya pour la détermination du stade de la maladie, les examens liés au protocole de recherche et leur traitement.

Au total, 21 patients (ainsi qu'un ancien trypanosomé) ont été dépistés par l'équipe mobile du PNLTHA dans une zone restreinte où un an auparavant un nombre voisin de patients avait été dépisté. Par la suite, 6 autres patients ont été dépistés à Mpouya par l'équipe de recherche, tout simplement parmi les accompagnants de ces patients. A l'évidence, le dépistage n'a pas été exemplaire. Sur une population totale de 11 704 (estimation du rapport du PNLTHA de juin 2008) ou de 8 585 villageois (estimation du rapport du PNLTHA de juin 2009), 4 324 se sont soumis au dépistage, soit un taux de présentation très faible de 36,9 % (estimation de juin 2008) ou de 50,4 % (estimation de juin 2009). Comme le souligne le PNLTHA (rapport de mission de juin 2009), « le taux de participation très faible est un obstacle sérieux dans l'appréciation correcte de l'endémie ». Il est certain qu'à ce rythme, la THA a encore de beaux jours dans le Couloir. Par ailleurs, une recrudescence des cas est prévisible dans cette zone. En effet, le barrage sur la rivière Léfini a entraîné une déforestation importante et, comme le pense Bernard BOUTEILLE, il est vraisemblable que les glossines aient dû migrer. Il est aussi vraisemblable que cette migration se soit portée sur l'aval du barrage, là où les forêts galeries persistent. Or cette région du Couloir est une terre agricole riche et productive, sans compter la pêche. Il est donc à redouter que l'impact économique de la THA augmente prochainement dans cette région vivrière pour la grande ville du sud.

Tableau 3 –Caractéristiques du dépistage actif des patients du district de Ngabé et du district de Mpouya en juin 2009

Anonymat	Sexe	Age	Villages	Dépisté à Mpouya	Titration	Parasites
S140 ITOGE	F	35	Ngabé Ndzila			T+ (PG)
S141 KOYGL	M	5	Ngabé Ndzila			T+ (PG)
S142 MALOR	F	19	Ngabé Ndzio2			T+ (PG)
S143 NGACY	M	33	Mouala		1/4	T0
S144 ENGME	M	9	Mouala		1/16	T+ (mAECT)
S145 BOUJO	M	55	Brick 2		1/16	T+ (mAECT)
S146 BOTAL	M	13	Brick 2			T+ (PG)
S147 BOZCH	F	15	Brick 2 (RDC)		1/32	T0
S148 MOUSO	F	19	Brick 2 (RDC)			T+ (PG)
S149 BOZLE	F	18	Brick 2 (RDC)		1/32	T0
S150 BOKPR	F	21	Brick 2		1/32	T+ (mAECT)
S151 SAMBE	M	34	Brick 2	+	1/16	T+ (CTC)
S152 BINBO	M	35	Mboka Sérieux			T+ (PG)
S153 EBOGH	M	26	Mboka Sérieux		1/32	T+ (mAECT)
S154 EBORO	M	26	Mboka Sérieux		1/16	T0
S155 EBOYA	M	22	Mboka Sérieux		1/8	T0
S156 NGOPI	F	40	Brick 3		1/32	T+ (mAECT)
S157 LEBAT	M	4	Mboka Léfini		1/16	T+ (mAECT)
S158 MONVI	M	13	Mboka Léfini		1/32	T0
S159 NDZSI	M	45	Mibé		1/32	T+ (mAECT)
S160 AKOPH	F	38	Mibé		1/16	T0
S161 OBAYV	M	38	Mpouya Moké		1/32	T0
S162 IBOFR	F	4	Atandé		1/32	T+ (mAECT)
S163 MANPR	F	9	Lilanga		1/16	T+ (mAECT)
S164 OBAOC	M	9	Kaba Ngomba	+	1/32	T0
E21 DOUME	F	1 mois	Mampé	+	1/32	T0 (CTC)
E22 MOUPR	M	4 mois	Brick 3	+	1/32	T+ (CTC)
E23 ANDAU	F	5 mois	Edouani	+	1/32	T0 (CTC)

F : sexe féminin ; M : sexe masculin ; Age : années ; T0/T+ : absence/présence de trypanosomes

6.– L'investigation de recherche : déroulement des opérations

L'investigation de recherche proprement dite s'est déroulée à Mpouya du 26 juin au 11 juillet. Elle a intéressé quatre groupes de patients. Le premier groupe a été composé des patients inclus dans le protocole « polysomnographie sur le terrain » et a consisté à suivre l'évolution des patients inclus en juin 2007 jusqu'au terme des 24 mois de suivi, ainsi que celle de patients ayant eu une rechute en stade 2 et ayant été traités à nouveau. Le deuxième groupe de suivi après traitement a comporté les patients inclus dans le protocole « CD19 » pour l'identification des lymphocytes B dans le LCR en juin 2007 et en juin 2008. Le troisième groupe de patients a regroupé les patients dépistés en juin 2009, chez qui la détermination du stade et le traitement ont été réalisés à Mpouya ou dans les centres hospitaliers voisins. Le quatrième groupe concerne les patients qui sont suivis au CHU de Brazzaville.

Le Tableau 4 donne le déroulement temporel des différentes interventions et des déplacements des patients. Comme c'est le cas depuis novembre 2005, les patients inclus dans le protocole ont été examinés au Centre de traitement du PNLTHA de Mpouya. En raison du grand nombre de patients, le Centre de santé intégré de Mpouya (deux petits bâtiments sans eau courante, ni puits, ni électricité) a accordé à l'équipe de recherche biomédicale l'usage d'une à deux pièces supplémentaires. A titre d'échange, le toit d'un des bâtiments de l'hôpital s'étant envolé lors d'un violent orage en avril 2008, les personnels de l'hôpital utilisent trois pièces du Centre de traitement de la THA à leur convenance en l'absence de l'équipe de recherche. Le bâtiment de la maternité a également été utilisé pour héberger les nombreux patients, en vertu de l'autorisation délivrée en 2007 par le Dr. Damaze BODZONGO, alors Directeur général de la santé. Le ragréage réalisé en 2008 n'a pas tenu.

Le protocole des examens biologiques comporte un prélèvement de sang capillaire au doigt pour réaliser le test CATT. Deux prises de sang sont ensuite réalisées au pli du coude. La première de 10 mL sert à la recherche de trypanosomes par la technique des minicolonnes échangeuses d'anions et à recueillir des échantillons sanguins. Après centrifugation, le sérum sert à l'analyse de la titration sérologique avec le test CATT. Le reste est aliquoté et réparti dans des tubes Nunc de 1,8 mL. Ces tubes sont congelés afin d'être analysés *a posteriori*. La seconde prise de sang a un volume d'un mL et sert à l'analyse du monoxyde d'azote sanguin (NO). Une ponction lombaire est également pratiquée pour permettre le suivi biologique de la maladie, mettre en évidence les lymphocytes B par la méthode des rosettes CD19 dans le LCR et doser le NO. Le surplus de LCR est aliquoté dans des tubes Nunc de 1,8 mL et congelé pour des analyses ultérieures.

L'étude polysomnographique a été réalisée chez les patients dépistés en juin 2007, avec la possibilité d'enregistrer cinq patients par jour. Les patients ont été instrumentés le matin. Au décours des enregistrements polysomnographiques, ils se sont prêtés aux examens biologiques conventionnels, à la recherche sur l'identification des lymphocytes B par la technique des anticorps anti-CD19, ainsi qu'à l'analyse du NO sanguin et du LCR.

Tableau 4 - Déroulement des opérations lors de l'investigation

Dates	**Evénements**	
24/06/09	Voyage de l'équipe de recherche France-Brazzaville (Alain BUGUET, Raymond CESPUGLIO)	
25/06/09	Voyage Brazzaville-Mpouya de l'équipe de recherche	
26/06/09	Acheminement : 28 patients du Groupe CD19-2 dépistés en juin 2009 (CD19-2) et 22 patients du protocole "sommeil" (PSG1)	
27/06/09		Groupe PSG1 : PSG (5P)
28/06/09	Groupe CD19-2 : trypano sang et ganglions (19P)	Groupe PSG1 : PSG (5P)
29/06/09	Arrivée de Bernard BOUTEILLE de France	
29/06/09	Groupe CD19-2 : T sang, ganglions (5P)	Groupe PSG1 : PSG (5P) ; T sang, ganglions, NO sg (12P)
30/06/09	Voyage Brazzaville-Mpouya de l'équipe de Bernard BOUTEILLE	
30/06/09	Groupe CD19-2 : T sang, ganglions (17P) ; NO sang (17P)	Groupe PSG1 : PSG (3P) ; T sang, ganglions (3P), NO sg (2P)
01/07/09		Groupe PSG1 : LCR (11 P) ; NO LCR (11P)
02/07/09	Groupe CD19-2 : LCR (10P) ; NO LCR (9P)	Groupe PSG1 : PSG 3 patients ; LCR (6 P) ; NO LCR (6P)
03/07/09	Groupe CD19-2 : LCR (14P) ; NO LCR (13P)	Groupe PSG1 : PSG 1 patients ; NO sg (3 P); NO LCR (5P)
04/07/09	Campagne présidentielle : visite du Président de la République à Mpouya	
05/07/09	Traitement des patients du Groupe CD19-2 (TTT)	NO sg : 15 témoins volontaires sains
06/07/09	TTT – Acheminement des patients du Groupe CD19-1	Groupe PSG1 : T sang, ganglions (4 P) ; LCR (4 P) ; NO LCR (4P)
07/07/09	TTT - Groupe CD19-1 : T sang, ganglions (19P + 1 hors protocole) ; NO LCR (19P)	Retour des patients du Groupe PSG1 au village
08/07/09	TTT - Groupe CD19-1 : T sang, ganglions (8P) ; LCR (18P + 1 hors protocole ; 2 femmes enceintes)	Groupe PSG1 : PSG (2P) ; T sang, ganglions (2P) ; LCR (1P)
09/07/09	TTT - Groupe CD19-1 : LCR (8P) ; NO LCR (8P)	Groupe PSG1 : LCR (2P) ; NO LACR (2P)
10/07/09	Retour au village des derniers patients PSG1 et CD19-1 - Préparatifs de départ de l'équipe de recherche	
11/07/09	TTT	Retour de l'équipe de recherche sur Brazzaville
12/07/09	TTT - Elections présidentielles	
13/07/09	TTT	Réunions de travail
14/07/09	Retour des patients du Groupe CD19-2 au village	Réunions de travail
15/07/09	Retour des personnels soignants du PNLTHA qui assuraient les traitements (BAMBI, MOUANDA)	Réunions de travail
16/07/09	Retour de Bernard BOUTEILLE sur Limoges ; réunion avec le Contrôleur Général de l'Etat	
17/07/09	Réunions de travail	
18/07/09	Réunions de travail	
19/07/09	Retour de Raymond CESPUGLIO sur Lyon	
20/07/09	Retour d'Alain BUGUET sur Lyon	

Abréviations : PSG : polysomnographie ; T sang, ganglions : recherche des trypanosomes dans le sang et les adénopathies et prélèvements d'échantillons pour congélation ; LCR : recherche de trypanosomes dans le LCR, identification des lymphocytes B par la méthode des CD19 et prélèvements d'échantillons pour congélation ; NO sg : analyse du NO dans le sang ; NO LCR : analyse du NO dans le LCR ; P : patients ; 2P : 2 patients ; Tém. : témoins volontaires sains ; trypano : trypanosomes ; TTT : traitement des patients du Groupe CD19-2.

Les patients suivis pour une rechute au stade 2 (S11 NGUPA, S15 MBACL, S41 CALMO, S73 NGAED) ont participé à tout le protocole (polysomnographie, examens biologiques dans le sang et le LCR, y compris la technique des CD19, analyse du NO dans le sang et le LCR).

Les patients dépistés en juin 2008 pour l'étude de l'identification des lymphocytes B par la technique des anticorps anti-CD19 ont seulement suivi le protocole des analyses biologiques. Les patients nouvellement dépistés en juin 2009 ont été transportés sur Mpouya rapidement (Figure 20). Ils ont été soumis à toutes les analyses biologiques. Notamment, la détermination du stade de la maladie a été réalisée par ponction lombaire à Mpouya, complétant ainsi l'étape diagnostique débutée lors du dépistage. Le Tableau 5 donne les caractéristiques des patients à l'issue de ces examens. Les patients au stade 1 ont été traités à Mpouya par pentamidine aussi rapidement que possible. Six patients au stade 2 de la THA ont représenté une proportion plus forte que lors des investigations précédentes. Sur le plan épidémiologique, cette forte proportion de patients au stade 2 est inquiétante, car elle indique que la maladie est bien implantée au niveau du foyer du Couloir, surtout aux alentours de l'embouchure de la rivière Léfini dans le fleuve Congo. Quatre patients ont été diagnostiqués au stade intermédiaire. Quant aux trois nourrissons exclus du protocole de recherche proprement dit, la ponction lombaire ne sera pratiquée qu'en milieu hospitalier spécialisé. Ils ont donc été envoyés à Kwamuth ou à Brazzaville selon les vœux des parents.

Tableau 5 – Caractéristiques des patients dépistés en juin 2009 et lieu du traitement après détermination du stade

Anonymat	Sexe	Age	Village	Métier	stade	Lieu du traitement
S140 ITOGE	F	35	Ngabé Ndzila	Cultivatrice	2	Kwamuth
S141 KOYGL	M	5	Ngabé Ndzio2	Enfant	1	Mpouya
S142 MALOR	F	19	Mouala	Elève 3e	SI	Mpouya
S143 NGACY	M	33	Mouala	Cultivateur	Refus	Refus
S144 ENGME	M	9	Brick 2	Elève CE1	1	Mpouya
S145 BOUJO	M	55	Brick 2	Pasteur	1	Mpouya
S146 BOTAL	M	13	Brick 2 (RDC)	Elève CE1	1	Mpouya
S147 BOZCH	F	15	Brick 2 (RDC)	Cultivatrice	1	Mpouya
S148 MOUSO	F	19	Brick 2 (RDC)	Cultivatrice	2	Kwamuth
S149 BOZLE	F	18	Brick 2	Cultivatrice	1	Mpouya
S150 BOKPR	F	21	Brick 2	néant	1	Mpouya
S151 SAMBE	M	34	Mboka Sérieux	Pêcheur	1	Mpouya
S152 BINBO	M	35	Mboka Sérieux	Cultivateur	Refus	Refus
S153 EBOGH	M	26	Mboka Sérieux	Cultivateur	1	Mpouya
S154 EBORO	M	26	Mboka Sérieux	Cultivateur	1	Mpouya
S155 EBOYA	M	22	Brick 3	Elève 3e	1	Mpouya
S156 NGOPI	F	40	Mboka Léfini	Cultivatrice	1	Mpouya
S157 LEBAT	M	4	Mboka Léfini	Enfant	SI	Mpouya
S158 MONVI	M	13	Mibé	Elève CE2	2	Kwamuth
S159 NDZSI	M	45	Mibé	Cultivateur	2	Kwamuth
S160 AKOPH	F	38	Mpouya Moké	Cultivatrice	1	Mpouya
S161 OBAYV	M	38	Atandé	Eleveur	SI	Mpouya
S162 IBOFR	F	4	Lilanga	Enfant	2	Tsombéri
S163 MANPR	F	9	Kaba Ngomba	Elève CE1	1	Mpouya
S164 OBAOC	M	9	Ngabé Ndzila	Elève CE1	SI	Mpouya
E21 DOUME*	F	1 mois	Mampé	Nourrisson	**?**	Brazzaville
E22 MOUPR*	M	4 mois	Brick 3	Nourrisson	**?**	Kwamuth
E23 ANDAU*	F	5 mois	Edouani	Nourrisson	**?**	Kwamuth

**Nourrisson dont la ponction lombaire, donc la détermination du stade, devra être faite en milieu hospitalier*.

Quelques cas particuliers sont à signaler. La patiente S110 YAVNA, traitée en juillet 2008 par pentamidine est en rechute au stade 2. Selon ses vœux, elle a été envoyée à Kwamuth pour y être à nouveau traitée. Trois patients habitent en RDC. Il y a donc de fortes chances pour qu'ils soient

perdus de vue lors du suivi post-thérapeutique. C'est une des raisons qui rendent nécessaire une étroite collaboration entre les deux rives du fleuve Congo. Il est en effet important que les structures *ad hoc* des deux pays (RDC et Congo) soient informées de ce qui concerne les patients pris en charge à un moment quelconque du processus de diagnostic et de suivi post-thérapeutique par l'un ou l'autre PNLTHA.

A l'issue des examens ou du traitement, les patients et leurs accompagnateurs ont été reconduits en pirogue à l'embarcadère de leurs villages respectifs, à l'exclusion des patients chez qui un stade 2 était diagnostiqué (Figure 20). Ces derniers ont été hospitalisés dans des structures diverses pour être soumis à un nouveau traitement. Six patients ont été adressés au Centre de traitement de Kwamuth, un au Centre de traitement de Tsomberi, tous deux situés en RDC. Un nourrisson aura une ponction lombaire en septembre-octobre à Brazzaville, à la demande de la famille. Dans tous les cas, les coûts de trajet ont été pris en charge par le projet.

Figure 20 – Les patients et leurs accompagnants embarquent à Mpouya pour être reconduits dans leurs villages respectifs (photo Alain BUGUET).

Au cours de leur séjour à Mpouya, les patients et leurs accompagnants ont été pris en charge pour toute affection intercurrente. Ils ont reçu des réchauds à pétrole, le pétrole et les mèches leur étant fournis (Figure 21). Ils ont aussi bénéficié d'une indemnité de nourriture se montant quotidiennement à 2 000 FCFA par patient et 1 000 FCFA pour un accompagnant. Par ailleurs, un complément de nourriture (riz, soja, pâtes, sardines, sucre) amené de Brazzaville ou de Ngo leur a été alloué en raison des difficultés d'approvisionnement liées à la concomitance avec la campagne présidentielle sur Mpouya (Figure 21). En particulier, un afflux de population a eu lieu le 4 juillet pour la visite à Mpouya du Président de la République, candidat à l'élection présidentielle du 12 juillet 2009.

Quinze volontaires sains ont également participé aux prélèvements de sang et à l'analyse du monoxyde d'azote. Ils ont reçu une indemnité d'immobilisation. Par contre, ils n'ont pas été pris en charge pour la nourriture et n'ont pas reçu de complément alimentaire.

Figure 21 –A gauche, distribution de réchauds, de mèches et de pétrole lampant (don du Ministère de la coopération du Congo). A droite, distribution de riz par François OBANDA (photos Alain BUGUET).

III - METHODES, PATIENTS ET SUJETS SAINS

1.- Généralités

L'investigation prévoyait plusieurs protocoles expérimentaux. Certains protocoles ont été laissés de côté parce que l'hypothèse de travail n'était pas vérifiée ou que des priorités nouvelles ont émergé. C'est le cas de la recherche portant sur les auto-anticorps. Quatre protocoles expérimentaux sont actuellement en cours. L'étude de la polysomnographie sur le terrain et l'analyse du NO dans les liquides biologiques (sang et LCR) sont conduites depuis la première investigation de mai 2005. L'étude de l'identification des lymphocytes B pour la détermination du stade évolutif de la maladie et le suivi post-thérapeutique est conduite depuis juillet 2007. L'étude du suivi pré- et post-thérapeutique de patients au stade 2 au Centre hospitalier universitaire de Brazzaville est conduite depuis août 2007 à la demande du Professeur Rosanna Peeling, anciennement directrice de la recherche sur les diagnostics à l'Organisation mondiale de la santé pour le Programme spécial de recherche et de formation sur les maladies tropicales (TDR).

2.- Les critères d'inclusion et d'exclusion des patients et des sujets sains

Les patients et les sujets témoins sains ont tous été volontaires pour participer au protocole de recherche, considéré comme étant à bénéfice direct pour les patients. L'investigation sur les volontaires sains ne peut que faciliter la compréhension de la maladie qui touche leurs proches. Patients (Annexe 1) et volontaires sains (Annexe 2) ont reçu une information écrite et détaillée sur les examens cliniques et biologiques devant être réalisés. Cette information a aussi été expliquée oralement et éventuellement traduite en Lingala par François OBANDA. Les patients ont perçu une compensation journalière pour leur permettre de manger et d'améliorer leurs conditions de confort lors de leur séjour à Mpouya. En effet, leur transfert sur Mpouya les coupe de leurs bases d'approvisionnement. Ils ne peuvent plus aller aux champs pour y quérir les vivres nécessaires à leur subsistance quotidienne et à celle de leur famille. Les volontaires sains ont perçu une indemnité pour couvrir l'immobilisation d'une à deux journées provoquée par les différents tests et examens du protocole.

2.1.– Critères d'inclusion et d'exclusion des patients dans le protocole de recherche

Les critères d'inclusion des patients sont les suivants :

- identité du patient vérifiée ;
- les patients âgés de plus de 12 ans ;
- les patients exempts de maladie contagieuse et/ou invalidante à l'interrogatoire et à l'examen médical réalisés par un médecin compétent en neurologie ;
- les patients et les volontaires (ou la personne responsable en cas d'incapacité du patient) ont signé leur consentement éclairé pour participer au protocole de recherche (Annexe 3).

Les critères d'exclusion des patients sont les suivants :

- les patients âgés de moins de 12 ans ;
- les femmes enceintes à terme au moment du dépistage ;
- les patients souffrant d'une autre maladie grave, telle qu'une tuberculose active traitée ou non, une méningite bactérienne ou à cryptocoques, etc. ;
- les patients susceptibles de ne pas adhérer au suivi à 6 mois (réfugié, etc.).

Les critères de retrait de l'étude sont les suivants :

- les patients décidant de se retirer de l'investigation ;
- si un critère d'exclusion est observé après l'inclusion.

2.2. – Critères d'inclusion et d'exclusion des volontaires sains

Les critères d'inclusion des volontaires sains sont les suivants :

- identité du sujet vérifiée ;
- les sujets âgés de plus de 12 ans ;

- les femmes non gestantes ;
- absence de signe clinique et biologique (CATT négatif) de THA ;
- absence de signe clinique de maladie évolutive à l'examen médical généraliste pratiqué chez tous les sujets par un médecin de l'équipe de recherche ;
- absence d'anomalie majeure à l'interrogatoire détaillé permettant de déterminer les antécédents médicochirurgicaux et psychiatriques du volontaire, ainsi que sa consommation de tabac, de breuvages caféinés, d'alcool et de médicaments ;
- les volontaires doivent signer leur consentement éclairé pour participer au protocole de recherche (Annexe 4).

Les critères d'exclusion des volontaires sains sont les suivants :

- les sujets âgés de moins de 12 ans ;
- les femmes enceintes ;
- les sujets ayant des antécédents majeurs sur le plan médical, psychiatrique ou chirurgical mettant le sujet potentiellement à risque de ne pas supporter l'investigation ;
- les sujets atteints de maladie aiguë ou chronique ;
- les sujets souffrant d'allergie ou d'asthme ;
- les sujets se plaignant de troubles du sommeil ou d'atteinte des rythmes circadiens ;
- les sujets ayant une consommation d'alcool excessive ou présentant une toxicomanie ;
- les sujets ayant une consommation de boissons contenant de la caféine (café, thé, chocolat, Coca Cola) supérieure à 3 tasses de café ou 350 mg de caféine par jour ;
- le sujet ayant une consommation de tabac excessive ;
- l'appréciation par l'investigateur d'une possibilité de non coopération au cours de l'investigation ;
- toute personne ayant des problèmes avec la justice ou ayant été incarcérée ;
- tout sujet ne voulant pas donner son consentement écrit pour participer à l'investigation.

Il nous paraît indispensable de justifier l'usage de volontaires sains dans le cadre de cette investigation. L'examen polysomnographique de volontaires sains est nécessaire afin d'éliminer une possible anomalie du sommeil dans la population, bien que celle-ci soit hautement improbable. L'équipe de recherche n'a jamais rencontré de difficulté pour le recrutement de volontaires sains, qui sont même empressés de participer à l'étude, ayant le sentiment qu'ils aident leurs parents et amis malades. L'examen du NO dans le sang de volontaires sains est également une nécessité pour éliminer une contamination possible de la population par des produits libérant le NO ou l'inhibant, produits qui pourraient se trouver dans l'alimentation, par exemple. L'examen du sérum des volontaires sains est tout aussi nécessaire à l'interprétation des autres examens biologiques sanguins, nouvellement mis au point pour aider le diagnostic de stade de la THA.

Les critères de retrait de l'étude par les volontaires sains sont les suivants :

- les sujets décidant de se retirer de l'investigation ;
- si un critère d'exclusion est observé après l'inclusion.

2.3.- Examens et tests proposés aux patients et aux sujets sains

Les patients sont soumis aux examens et tests suivants :

- un examen médical généraliste est pratiqué chez tous les patients ; par ailleurs, un médecin de l'équipe de recherche examine de manière plus détaillée les patients ou leurs accompagnateurs demandant une consultation médicale pour une pathologie différente de la THA (Annexe 5) ;
- un examen médical centré sur les atteintes neurologiques et du comportement complète l'examen médical généraliste chez tous les patients ; il est réalisé par un neurologue ou un médecin compétent en neurologie (Annexe 5) ;
- l'interrogatoire détaillé du patient permet de déterminer ses antécédents médico-chirurgicaux et psychiatriques, ainsi que sa consommation de tabac, de breuvages caféinés, d'alcool et de médicaments (Annexe 5) ;

- les patients sont soumis à une prise de sang capillaire au bout du doigt (diagnostic sérologique), à une prise de sang de 10 mL pour la recherche approfondie de trypanosomes dans le sang ; 1 mL est destiné à l'analyse du NO sanguin ; le restant est centrifugé et aliquoté pour les analyses biologiques ultérieures du protocole de recherche ;
- chez chaque patient atteint de THA, une ponction lombaire est pratiquée, afin de permettre le diagnostic du stade de la maladie ; 5 mL de LCR sont recueillis ; un mL sert à la recherche des trypanosomes et du comptage cellulaire (conventionnel et comptage des rosettes CD19) ; 1 mL est réservé à l'analyse du NO ; le restant est aliquoté pour les analyses biologiques ultérieures du protocole de recherche ;
- les patients présentant des adénopathies cervicales ont une ponction ganglionnaire pour la recherche de trypanosomes dans le suc d'aspiration ;
- chaque patient remplit le questionnaire de matidinalité-vespéralité de Horne et Östberg (1976) simplifié par Adan et Almirall (1992), qui permet de classer les sujets comme étant indifférents ou intermédiaires, du matin ou du soir (Annexe 6) ;
- les patients ont un enregistrement polysomnographique de 24 heures, comportant la pose d'électrodes le matin du premier jour de l'enregistrement ;
- les patients répondent à une échelle de qualité du sommeil (Stanford Sleepiness Scale, Hoddes *et al*., 1973) à l'issue de l'enregistrement polysomnographique (Annexe 7) ;
- l'examen et l'interrogatoire du sujet sont reportés sur un tableau Excel® dont les 88 rubriques sont résumées dans l'Annexe 5.

Les volontaires sains sont soumis aux examens et tests suivants :

- l'interrogatoire détaillé du volontaire sain permet de déterminer ses antécédents médico-chirurgicaux et psychiatriques, ainsi que sa consommation de tabac, de breuvages caféinés, d'alcool et de médicaments ;
- les sujets sont soumis à une prise de sang capillaire au bout du doigt (diagnostic sérologique), à une prise de sang de 10 mL pour la recherche approfondie de trypanosomes dans le sang ; 1 mL est destiné à l'analyse du NO sanguin ; le restant est centrifugé et aliquoté pour les analyses biologiques ultérieures du protocole de recherche ;
- l'interrogatoire dirigé sur le sommeil explore les antécédents concernant le sommeil du sujet et de sa famille (Annexe 8) ;
- les patients ont un enregistrement polysomnographique de 24 heures, comportant la pose d'électrodes le matin du premier jour de l'enregistrement ; certains volontaires ont un enregistrement plus complet en utilisant un casque à 32 électrodes ;
- chaque volontaire complète le questionnaire de matidinalité-vespéralité de Horne et Östberg (1976) simplifié par Adan et Almirall (1992), qui permet de classer les sujets (indifférents ou intermédiaire, du matin ou du soir). Ce critère n'est pas utilisé pour exclure les volontaires (Annexe 6) ;
- les volontaires ayant eu un enregistrement polysomnographique doivent répondre à une échelle de qualité du sommeil (Stanford Sleepiness Scale) à l'issue de l'enregistrement (Annexe 7) ;
- l'examen et l'interrogatoire du sujet sont reportés sur un tableau Excel® dont les 88 rubriques sont résumées dans l'Annexe 5.

2.4.- Les critères de classification du stade évolutif des patients

2.4.1.- Classification du stade évolutif des patients lors du diagnostic

Les critères de classification du stade évolutif des patients lors du diagnostic reposent essentiellement sur les résultats de l'examen biologique. Trois catégories de patients sont distinguées :

i. les patients au stade 1 présentent des trypanosomes dans la lymphe et/ou le sang et/ou une séropositivité sérique à 1/16^{e} (ou 1/8^{e} si les signes cliniques sont patents), ne présentent pas

de trypanosome dans le LCR et le comptage leucocytaire est inférieur ou égal à 5 cellules/μL ;

ii. les patients au stade 2 présentent des trypanosomes dans la lymphe et/ou le sang et/ou une séropositivité sérique à 1/16^{e} (ou 1/8^{e} si les signes cliniques sont patents), présentent des trypanosomes dans le LCR et/ou un comptage leucocytaire supérieur ou égal à 20 cellules/μL ;

iii. les patients au stade intermédiaire présentent des trypanosomes dans la lymphe et/ou le sang et/ou une séropositivité sérique à 1/16^{e} (ou 1/8^{e} si les signes cliniques sont patents), un comptage leucocytaire compris entre 6 et 19 cellules/μL et ne présentent pas de trypanosome dans le LCR.

2.4.2.- Classification du stade évolutif des patients lors du suivi post-thérapeutique

A la suite du traitement, les patients ont été convoqués pour être suivis tous les six mois pendant 24 mois. Lors du suivi, les patients ne peuvent pas être classés selon la classification du diagnostic initial. La classification retenue, conforme aux recommandations d'une réunion d'experts organisée par l'Organisation mondiale de la santé en 2004 (WHO, 2007), est essentiellement fondée sur la cytorachie.

i. La catégorie « rechute en stade 2 » (« Relapse at Stage 2 », R2) correspond à des patients chez qui la cytorachie est égale ou supérieure à 20 cellules/μL de LCR et/ou des patients présentant un ou plusieurs trypanosomes dans le LCR.

ii. La catégorie « évolution favorable » (« Favourable Evolution », FE) correspond à des patients chez qui la cytorachie est restée inférieure à 5 cellules/μL de LCR, sans réapparition de trypanosomes dans le sang, le suc ganglionnaire ou le LCR.

iii. La catégorie « évolution non favorable » (« Unfavourable Evolution », UE) correspond à des patients dont la cytorachie est entre 6 et 19 cellules/μL de LCR, chez qui aucun trypanosome n'a été trouvé.

iv. Les patients présentant les caractères d'une évolution favorable 24 mois après traitement sont déclarés « guéris » (Completely Cured », CC).

3.– Déroulement du protocole « polysomnographie sur le terrain »

Le protocole « polysomnographie sur le terrain », débuté en mai 2005, est arrivé à son terme. Il a été conduit chez 76 patients diagnostiqués comme étant au stade 1 (n=47, soit 61,8 % du total), au stade intermédiaire (n=19, soit 25 %) ou au stade 2 (n=10, soit 13.2 %).

3.1.- Les enregistrements polysomnographiques

Au total, y compris les patients examinés dans la Cuvette en mai 2005, 22 patients (28,9 %) n'ont pas complété les 24 mois du suivi post-thérapeutique. La patiente S77 MBOJU a fui en RDC dès le dépistage. Quatre patients ont été perdus de vue (S51 AMBBE, S59 EBOPR, S62 ELEWE, S64 IKARO). Deux patientes ont été suivies une fois à 12 mois (S57 MBAMAR) et à 6 mois (S58 ITOIK). Le patient S71 MAKMA ne s'est pas présenté aux investigations de 2008. Le père de S63 DIMWI lui a interdit de se déplacer. Les patients S69 NTSJE et S60 OBABL (forestier dans la région d'Impfondo) ont manqué les deux dernières sessions de suivi. Quatre patientes, qui n'ont été absentes que lors de la dernière session (S45 NGANA, S67 ATIDI, S72 NGAMI, S75 NGOEL), et S70 OKOJA, qui a manqué les deux dernières sessions, ont vu leur état s'améliorer tout au long du suivi post-thérapeutique. Si on se réfère aux recommandations de la Réunion de la Plateforme THA en novembre 2008, on peut considérer qu'elles sont guéries. Il serait bon de revoir S74 TSEEL, traitée pour un stade 2, qui ne s'est pas présentée depuis juin 2008. Trois patients sont décédés en cours d'investigation. S6 OSSJE, dépisté passivement à Brazzaville en juin 2005, co-infecté par le virus de l'immunodéficience humaine, est mort d'une infection grave à la suite d'une blessure au pied par une tôle ondulée. S39 AYAVI, co-infectée par le VIH, a été dépistée en décembre 2006 et traitée en début 2007. Elle est décédée au village 20 mois après traitement. S61 NGAAD, dépistée en juin 2007 alors qu'elle était enceinte, présentait les signes cliniques du stade 2. Adressée à Brazzaville, elle est décédée en cours de traitement. La petite fille de 3 ans E20 KOLNG, traitée au

mélarsoprol au CHU de Brazzaville pour une rechute en décembre 2008, a eu un enregistrement polysomnographique de 8 heures en suivi post-thérapeutique à 6 mois.

La majeure partie des patients (Figure 22) et des volontaires sains (Figure 23) ont été équipés à Mpouya pour les enregistrements polysomnographiques. Le cas de S21 OTAAN (Figure 22) est particulier, car il ne pouvait pas se déplacer, ayant été opéré d'une hernie inguinale récemment.

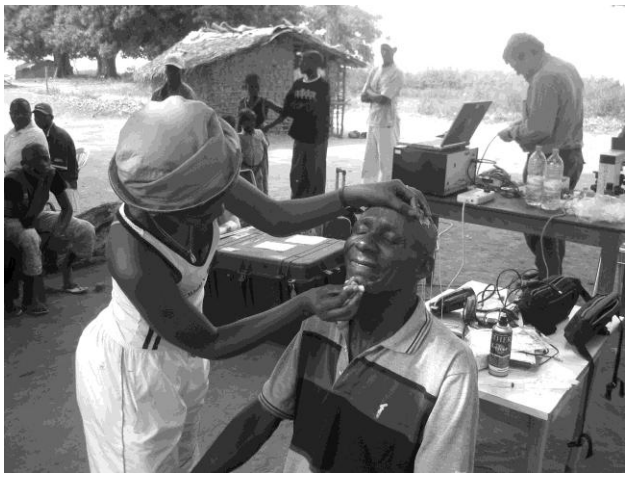


Figure 22 – Mise en place des électrodes de polysomnographie par une assistante volontaire chez le patient S21 OTAAN lors du suivi post-thérapeutique dans un village sur la rive droite du fleuve Congo. Le patient n'ayant pas pu se déplacer en raison de suites opératoires sur hernie (opérée à Kwamuth en RDC), l'équipe s'est rendue à Mpala Léfini pour assurer la continuité des examens de suivi. A gauche, au premier plan, le poste « polysomnographie » ; en arrière plan, le poste monoxyde d'azote avec Raymond CESPUGLIO. A droite, mise en place des électrodes de polysomnographie par Alain BUGUET aidé de l'assistante (voir texte page 55 ; photos Alain BUGUET).

Figure 23 – Mise en place du casque à 32 électrodes sur un sujet volontaire sain (T23 IKESE) par Florian CHAPOTOT pour l'étude de l'analyse spectrale du signal électroencéphalographique (voir texte page 55 ; photo Alain BUGUET).

Le Tableau 6 donne la liste des patients inclus dans le protocole « polysomnographie sur le terrain » et les dates au cours desquelles ils ont été enregistrés au cours de chaque investigation depuis mai 2005.

Tableau 6 – Liste des patients inclus dans le protocole « polysomnographie sur le terrain » avec leur participation aux sessions d'investigation (colonnes avec date de l'investigation), la durée du suivi post-thérapeutique étant indiquée en nombre de mois. Les dates apparaissant à l'intérieur des colonnes sont celles du traitement suivant le premier enregistrement polysomnographique réalisé avant traitement. La session de janvier 2007 n'a servi qu'à l'enregistrement prétraitement des patients dépistés hors protocole en décembre 2006 dans le district de Ngabé

Anonymat	**05/2005**	**12/2005**	**06/2006**	**12/2006**	**01/2007**	**06/2007**	**12/2007**	**06/2008**	**12/2008**	**06/2009**	**Commentaires**
S1 ETABI	Non traité										Perdu de vue
S2 OKOFL	11/2005		12								Patient de la Cuvette : difficultés logistiques majeures
S3 OKEME	06/2005										Perdue de vue
S4 EKACO	03/2006		3								Patient de la Cuvette : difficultés logistiques majeures
S5 DIACH	06/2005		12								Patiente de la Cuvette : difficultés logistiques majeures
S6 OSSJE	06/2005	6	12	Décédé							Dépistage passif, décédé d'une affection intercurrente
S7 SAMGE		05/2006	1	7		13	19	25			Guérie
S8 BOUCH		04/2006	2	8		14	20	26			Guérie
S9 OLAOL		04/2006	2	8		14	20	26			Guérie
S10 OKASO		04/2006	2	8		14	20		32		A présenté un syndrome neurologique non dû à la THA
S11 NGUPA		12/2005	6	12		18	24	30	36	42	Rechute, traitée à Gamboma (mélarsoprol) du 05-18/12/2008
S12 MAKAG		12/2005	6	12		18	24				Guérie
S13 PEMCH		12/2005	6	12		18	24				Guérie
S14 DOUHU		04/2006	2	8		14	20	26			Guéri
S15 MBACL		04/2006	2	8		14	20	26	32	38	Rechute, traitée à Gamboma (mélarsoprol) du 05-18/12/2008
S16 MBOAR		01/2006	5	11		17	23				Guéri
S17 NGAMA		01/2006	5	11		17	23				Guérie
S18 MOLGO		04/2006	2	8		14	20				Guéri
S19 ONDMA		12/2005	6	12		18	24				Guérie
S20 TAMNA		12/2005	6	12		18					A quitté Mpouya pour Kinshasa, perdue de vue
S21 OTAAN		12/2005	6	12		18	24				Guéri
S22 IKEPR		04/2006	2	8		14		26			A manqué la session 12/2007 en raison d'un accident du travail grave
S23 PEACH		05/2006	1	7		13	19				Rechute au stade 2, mais a refusé le traitement
S24 BASLE		04/2006	2	8		14	20	26			Guérie
S25 EBISE		12/2005	6	12		18	24				Guérie
S26 IKELI		04/2006	2	8		14	20	26			Guérie
S27 NGAJI		04/2006	2	8		14	20	26			Guérie
S28 ALIBA		04/2006	2	8		14	20	26			Guérie
S29 OBABE		12/2005	6	12		18	24				Guérie
S30 ONDAU		04/2006	2	8		14	20	26			Guérie
S31 BOKDE				12/2006		6	12	18	24		Dépistage passif ; patiente traitée comme un stade 2, mais qui a toujours présenté une polysomnographie normale ; guérie

S32 ITOMA					01/2007	5	11	17	23	29	Guérie
S33 IBAMA					01/2007	5	11	17		29	Guérie
S34 MONCL					01/2007	5	11	17	23	29	Guérie
S35 EVEFE					01/2007	5	11		23	29	Guéri
S36 AKOPA					01/2007	5	11	17	23		Guéri
S37 ONDYV					01/2007	5	11	17	23		Guérie
S38 NDOFE					01/2007	5	11	17	23		Guérie
S39 AYAVI					01/2007	5	11	17	Décédé		Patiente décédée au village à la suite d'une rechute vraisemblable
S40 ISSCO					01/2007	5	11	17	23		Guérie
S41 CALMO					01/2007	5	11	17	23	29	Rechute, traitée à Mpouya (éflornithine) du 02/07-16/07/08
S42 EGNEL					01/2007	5	11	17	23		Guérie
S43 ELEGE					01/2007	5	11	17	23		Guéri
S44 NKIHU					01/2007	5	11			29	Le mari ne veut pas qu'elle se déplace sur Mpouya
S45 NGANA						07/2007	5	11	17		Guérie
S46 DOUCH						07/2007	5	11	17	23	Guérie
S47 OBAHOB						07/2007	5	11	17	23	Guérie
S48 MOUEM						07/2007	5	11	17	23	Guérie
S49 MOSKI						07/2007	5	11		23	Guéri
S50 OBEGL						07/2007	5		17	23	Guéri
S51 AMBBE						07/2007					Refus de participer au suivi
S52 OBAHON						07/2007	5	11	17	23	Guéri
S53 ASSBR						07/2007	5	11	17	23	Guérie
S54 MBANI						07/2007	5	11	17	23	Guérie
S55 TADMA						07/2007		11	17	23	Guérie
S56 OKOYV						07/2007	5		17	23	Guérie
S57 MBAMAR						07/2007		11			Habite Kinshasa ; perdue de vue
S58 ITOIK						07/2007	5				A déménagé et ne peut plus être contactée
S59 EBOPR						07/2007					Refus de participer au suivi
S60 OBABL						07/2007		11			Travaille comme bûcheron dans la forêt de la région d'Impfondo
S61 NGAAD						07/2007	Décédé				Patiente décédée au cours du traitement après l'enregistrement
S62 ELEWE						07/2007					Refus de participer au suivi
S63 DIMWI						07/2007	5	11			Le père ne veut pas qu'il se déplace sur Mpouya
S64 IKARO						07/2007					Refus de participer au suivi
S65 NGAPA						07/2007	5	11	17	23	Guérie
S66 IKOME						07/2007	5	11	17	23	Guérie
S67 ATIDI						07/2007	5	11	17		Guérie
S68 YANRE						07/2007	5	11	17	23	Patiente au stade 2 dont l'état de santé s'améliore progressivement
S69 NTSJE						07/2007	5	11			Guérie

S70 OKABE						07/2007	5	11	17	23	Guérie
S71 MAKMA						07/2007	5				Travailleur itinérant perdu de vue
S72 NGAMI						07/2007	5	11	17		Guérie
S73 NGAED						07/2007	5	11	17	23	Patiente au stade 2 qui a eu une rechute et a été traitée *de novo* ; son état s'améliore
S74 TSEEL						07/2007	5		17		Patiente au stade 2 dont l'état de santé s'est immédiatement amélioré ; absente lors du contrôle à 24 mois
S75 NGOEL						07/2007	5	11	17		Guérie
S76 OKOJA						07/2007	5	11			Refuse de poursuivre le suivi
E20 KOLNG									01/2009	5	Enfant de S62 MBANI : exclue initialement du protocole ; rechute traitée à Brazzaville en 12/2008

Le taux de présentation aux enregistrements de contrôle post-thérapeutique est donné dans le Tableau 7, tous les patients ayant eu un enregistrement polysomnographique de 24 heures au diagnostic.

Tableau 7 –Nombre d'enregistrements polysomnographiques obtenus tout au long de l'investigation, au cours de la phase diagnostique avant traitement et pendant chaque investigation semestrielle de suivi post-thérapeutique avec taux de présentation entre parenthèses

Phase de l'investigation	Diagnostic Prétraitement	Suivi 1-3 mois*	Suivi 6 mois	Suivi 12 mois	Suivi 18 mois	Suivi 24 mois	Suivi 30 mois**
Nombre d'enregistrements	76 (100 %)	16*	63 (82,9 %)	60 (78,9 %)	57 (75 %)	47 (61,8 %)	5

**16 patients avaient volontairement retardé leur traitement, expliquant que le premier enregistrement après traitement ait eu lieu dans les trois mois suivants ; ** patients en rechute au stade 2*

3.2.- La technique utilisée pour les enregistrements polysomnographiques

3.2.1.- Les enregistreurs, la pose des électrodes, l'enregistrement

La polysomnographie (électroencéphalogramme, EEG ; électromyogramme, EMG ; électro-oculogramme EOG) est recueillie sur des enregistreurs Temec Vitaport 3® (Kerkrade, Pays-Bas) de type Holter, avec le module EEG 12re4diff chez tous les patients. L'enregistreur Vitaport 3®, qui pèse environ 400 g, est fixé à la ceinture ou en bandoulière dans une poche banane en cuir. Le Vitaport 3® est un enregistreur polygraphique modulaire et configurable à volonté. Ce modèle d'enregistreur permet le conditionnement de signaux de nature multiple en utilisant pour chaque canal des réglages spécifiques (résolution d'amplitude, fréquence d'échantillonnage, gamme d'amplification, prétraitement des signaux). Ces spécifications permettent de réaliser des analyses spectrales performantes, notamment le rejet automatique d'artéfacts à partir du signal lui-même et non pas à partir des calculs faits sur le signal. Ce système permet une configuration optimale des paramètres d'acquisition et de conditionnement des signaux. Après amplification (2500x) et filtrage passe-haut (0,5 Hz) et passe-bas (45 Hz, ou 60 Hz en cas d'enregistrement dans un environnement sans électricité), les signaux sont échantillonnés à une fréquence de 256 Hz, prétraités par moyenne mobile sur une fenêtre glissante de 2 échantillons et finalement stockés sur une carte Flash de 512 Mo à une fréquence de 128 Hz avec une résolution de conversion analogique-numérique de 12 bits. Les enregistrements réalisés sont ensuite convertis au format EDF (European Data Format) à l'aide du logiciel Columbus (livré avec l'enregistreur par la société TEMEC Instruments) et archivés sur des DVD ROM de 4,7 Go avant analyse.

Chaque patient ou sujet est équipé des électrodes nécessaires à l'enregistrement de l'EEG, de l'EOG et de l'EMG (Figures 22 et 23). Les électrodes cupules EEG en argent (Temec) sont collées sur le cuir chevelu avec du collodion déposé sur un carré de gaze. L'emplacement des électrodes est conforme au système international 10-20 (Jasper, 1958). Les électrodes sont positionnées au niveau des sites Cz (sagittal médian central), C3 (central gauche), C4 (central droit), P3 (pariétal gauche) et P4 (pariétal droit). Deux électrodes de mise à la terre sont aussi collées au cuir chevelu. Les montages sont réalisés en référence commune (C3-Cz, C4-Cz, P3-Cz, P4-Cz) et reliés aux canaux 1 à 4 de l'enregistreur, respectivement.

Les électrodes EOG, placées obliquement au-dessus et au-dessous des cantus droit et gauche, sont collées avec un ruban adhésif hypoallergénique. Elles sont destinées à recueillir les mouvements oculaires et sont branchées sur le canal 5. Les électrodes EMG, fixées sur la houppe du menton, sont branchées sur le canal 6. Pour ces deux variables, les électrodes utilisées seront des électrodes repositionnables NeuroLine® (Ambu, Paris, France). L'électrocardiogramme (ECG ; canal 7) est recueilli à partir de deux électrodes Blue Sensor® (Ambu, Paris, France) fixées en diagonale de part et d'autre de la cage thoracique. Les électrodes sont reliées directement à l'enregistreur Vitaport 3® par l'intermédiaire de sa plaque têtière « Patch Panel » (Figure 24). Les volontaires sains sont équipés de 32 électrodes afin de pratiquer une analyse spectrale complète de l'électroencéphalogramme (Figures 23 et 24), dans le but d'étudier avec précision l'EEG de

sommeil sans perturbations électriques dues au réseau. En effet, Mpouya n'a été équipé qu'en 2009 pour l'alimentation électrique par réseau (groupe électrogène ou électricité d'origine hydraulique venant du barrage sur la Léfini).

Les enregistrements débutent le matin et durent 24 heures. En début d'enregistrement, le sujet doit garder les yeux fermés pendant 4 minutes avec pour consigne de résister à l'endormissement. Les sujets et les patients réalisent ainsi une tâche comportementale standardisée afin de permettre l'évaluation quantitative de la qualité de l'éveil. Les enregistrements sont déchargés sur un microordinateur portable selon le protocole donné en Annexe 9.

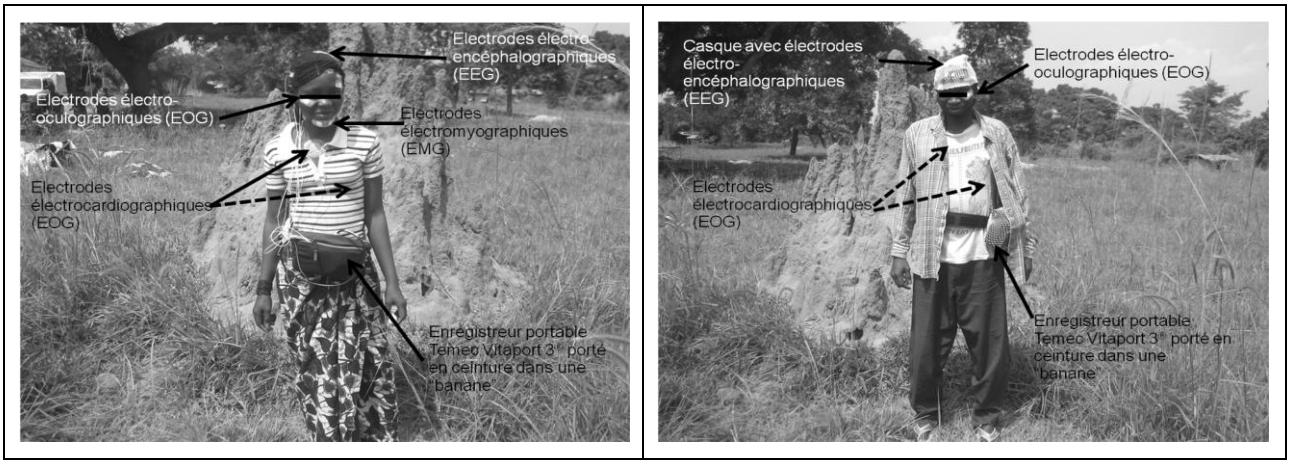


Figure 24 – La polysomnographie. Photographie de gauche : témoin volontaire sain portant un casque à 32 électrodes EEG reliées à un enregistreur Temec à 32 voies porté à la ceinture. Photographie de gauche : patiente porteuse d'électrodes EEG collées au scalp avec du collodion, d'électrodes NeuroLine® oculaires et musculaires (menton) assurées avec du papier collant Micropore® 3M hypoallergénique et d'électrodes ECG Blue Sensor® reliées à un enregistreur Temec Vitaport 3® porté dans une banane à la ceinture.

3.2.2.- Les analyses réalisées à partir de l'enregistrement polysomnographique

Les enregistrements polysomnographiques ont été interprétés avec le logiciel PRANA (PhiTools, Strasbourg, France), selon les critères de Rechtschaffen et Kales (1968). Le logiciel PRANA (Polygraphic Recording ANAlyser), marque déposée par la société PhiTools (Strasbourg, France), est basé sur la plateforme MATLAB® (The Math Works Inc., Natick, USA). PRANA permet d'analyser des enregistrements polygraphiques de longue durée, notamment le cycle veille-sommeil, et est compatible avec la grande majorité des formats utilisés par les fabricants d'appareils numériques, en particulier les matériels Temec. Les variables analysées regroupent l'EEG, l'EOG, l'EMG, l'ECG, la respiration, la température corporelle, le pouls et/ou la pression sanguine. L'environnement du logiciel permet la visualisation des signaux, l'analyse de la plupart des signaux biomédicaux et la détection d'événements indépendamment des systèmes d'enregistrement. PRANA comprend aussi un outil d'interface graphique (Profiler) dédié à l'exploration, la sélection et la représentation de séries temporelles. Cet outil réalise aussi le post-traitement des données précédant l'analyse statistique. PhiTools a élaboré des outils de développement permettant d'intégrer une nouvelle analyse du signal ou la détection d'événements sans avoir à se préoccuper de l'interopérabilité entrée/sortie. Actuellement, PRANA est distribué dans une vingtaine de laboratoires en France, en Suisse, au Canada et aux U.S.A. L'analyse quantitative des EEG est réalisée par une analyse spectrale en utilisant un algorithme de transformée rapide de Fourier, afin de quantifier l'énergie émise dans chaque bande de fréquence de 2 Hz en 2 Hz et dans les bandes EEG classiques (delta, thêta, alpha, sigma, bêta).

La qualité de l'échantillonnage du signal EEG par le système Vitaport 3® offre des possibilités importantes en termes de traitement de signaux consécutifs, comme par exemple l'utilisation de l'algorithme rapide de transformée de Fourier (Cooley et Tuckey 1968) pour l'analyse temps-fréquence de l'EEG. L'utilisation d'un tel algorithme rapide nécessite en effet celle de portions de

signaux de longueur multiple d'une puissance de 2. Si cette condition n'est pas remplie, la technique du « zero-padding » peut être utilisée. Elle consiste à ajouter autant de zéros au début et à la fin des portions incomplètes de signaux. Cependant, cette technique présente plusieurs inconvénients (Donnelly et Rust, 2005). En effet, le « zero-padding » altère les signaux analysés et, par conséquent, les estimations spectrales. Il introduit en outre des discontinuités artificielles au niveau des bords des portions de signaux analysées. Par ailleurs, la transformée inverse de Fourier, propriété sur laquelle se basent des méthodes de filtrage du signal, ne permet qu'une reconstruction interpolée des signaux lorsqu'ils sont préalablement soumis au « zero-padding ». Pour l'ensemble de ces raisons, il est préférable d'utiliser des fréquences d'échantillonnage basées sur des puissances de 2. Il est ainsi possible de travailler avec une résolution temporelle de l'ordre de la seconde en utilisant des algorithmes rapides.

3.3.- Les questionnaires

Les questionnaires ont été administrés par François OBANDA, qui les a traduits en lingala (Figure 25).

Figure 25 – François OBANDA fait passer les questionnaires aux patients et aux volontaires sains.

3.3.1.- Le questionnaire de matidinalité-vespéralité de Horne et Östberg (1976) modifié par Adan et Almirall (1992) a servi à catégoriser le profil circadien des patients (Annexe 6). Ces derniers auteurs ont extrait cinq des 19 items originaux grâce à une analyse factorielle. Le questionnaire modifié est assez sensible pour déterminer efficacement la typologie circadienne tout en restant suffisamment léger pour ne pas représenter une charge de travail trop importante de la part des investigateurs sur le terrain. Le sujet doit se placer dans les conditions de vie de tous les jours et décrire le comportement qu'il aurait dans la situation évoquée. Le sujet estime la qualité de sa forme intellectuelle et physique au réveil, dans la journée et le soir, sur une échelle analogique ou par une note de 1 à 5. En d'autres termes, sa réponse prend en compte la meilleure façon qu'il a de s'organiser dans le cadre de la situation donnée en termes d'horaire et de qualité de travail ou de forme physique ou mentale.

Le questionnaire modifié comporte donc cinq items permettant de classer les individus en cinq catégories à partir du score global obtenu :

- les sujets matinaux extrêmes (score de 22 à 25) ;
- les sujets modérément matinaux (score de 18 à 21) ;
- les sujets indifférents ou intermédiaires (score de 12 à 17) ;
- les sujets modérément vespéraux (score de 8 à 11) ;
- les sujets vespéraux extrêmes (score de 4 à 7).

Notons que ces catégories ont été établies sur des populations vivant dans les pays industrialisés du Nord. Leur application pour les populations rurales du Sud reste donc à valider.

Le mode de calcul de la matidinalité-vespéralité à partir des cinq items du questionnaire est le suivant :

- item 1 : 05:00-06:30 h : 5 points
  06:30-07:45 h : 4 points
  07:45-09:45 h : 3 points
  09:45-11:00 h : 2 points
  11:00-12:00 h : 1 point
- item 2 : très fatigué : 1 point
  fatigué : 2 points
  reposé : 3 points
  très reposé : 4 points
- item 3 : 20:00-21:00 h : 5 points
  21:00-22:15 h : 4 points
  22:15-00:45 h : 3 points
  00:45-02:00 h : 2 points
  02:00-03:00 h : 1 point
- item 4 : 00:00-05:00 h : 1 point
  05:00-08:00 h : 2 points
  08:00-10:00 h : 3 points
  10:00-17:00 h : 4 points
  17:00-21:00 h : 5 points
  21:00-00:00 h ; 1 point
- item 5 :
  - nettement dans les « gens du matin » : 6 points
  - plutôt dans les « gens du matin » que dans les « gens du soir » : 4 points
  - plutôt dans les « gens du soir » que dans les « gens du matin » : 2 points
  - nettement dans les « gens du soir » : 0 points

Le questionnaire de matidinalité-vespéralité a été traduit en lingala par François OBANDA. Les patients et les volontaires sains ont été interrogés par lui dans cette langue.

3.3.2.- L'échelle de somnolence de Stanford (Stanford Sleepiness Scale, Annexe 7) a été mise au point par Hoddes *et al.* (1973) pour analyser la qualité de la nuit de sommeil qui vient de se terminer. A la question posée par François OBANDA en lingala « Comment vous sentez-vous ? », le patient répond par l'une des bonnes réponses qui sont scorées de 1 à 7, allant de l'état d'éveil actif à la somnolence totale :

1. En pleine forme et plein de vitalité ; alerte ; très bien réveillé.
2. En très bonne forme mais pas en pleine forme ; capable de me concentrer.
3. Détendu ; éveillé ; pas pleinement alerte ; apte à réagir.
4. Un peu nébuleux ; pas en pleine forme ; tendance à me laisser aller.
5. Nébuleux ; commence à ne pas chercher à rester éveillé ; ralenti.
6. Somnolent ; préfère demeurer allongé ; combat le sommeil ; engourdi.
7. Presque en train de rêver ; sommeil imminent ; ne lutte plus pour rester éveillé.

3.3.3.- Le questionnaire sur les habitudes de sommeil

Il existe de nombreux questionnaires portant sur le sommeil habituel. Celui que nous avons utilisé a été mis au point par l'équipe de l'Université de Lyon (Annexe 8). Il passe en revue les habitudes de couchage du sujet, ses antécédents personnels et familiaux concernant le sommeil et les diverses pathologies dont le sujet pourrait souffrir dans le cadre d'une somnolence diurne excessive. C'est ainsi que le questionnaire explore les siestes diurnes, la présence éventuelle de narcolepsies, celle de

mouvements périodiques des membres inférieurs et la présence de troubles respiratoires au cours du sommeil. Le questionnaire a été rempli par les volontaires sains uniquement, puisque l'interrogatoire clinique des patients explore les troubles du sommeil.

4.– Investigation sur le monoxyde d'azote (NO) du sang et du LCR

Les patients du protocole « polysomnographie sur le terrain » ont tous eu des analyses du NO sanguin et du LCR. Les patients dépistés en juin 2008 n'ont pas été testés à ce moment-là pour des raisons purement logistiques. Par contre, les patients dépistés en juin 2009 ont été inclus dans ce protocole. L'analyse du NO est réalisée par voltamétrie à partir de l'électrode spécifique mise au point par le Département de médecine expérimentale de l'Université Claude-Bernard-Lyon I (Burlet *et al*., 1997 ; Cespuglio *et al*., 1998). La partie active de ce biocapteur est une fibre de carbone pyrolytique de 30 µm de diamètre recouverte successivement de porphyrines-nickel et de nafion. Les mesures sont faites par voltamétrie impulsionnelle sur impulsions normales (DNPV ; Biopulse®, Radiometer-Tacussel, Villeurbanne, France). Les électrodes et les chambres étanches sont fournies par le Plateau technique de l'Université Claude-Bernard Lyon I.

4.1.- Le principe de la détection électrochimique

Le principe de la détection électrochimique est basé sur la présence de molécules électro-actives qui produisent un courant lorsqu'elles sont oxydées ou réduites par l'application d'un potentiel à travers une interface électrode-milieu. Le voltamogramme résultant est fonction de l'identité chimique de l'espèce redox impliquée. Celle-ci possède un potentiel d'oxydoréduction particulier dans des conditions définies (+ 650 mV pour le NO dans un milieu physiologique). L'amplitude du courant mesuré est le reflet de la concentration du composé redox. Ainsi, la voltamétrie est une méthode à la fois analytique et quantitative. La méthode de mesure utilisée lors de cette étude pour la détection et la quantification du NO *in vivo* est la voltamétrie différentielle sur impulsions normales, technique qui présente une sensibilité fine et qui minimise la détérioration de l'électrode de mesure. Son principe consiste à délivrer une impulsion de potentiel de durée et d'amplitude fixes surimposée à une pré-impulsion d'amplitude croissante.

La base de l'électrode de travail est constituée par une fibre de carbone pyrolytique de 30 µm de diamètre. Du fait de sa grande inertie chimique et de sa résistance, ce matériau est particulièrement bien adapté à l'utilisation *in vivo* et *a fortiori in vitro* ou *ex vivo*.

4.2.- Procédure de fabrication

La procédure de fabrication est similaire à celle qui est utilisée pour l'obtention des électrodes sensibles aux composés 5-hydroxyindoles (Cespuglio *et al.*, 1998). Une fibre de carbone et un fil d'argent, dont le contact est assuré par une pâte d'argent conductrice, sont introduits dans un capillaire de verre étiré. Après 12 heures de séchage à l'étuve, l'extrémité fine du capillaire, d'où émerge la fibre de carbone, est étanchéifiée à l'aide d'un mélange de résine et de catalyseur Sody (Escil, Chassieu, France). Après un nouveau temps de séchage, les fibres sont coupées à une longueur de 500 µm avant de subir le traitement de recouvrement successif par les porphyrines-nickel et le nafion qui permet d'obtenir des capteurs spécifiques du NO. Le traitement appliqué aux électrodes comprend plusieurs étapes qui consistent en une électrodéposition de deux couches de ces composés pour former une surface sensible et spécifique au NO. Au préalable, l'électrode de travail est immergée dans du tampon phosphate salin pour application d'une différence de potentiel triangulaire biséquentielle (2,9 V pendant 20 s puis 1,3 V pendant 4 s). Ce prétraitement électrochimique accroît la rugosité de la fibre de carbone. Ainsi, la surface active de l'électrode s'en trouve agrandie. La détection spécifique du NO par électro-oxydation est assurée par l'électrodéposition, sur la fibre de carbone, d'une couche de mésotétrakis-(3-méthoxy-4-hydroxyphényl) porphyrine nickel (Sigma-Aldrich Chimie, Lyon, France). Cette première couche est obtenue par l'électropolymérisation de la porphyrine nickel après application d'une différence de potentiel constante (1,6 V ; 10 fois 60 s) entre l'électrode de travail et un anneau de tungstène

retenant une goutte de porphyrine nickel en solution. Afin d'éviter les interférences anioniques, en particulier celles des nitrites, une membrane échangeuse d'ions (Nafion®, Sigma-Aldrich Chimie, Lyon, France) est déposée sur la couche de porphyrine nickel par application d'une différence de potentiel constante (3,5 V ; 5 fois 2 s). Les biocapteurs à NO ainsi obtenus sont stockés à l'étuve jusqu'à leur utilisation.

Le dispositif utilisé comprend un montage potentiostatique à trois électrodes (travail, référence et auxiliaire). Ce montage est aussi composé d'un générateur et d'un ampèremètre. Le potentiostat (Biopulse®, Radiometer-Tacussel, Villeurbanne, France) génère un courant appliqué à l'électrode auxiliaire. Le courant qui traverse l'électrode de référence doit être nul afin de pouvoir le comparer avec la valeur de l'électrode de travail et déduire l'intensité du courant créé par le paramètre mesuré (Figure 26).

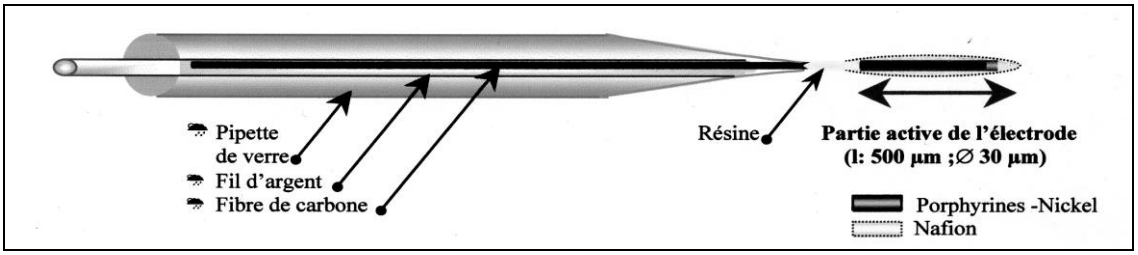


Figure 26 – La mesure du NO. Schéma d'une électrode de travail.

Pour l'analyse des liquides biologiques (ici sang et LCR), des chambres étanches sont réalisées. Les électrodes de travail, de référence et auxiliaire sont placées à travers un bouchon et peuvent ainsi tremper dans le liquide à analyser (Figure 27).

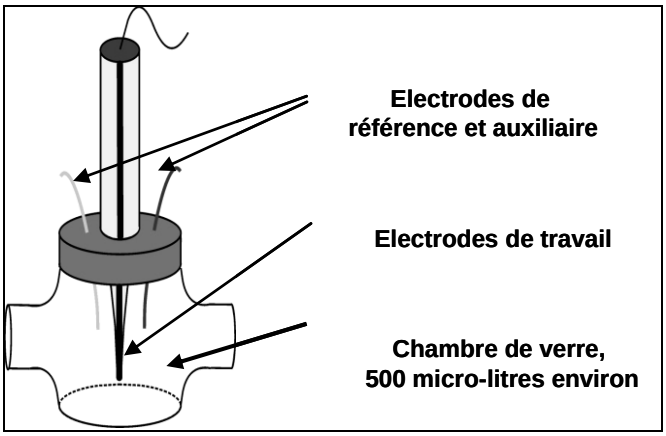


Figure 27 – La mesure du NO. Schéma de la chambre de mesure du NO dans les liquides par voltamétrie impulsionnelle différentielle.

4.3.- Acquisition des données voltamétriques

Le capteur à NO est utilisé dans un ensemble instrumental. Les paramètres de la rampe de potentiel appliquée ainsi que l'intensité du courant mesuré par l'électrode de travail sont pris en charge par un ensemble de voltamétrie de type Biopulse® (Radiometer-Tacussel, Villeurbanne, France). Les mesures voltamétriques d'une durée de 100 secondes sont répétées toutes les deux minutes. Le courant mesuré est adressé à une interface analogique/digital (National Instruments, Le Blanc-Mesnil, France) et les signaux sont traités par un logiciel mis au point par la société Saphir (Barraux, France). Les valeurs obtenues sont classées par le logiciel d'acquisition spécialement conçu à cet effet (Figure 28). Au terme de l'enregistrement, deux fichiers sont générés : un fichier au format .bin ouvrable seulement sur les logiciels de lecture du signal NO (ce fichier présente les pics de NO enregistrés) ; et un fichier au format texte présentant les données numériques des

signaux enregistrés. Ces fichiers peuvent être transférés sur un tableau Excel® pour la réalisation de divers calculs.

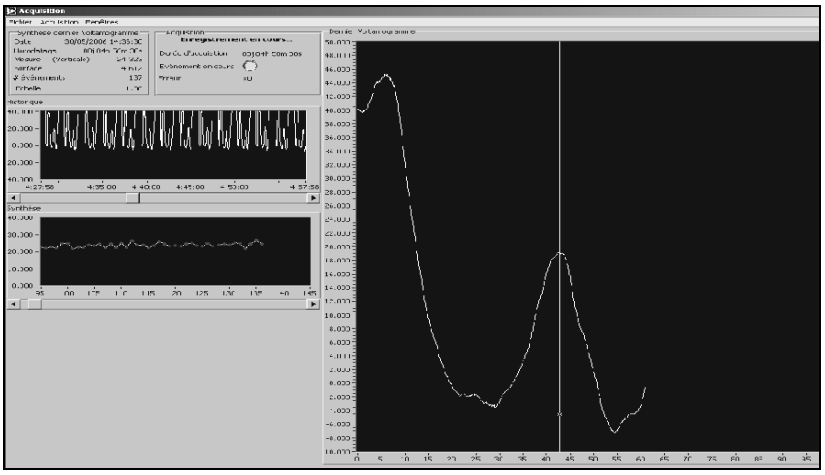


Figure 28 - La mesure du NO. Copie écran du logiciel d'acquisition du NO en cours d'enregistrement : le signal NO apparaît sous un potentiel de 650 mV ; la hauteur du signal est proportionnelle à l'intensité du courant produit et à la concentration du NO.

Avant de transférer les données du fichier texte sur Excel®, le fichier au format .bin passe par le logiciel d'analyse du NO (Figure 29). Le logiciel d'analyse sert à corriger les erreurs éventuelles du logiciel d'acquisition dues à des pics artéfactuels. Les signaux (pics d'oxydation) peuvent ainsi être modifiés en vue d'obtenir les données les plus stables possibles.

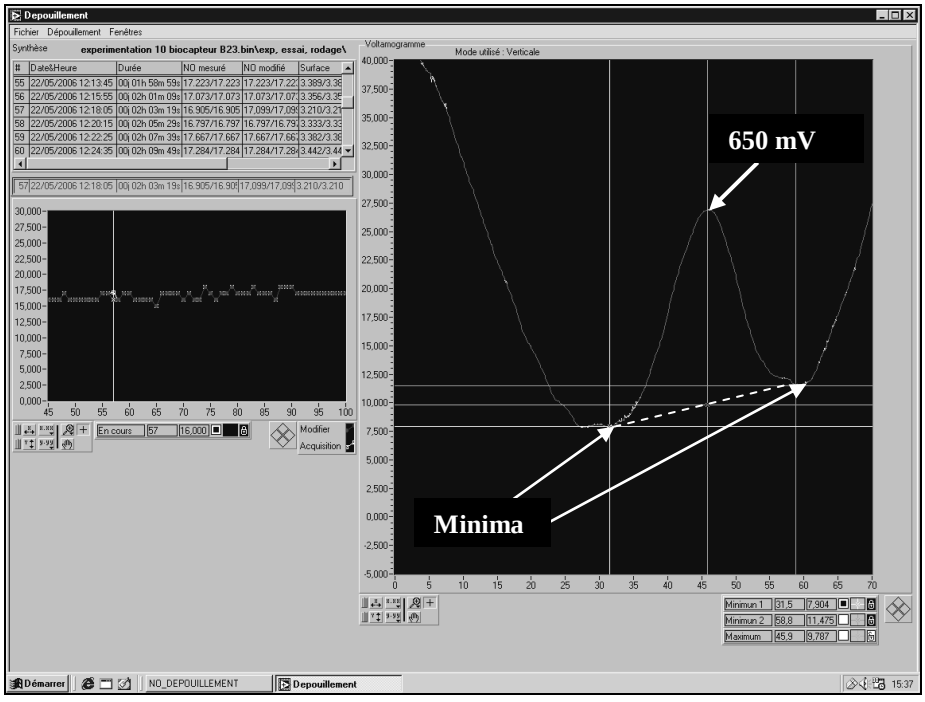


Figure 29 - La mesure du NO. Copie écran du logiciel de recueil et d'analyse du signal NO : exemple d'évaluation du signal NO (hauteur du signal sous un potentiel de 650 mV mesurée à partir de la ligne virtuelle qui rejoint les 2 minima).

4.4.- La mesure du NO chez l'homme

Le NO a été mesuré dans les liquides biologiques (sang et LCR) par voltamétrie impulsionnelle différentielle avec une constante DNPV de 40, 60, 80 et une sensibilité de 12,5 nA. Une seule chambre (B13) a été utilisée jusqu'en juillet 2008 pour toutes les mesures, dans le sang et dans le

LCR. En juillet 2008, le groupe électrogène s'est arrêté en cours de mesure, détériorant irrémédiablement la chambre B13. La chambre D27 l'a remplacée en décembre 2008 et en juillet 2009. L'utilisation de seulement deux chambres de mesure garantit une bonne reproductibilité des analyses effectuées. Chaque chambre de mesure a été calibrée à Lyon avant chaque utilisation en Afrique. Chaque jour, avant et après les mesures faites dans les liquides biologiques, l'intégrité de la chambre a été vérifiée en réalisant les mêmes mesures dans une solution de chlorure de sodium à 9 ‰ ou de PBS, afin d'obtenir une courbe de contrôle, sans qu'aucun signal ne soit détecté au potentiel d'oxydation du NO (650 mV) (voir la Figure 45, page 154).

Dans le sang : Afin de comparer les données obtenues sur le sang des patients aux valeurs normales de la population locale, 111 volontaires sains ont été examinés entre juin-juillet 2007 et juin-juillet 2009. Ces sujets témoins ont été sélectionnés afin qu'ils soient appariés en âge et en sexe. Tous les sujets témoins avaient une réaction sérologique négative pour la THA (CATT-). Les volontaires sains ont reçu une indemnité d'immobilisation. Le Tableau 56 (page 193), qui donne la liste et les caractéristiques des volontaires sains, indique ceux qui ont été soumis à la mesure du NO sanguin. En décembre 2008, deux sujets volontaires ont été examinés alors qu'ils l'avaient déjà été antérieurement pour l'évaluation du NO sanguin. Il s'agit de T94 MBIGO (vu également en juillet 2007) et de T131 EKAWI (vu antérieurement en juillet 2008). Ces sujets, qui avaient affirmé aux investigateurs qu'ils n'étaient jamais passés comme témoins, ont donc conservé leur numéro d'anonymat.

Une prise de sang de 1 mL est réalisée sur les malades et les sujets volontaires sains à l'aide d'une seringue à insuline de 1 mL ou à partir du prélèvement de sang de 10 mL. Le sang est immédiatement transvasé dans la chambre d'analyse étanche de 0,4 mL. Chaque mesure dure environ 16 à 20 minutes. Le lavage de la chambre prend environ 5 minutes après chaque examen. Le NO est analysé chez les suspects CATT+ lors de l'investigation de diagnostic et chez les patients traités lors du suivi post-thérapeutique. Il est également analysé chez les volontaires sains.

Dans le LCR, la mesure du NO est réalisée de manière identique à celle du sang, le LCR étant introduit dans la chambre de mesure après lavage à l'eau déminéralisée ou au chlorure de sodium à 9 ‰. La qualité des enregistrements est contrôlée en direct sur écran d'ordinateur.

4.5.- La mesure du NO chez l'animal

Le NO a été mesuré par voltamétrie chez le rat mâle Wistar adulte jeune (250-300 g) pour vérifier les données obtenues antérieurement chez l'animal (rats Sprague Dawley, souris Black 6) infecté par *T. b. brucei* (souche Antat 1.1 E) injecté par voie intrapéritonéale (Amrouni *et al.*, sous presse dans PLoS One). *T. b. brucei* est un trypanosome africain sauvage qui n'est pas pathogène pour l'homme. En bref, le NO diminue dans le sang des rats et des souris infectés par rapport aux animaux sains de contrôle. Cette diminution est d'autant plus importante que la durée de l'infection est plus longue. Le NO augmente dans le cortex des rats infectés et dans le LCR des ventricules latéraux, par rapport aux animaux de contrôle. Cette augmentation est d'autant plus ample que la durée de l'infection est plus longue. Après l'infection, les rats Sprague Dawley meurent en 15 à 21 jours, les souris en 21 à 28 jours (Buguet *et al.*, 1996 ; Buguet *et al.*, 2002 ; Darsaud *et al.*, 2003 ; Darsaud *et al.*, 2004 ; Chevrier *et al.*, 2005) et les rats développent une maladie en deux stades. Le deuxième stade comporte une atteinte neurologique qui croît avec la durée de l'infection.

Chez le rat mâle Wistar, les mesures du NO (sang après ponction intracardiaque ; cerveau au niveau du noyau périfornical de l'hypothalamus) ont été faites 5, 10, 16 et 22 jours après infection. Le rat Wistar meurt 17 à 25 jours après l'infection. Il développe également une maladie en deux stades successifs. Le deuxième stade présente une atteinte importante de l'état général avec perte de la croissance pondérale et un syndrome neurologique qui s'aggrave avec le temps.

5.- L'analyse des orexines

Les échantillons de LCR prélevés chez tous les patients sont utilisés pour l'analyse des orexines et de la prolactine. Les analyses ont été pratiquées en collaboration avec le Centre hospitalier universitaire Gui de Chauliac de Montpellier (Dr. Yves DAUVILLIERS).

- L'analyse des orexines du LCR a été dupliquée en utilisant des kits de radio-immunodosage (radioimmunoassay, RIA) (France Biochem, Meudon, France) : l'analyse a été réalisée sans extraction préalable en utilisant des kits de radio-immunodosage à l'iode 125 (Phoenix Pharmaceutical Inc., Phoenix, USA).
  - Orexin-A ou Hypocretin-1 RIA Kit : RK-003-30 (Human, rat, mouse), 125 tubes RIA ;
  - Orexin-B ou Hypocretin-2 RIA Kit: RK-003-32 (Human), 125 tubes RIA.

  La limite de détection a été de 40 pg/mL et la variabilité intra-dosage a été inférieure à 10 %. Les niveaux d'hypocrétine-1 inférieurs à 110 pg/mL ont été considérés comme étant faibles ; entre 110 et 200 pg/mL, ils ont été classés comme intermédiaires ; et comme normaux au-dessus de 200 pg/mL (Dauvilliers *et al*., 2007). Les valeurs obtenues ont été comparées à celles de 26 narcoleptiques et de 53 patients porteurs de maladie neurodégénérative, auto-immune et/ou neurovasculaire (Dauvilliers *et al*., 2003).
- L'analyse de la prolactine est aussi faite par RIA (Immunotech, Marseille, France) : kit d'analyse RIA-PRL Humaine, Ref. 3303, 400 tubes.

6.- Méthode dot-blot pour la détection d'anticorps anti-neurofilament et anti-galacto-cérébrosides associés au stade neurologique de la THA

6.1.- Fabrication des dot-blots

Pour la recherche des anticorps dirigés contre les galactocérébrosides (GalC) et le neurofilament (NF), la technique développée par Chabroui *et al*. (1993) a été adaptée pour la mise en évidence des anticorps anti-gangliosides. Le choix de la membrane immobilon-NC (Millipore, Saint Quentin en Yvelines, France) a été fait en raison de ses propriétés physicochimiques bien adaptées aux conditions opératoires : elle présente une grande résistance aux solvants organiques et une forte capacité de fixation des molécules par interactions hydrophobes.

La membrane est tout d'abord plongée 5 secondes dans un mélange d'isopropanol et d'eau (2/1, v/v), puis séchée avant d'être découpée en bandelettes de dimensions appropriées (1 X 2 cm) pouvant contenir le GalC et le NF. Le GalC solubilisé dans un mélange isopropanol et eau (2/1, v/v) est déposé sous forme de gouttes à l'aide d'une micropipette à raison de 10 µg par bandelette. Après séchage, la membrane est plongée 5 secondes dans du PBS. Puis, à l'aide d'un Dot Blotter (Schleicher et Schuell, Aubervilliers, France), le neurofilament est déposé à raison de 3 µg par spot. A ce stade, les bandelettes peuvent être stockées pendant plusieurs mois à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Les bandelettes de nitrocellulose sensibilisées par dot-blotting à la fois par du NF et du GalC d'origine bovine sont incubées avec le LCR du patient susceptible de présenter ces anticorps, reconnus par un anticorps secondaire anti-Ig humaines couplées à la peroxydase. La révélation des anticorps anti-GalC et anti-NF est obtenue par l'addition de diaminobenzidine ou de 4-chloro-1-naphtol à l'obscurité. Une coloration apparaît en cas de positivité. Il convient de procéder de la façon suivante :

- Numéroter les bandelettes de nitrocellulose pré-sensibilisées avec NF et GalC.
- Déposer les bandelettes dans 1 mL de PBS-sérum de cheval 10 % dans une plaque de 6 puits (une bandelette par puits = une bandelette par LCR ; faire les réactions en « duplicate »).
- Mettre 1 heure sous agitation puis jeter le surnageant.
- Ajouter le LCR dilué au 1/10 dans PBS-sérum de cheval 10 % (volume final 1 mL).
- Mettre 3 heures sous agitation, puis jeter le surnageant.
- Faire 3 lavages dans 1 mL de PBS-0,05 % Tween 20.

- Entre chaque lavage mettre 5 minutes sous agitation et jeter le surnageant.
- Ajouter l'anticorps secondaire Rabbit Anti-Human IgM/HRP Rabbit $F(ab')_2$ dilué au 1/100 dans du PBS (volume final 1 mL).
- Mettre 1 heure sous agitation, puis jeter le surnageant.
- Faire 3 lavages dans 1 mL de PBS-0,05 % Tween 20.
- Entre chaque lavage mettre 5 minutes sous agitation et jeter le surnageant.
- Ajouter 2 mL de DAB (5 mg de DAB + 10 mL PBS + 10 µL H_2O_2 30 %, préparé extemporanément).
- Rincer la bandelette dans une cupule contenant de l'eau distillée stérile pour bloquer la réaction.
- Surveiller le développement de la réaction colorée avant de bloquer la réaction par l'eau distillée stérile. Le temps de développement de la réaction colorée peut varier, d'où la nécessité de toujours réaliser les contrôles positifs et négatifs.

Une trousse contient les réactifs (anticorps secondaire marqué à la peroxydase, substrat de l'enzyme, tampon) et les bandelettes de nitrocellulose sensibilisées avec GalC et NF purifiés d'origine bovine nécessaires à la réalisation d'un dot-blot. Les bandelettes sensibilisées peuvent être conservées plusieurs mois à température ordinaire à l'abri de l'humidité. Une bandelette sert à l'exploration d'un échantillon de LCR à la recherche des anticorps anti-NF et anti-GalC. Elles ont été testées au laboratoire sur 45 échantillons de LCR prélevés chez des patients angolais, puis en condition de terrain sur 140 autres échantillons de LCR au cours de deux prospections, en Angola et en République centrafricaine. Les résultats obtenus sont comparables aussi bien pour ceux obtenus au laboratoire que pour ceux réalisés en condition de terrain. Comparée aux critères de détermination du stade (cytorachie supérieure à 20 cellules par µL, synthèse intrathécale d'IgM et/ou présence de trypanosomes), la détection concomitante des anticorps anti-NF et anti-GalC dans le LCR montre une spécificité de 100 % et une sensibilité de 83,2 % (Girard *et al*., 2003).

6.2.- Dosage des protéines dans le LCR

Le dosage des protéines et des IgM dans le LCR a été réalisé par néphélométrie sur un appareil BNA (Behring Diagnostic, Rueil-Malmaison, France).

6.3.- Interprétation des résultats

La lecture de la réaction donne des résultats qualitatifs. La Figure 30 montre les différentes lectures possibles de la réaction d'un échantillon de LCR sur les bandelettes de nitrocellulose sensibilisées par du GalC et du NF. La lecture est faite par comparaison avec un contrôle positif et un contrôle négatif.

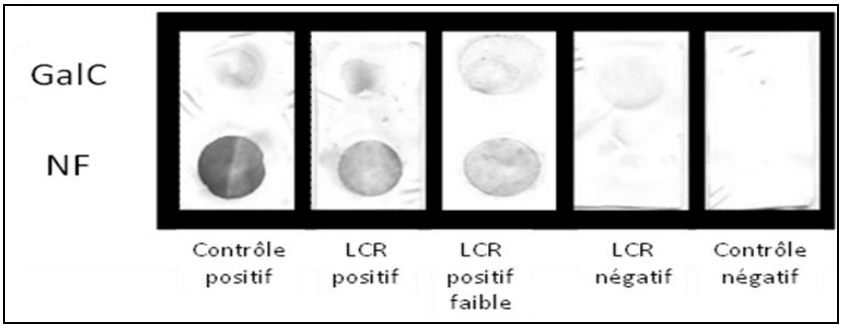


Figure 30 - Différentes lectures possibles d'un échantillon de LCR déposé sur les bandelettes de nitrocellulose sensibilisées par du GalC et du NF par comparaison avec un contrôle positif et un contrôle négatif.

7.- Anticorps dirigés contre les épitopes nitrosylés sériques

7.1.- Réalisation des conjugués « molécule porteuse-acide aminé » et de leur nitrosylation

Chaque acide aminé (5 mg/mL) est dissout dans du tampon acétate de Na à pH 8,3 en présence de glutaraldéhyde. La molécule porteuse (albumine sérique bovine, 10 mg/mL) dissoute dans le même tampon est ensuite ajoutée. Chaque solution des différents conjugués est mise à dialyser contre de l'eau distillée. L'utilisation de marqueur radioactif permet de déterminer le nombre de molécules d'acide aminé fixées sur chaque molécule porteuse. La nitrosylation s'effectue en utilisant le nitrite de sodium ($NaNO_2$) en milieu acide. La nitrosylation est confirmée par la méthode de Griess (Hageman et Reed, 1980) et par analyse spectrophotométrique (Saville, 1958). Les spectres des conjugués avant et après nitrosylation (de 220 nm à 500 nm) sont comparés. La proportion de conjugués nitrosylés et non nitrosylés est déterminée.

7.2.- Immunodétection des anticorps anti-conjugués par ELISA

Les méthodes immunoenzymatiques (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay, ELISA) préconisées par Engvall et Perlmann (1972) et Geffard *et al.* (1987) ont été utilisées. L'albumine couplée au glutaraldéhyde (G) seul est utilisée comme antigène de contrôle.

Le test ELISA se déroule en cinq grandes étapes :

- 1ère étape, adsorption des antigènes : revêtement des plaques de microtitration Nunc (VWR International, Pessac, France) par les conjugués nitrosylés ou non, dilués dans une solution de tampon carbonate à pH 9,6. On dépose 200 µL (contenant 2 µg d'échantillon) de la solution à tester par puits. L'adsorption s'effectue pendant une nuit à 4 °C, sous agitation et à l'obscurité.
- 2ème étape, saturation : afin de saturer les sites libres, 200 µL d'une solution de PBS, Tween 20 (0,05 %), albumine (5 g/L) (tampon de saturation) sont déposés dans chaque puits. La saturation dure 2 heures à 4 °C, sous agitation et à l'obscurité.
- 3ème étape, formation des complexes primaires : le sérum des malades et des témoins a été utilisé à une dilution de 1/500 dans le tampon de saturation. La réaction se déroule pendant 2 heures à 4 °C sous agitation et à l'obscurité.
- 4ème étape, formation des complexes secondaires : addition d'anticorps de chèvre anti-immunoglobulines humaines couplés à la peroxydase (Diagnostic Pasteur, Marne la Coquette, France), dilué au 1/2000 dans du tampon de saturation. La réaction se déroule pendant une heure à 37 °C et à l'obscurité.
- 5ème étape, révélation des complexes secondaires : la présence des anticorps secondaires est révélée par l'addition du substrat de la peroxydase, H_2O_2 0,03 % diluée dans du tampon citrate phosphate (10,5 g/L de citrate et 17,8 g/L de Na_2HPO_4). L'oxygène, produit de la réaction enzymatique, va permettre le passage d'un chromogène, l'orthophénylène diamine (4 g/L), de l'état réduit (incolore) à l'état oxydé (jaune). L'acide sulfurique 4N interrompt la réaction et donne une coloration orangée à l'orthophénylène diamine oxydée. L'apparition du produit coloré est quantifiée par spectrophotométrie. L'absorbance est lue à 490 nm à l'aide d'un lecteur de plaques (EL 312 BioTek Instruments, Bad Friedrichshall, Allemagne).

Parallèlement, les quantifications de l'avidité et de la spécificité de ces anticorps sont déterminées par des compétitions entre les conjugués absorbés sur les plaques de microtitration et différentes dilutions des conjugués (C = de 10^{-5} à 10^{-12} M) pré-incubés avec les sérums.

8.– Investigation sur les rosettes CD19 pour le comptage des lymphocytes B

8.1.– Le principe de l'analyse

Le principe de l'analyse a été explicité dans le Rapport n° 11 publié le 17 août 2007 et le Rapport n° 12 publié le 31 janvier 2008. Comme dans le Rapport n° 11 et le Rapport n° 13 du 31 juillet 2008, il est utile de rappeler l'historique et le principe de la mesure dans le présent rapport. L'utilisation de la technique de recherche des lymphocytes B-CD19 pour le diagnostic et le suivi post-thérapeutique

sur le terrain de la THA a été proposée initialement par le Pr. VINCENDEAU comme une activité de « proof of concept » dans le cadre du protocole de recherche. Le projet avait été présenté au siège de TDR/OMS à Genève le 16 mars 2005 (Buguet et Bouteille, 2005). Il n'a pas été retenu pour des raisons de stratégie budgétaire. Le Pr. VINCENDEAU a cependant utilisé cette technique en mai 2005 dans les mauvaises conditions de terrain rencontrées dans la Cuvette et avec un matériel peu performant à l'époque (Buguet *et al.*, Rapport de mission du 21 juin 2006, cf. liste des rapports page 6 du présent rapport). Elle a ensuite été à nouveau proposée par le Dr. BOUTEILLE, ce dernier la mettant en pratique lors de l'investigation de juin-juillet 2007. En juin-juillet 2008, le Pr. VINCENDEAU et le Dr. MPANDZOU ont pratiqué les analyses. Lors de la présente investigation, le Dr. MPANDZOU et le Dr. BOUTEILLE ont poursuivi l'analyse des lymphocytes B-CD19. Les coûts directs induits par cette mise en place ont été pris en charge par l'EA 3174 de l'Université de Limoges jusqu'en 2009. Il est cependant certain que les coûts indirects (inclusion, traitement et suivi des patients) ont été en grande partie à la charge du présent contrat TDR/OMS A50468, qui a également financé toute la campagne de 2009.

Dans le LCR sain, seuls des lymphocytes T sont présents, à l'exclusion de tout lymphocyte B. Or des études préliminaires de cytométrie en flux ont montré que le nombre de lymphocytes B, porteurs du récepteur membranaire spécifique CD19, augmente dans le LCR des patients atteints de THA et que ce nombre est corrélé avec le stade de la maladie. Il convient donc de savoir si le nombre de cellules B présentes dans le LCR permet bien de déterminer avec certitude le stade évolutif de la maladie.

La technique, qui consiste à marquer les cellules B-CD19 pour les identifier aisément au microscope et les compter, n'a jamais à notre connaissance été appliquée sur le terrain. Il s'agit d'ajouter des billes uniformes en polystyrène recouvertes d'une couche d'un anticorps spécifiques de l'antigène membranaire CD19 (Dynabeads®, Dynal Biotech, Oslo, Norvège) au LCR d'un patient. Les billes se fixent sur leur cible, l'ensemble formant des rosettes (Figure 31) qui sont comptées au microscope.

8.2.– La méthode d'identification des lymphocytes B par les anticorps anti-CD19

Les billes Dynabeads CD19 pan B (lot H62 100 2010-09 en juin-juillet 2008 et 2009) sont lavées dans du PBS avec addition de 0,1 % p/v BSA + EDTA (tube EDTA) comme tampon (buffer) 1. Les billes sont ensuite diluées de moitié dans le buffer 1 en deux étapes : i) 500 µL de billes + 500 µL de tampon 1 ; ii) 6,5 µL de billes lavées + 500 µL de tampon 1.

La procédure en ce qui concerne le LCR implique le mélange de 500 µL LCR avec 6,5 µL de billes lavées. L'incubation dure 20 minutes sous agitation douce sur un agitateur tridimensionnel W4455B (Fisher Bioblock Scientific, Illkirch, France). Le mélange est placé sur cellule KOVA® (Hycor Biomedical Inc., California, USA) pour respecter les recommandations du fabricant : 100 µL LCR normal ; 100 µL LCR avec billes. Une autre raison de l'utilisation de cellules KOVA® est leur caractère à usage unique plus sécurisant pour le personnel de laboratoire, surtout dans des régions à risque non négligeable d'infection par le VIH. Cependant, considérant la préférence exprimée de longue date par les techniciens microscopistes, une comparaison a été effectuée avec les lectures obtenues en utilisant une cellule de Nageotte sur l'échantillon initial de LCR obtenu lors du diagnostic. La lecture est faite au microscope optique (x400). Le comptage des lymphocytes B $CD19^+$ est grandement facilité par la formation de rosettes avec au moins 4 microbilles colorées Dynabeads®, comme on le voit sur la Figure 31, qui donne une vue schématique de la formation de rosettes ainsi qu'une photographie prise à Mpouya sur un échantillon de LCR prélevé chez un patient au stade 2. La recherche des trypanosomes et le comptage leucocytaire conventionnel peuvent être réalisés en même temps que le comptage des lymphocytes B.

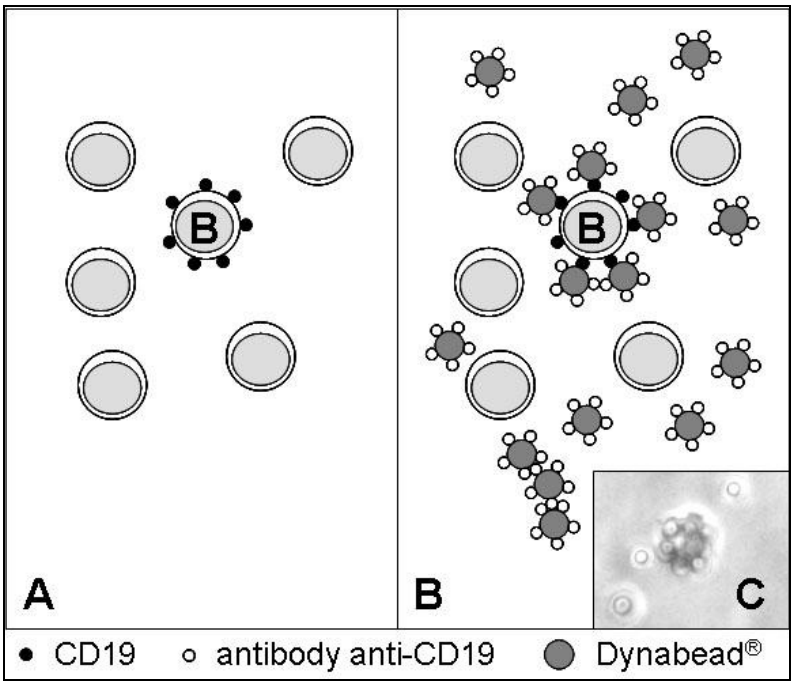


Figure 31 – ***Approche schématique de l'identification des lymphocytes B par la méthode des microbilles porteuses d'anticorps anti-CD19. A (panneau de gauche) : lymphocyte B exprimant l'antigène CD19 entouré de cellules monunucléées CD19 négatives dans le LCR. B (panneau de droite) : l'addition de microbilles porteuses d'anticorps anti-CD19 (Dynabeads® CD19 pan B) provoque la formation d'une rosette due à la fixation d'au moins 4 microbilles sur les sites antigéniques correspondants à la surface du lymphocyte B. La photographie (C) au coin inférieur droit du schéma a été prise lors de l'examen du LCR d'un patient au stade 2 examiné à Mpouya, en utilisant un appareil photo numérique Optio E40 Pentax dont l'objectif a été positionné sur la pièce oculaire du microscope. Elle montre un lymphocyte B aggloméré en rosette avec des microbilles Dynabeads® CD19 pan B et 3 microbilles libres dans le LCR examiné dans une cellule KOVA®.***

8.3.- Les patients

Soixante et onze patients atteints de THA parasitologiquement confirmée ont été recrutés dans le foyer du Couloir en juin 2007 (Groupe I, 23 patients), juin 2008 (Groupe II, 27 patients) et juin 2009 (Groupe III, 21 patients). Ils ont été inclus dans l'étude et ont donné leur accord pour suivre le protocole approuvé par le WHO Research Ethics Review Committee. La technique des Dynabeads® CD19 pan B a été appliquée chez tous les patients au cours de la phase de détermination du stade évolutif de la THA au Centre de traitement du PNLTHA de Mpouya. Ils ont été traités immédiatement après l'investigation de recherche. Les patients des Groupes I et II ont également été suivis après traitement.

Les patients du Groupe I ont été de nouveau examinés en décembre 2007 (suivi à 6 mois après traitement), en juin 2008 (suivi à 12 mois), en décembre 2008 (suivi à 18 mois) et en juillet 2009 (suivi à 24 mois). Les patients du Groupe II ont été examinés en décembre 2008 (suivi à 6 mois) et en juillet 2009 (suivi à 12 mois). Au total, 40 patients ont été suivis à 6 mois, 38 à 12 mois, 16 à 18 mois et 10 à 24 mois. En accord avec les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (WHO, 2007), les patients examinés au cours du suivi ont été classés selon la qualité de l'évolution biologique après traitement :

i) évolution favorable (« Favourable Evolution », FE) et patient complètement guéri (« Completely Cured », CC) : absence de trypanosome dans le LCR, comptage leucocytaire $\leq$ 5 cellules/µL ;
ii) évolution non favorable (« Unfavourable evolution », UE) : absence de trypanosome dans le LCR, comptage leucocytaire compris entre 6 et 19 cellules/µL, ou encore comptage cellulaire en augmentation ;
iii) rechute au stade 2 (« Relapse at stage 2 », R2) ; présence de trypanosomes dans le LCR et/ou comptage leucocytaire $\geq$ 20 cellules/µL.

8.4.- L'analyse statistique

Le comptage leucocytaire réalisé sur cellule de Nageotte a été comparé par régression simple avec les données obtenues en utilisant la cellule KOVA®. Les comparaisons entre stades évolutifs ont été réalisées avec des tests non paramétriques basés sur la valeur médiane en raison de la faiblesse de l'échantillon de patients au stade intermédiaire (13 patients) et au stade 2 (16 patients) par rapport aux 42 patients au stade 1. Le test de rang univarié de Kruskal Wallis (trois voies) a été suivi par le test à deux voies de Mann et Whitney utilisé comme test *post hoc*. L'évolution au cours du suivi post-thérapeutique a été analysée en comparant les examens de suivi par le test de *T* de Wilcoxon pour des paires de valeurs chez un même sujet, chaque patient ayant été considéré comme son propre contrôle. Le niveau minimal de signification statistique a été établi à $P \leq 0,05$.

9.- Investigation sur le suivi de patients au stade 2 au CHU de Brazzaville

Le protocole expérimental mis en place au CHU de Brazzaville pour suivre les patients au stade 2 hospitalisés à l'issue d'un dépistage passif (dans la grande majorité des cas) ou actif (plus rarement) a été mis en place à la suite de la signature d'une convention de travail entre le CHU et l'EA 4170 de l'Université Claude-Bernard Lyon I (Annexe 10). Les patients sont hospitalisés dans le Service de neurologie (Dr. Bébène BANDZOUZI) pour leur traitement. Le Tableau 8 montre la provenance géographique des patients, ainsi que les caractéristiques du traitement suivi par eux.

Tableau 8 – Caractéristiques des patients au stade 2 examinés de 2007 à 2009 au CHU de Brazzaville et de leur traitement. Entre parenthèses, sont indiqués le district et le département correspondants.

Anonymat	Sexe	Age	Village d'origine	Métier	Stade	Traitement	Dates du traitement
S78 OSSHE	F	23	Brick 1 (Ngabé, Pool)	Couturière	2	E	07/08-24/08/07
S79 NSIRO	M	35	Mindouli (Mindouli, Pool)	Commerçant	2	E	10/08-25/08/07
S80 NKOTH	M	22	Loudima Gare (Loudima, Bouenza)	Mécanicien	2	E	22/08-05/09/07
S81 OKOMA	F	37	Moudjolomba (Loukoléla, Cuvette)	Commerçante	2	E	28/08-16/09/07
S82 AKIDI	F	29	Mboka Léfini (Ngabé, Pool)	Ménagère	2	E	04/09-18/09/07
S83 MVOKE	M	29	Brick Sérieux (Ngabé, Pool)	Commerçant	2	E	04/09-18/09/07
S84 MAMBE	F	19	Kongo Makambo (Loukoléla, Cuvette)	Ménagère	2	M	21/09-06/10/07
S85 IKONI	F	22	Pokola (Ouesso, Sangha)	Sans	2	E	06/10-20/10/07
S86 NGODE	F	15	Ngombé (Ouesso, Sangha)	Elève	2	E	04/10-19/10/07
S87 AKONA	F	29	Bowando II (Mpouya, Plateaux)	Cultivatrice	2	E	23/02-25/02/08
S88 NGORO	M	17	Bokaba (Ngabé, Pool)	Elève	2	M	06/03-31/03/08
S89 MASHE	M	23	Mboka Léfini (Ngabé, Pool)	Elève	2	E	25/03-07/04/08
S90 ONDRO	M	23	Mboka Léfini (Ngabé, Pool)	Elève	2	E	13/03-26/03/08
S91 MPIRA	F	27	Mboka Léfini (Ngabé, Pool)	Elève	2	Alternatif	11/04-26/04/08
S92 ONDRA	F	54	Mboka Léfini (Ngabé, Pool)	Sans	2	E	12/04-28/04/08
S93 ONDDU	M	16	Brick Sérieux (Ngabé, Pool)	Elève	2	E	21/05-04/06/08
S94 ELEST	F	23	Mboka Léfini (Ngabé, Pool)	Policière	2	E	22/05-05/06/08
S130 MOUGA	M	29	Nkayi (Kayes, Bouenza)	Commerçant	2	E	11/08-24/08/08
S131 MOKED	M	31	Maboko (Mossaka, Cuvette)	Pécheur	2	E	14/08-27/08/08
S132 BOULU	M	34	Mboka Léfini (Ngabé, Pool)	Cultivatrice	2	E	14/08-27/08/08
S133 OKOCOR	F	25	Mboka Léfini (Ngabé, Pool)	Cultivatrice	2	E	22/08-03/09/08
S134 EFFDE	M	40	Mboka Léfini (Ngabé, Pool)	Chauffeur	2	E	24/08-06/09/08
S135 BALCO	F	51	Mpouya Centre (Mpouya, Plateaux)	Cultivatrice	2	E	01/09-14/09/08
S136 TALEM	F	22	Maloukou Tréchot (PK 45, Pool)	Cultivatrice	2	E	21/09-04/10/08
S137 EDZAD	M	47	Mounzoloumba (Loukoléla, Cuvette)	Cultivateur	2	E	25/09-10/10/08
S138 KIBCH	M	18	Brick Sérieux (Ngabé, Pool)	Elève	2	E	28/09-12/10/08
S139 MAYCA	M	31	Maloukou Malaise (Inié, Pool)	Cultivateur	2	E	17/10-30/10/08
S165 MALPR	F	35	Edouani (Ngabé, Pool)	Cultivatrice	2	E	19/02-04/03/09
S166 YOMRO	M	23	Loudima (Bouenza)	Cultivateur	2	E	04/03-20/03/09
S167 BINBO	M	35	Mboka sérieux (Pool)	Cultivateur	2	E	07/08-

F : sexe féminin ; M : sexe masculin ; E : éflornithine; M : mélarsoprol ; Alternatif : éflornithine puis mélarsoprol

Les enregistrements polysomnographiques ont été réalisés par Ghislain MPANDZOU avant traitement et à l'issue du traitement. Les patients sont ensuite conviés à un suivi post-thérapeutique tous les six mois après le traitement pendant deux ans. Au total, 30 patients traités à l'éflornithine ou au mélarsoprol ont été intégrés au protocole. Cependant, 24 autres patients n'ont pas été inclus, en raison de la dégradation des électrodes. Au total, en deux ans, environ 50 patients au stade 2 auraient donc été hospitalisés au CHU de Brazzaville.

Le problème majeur rencontré dans ce protocole est relatif à l'assiduité des patients lors des visites de suivi post-thérapeutique auxquelles ils sont convoqués tous les six mois. Ces patients viennent souvent de loin et ont des difficultés à financer leur déplacement et leur séjour à Brazzaville. Notons par ailleurs qu'aucun patient diagnostiqué aux alentours de Brazzaville (Bouenza, Inié) comme étant au stade 1 n'a été adressé au CHU par le PNLTHA. Le suivi des patients au stade 2 devrait permettre d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement entrepris. La persistance de SOREMs pourrait être interprétée comme l'expression de séquelles neurologiques.

10.– Cas particulier des patients hors protocole dépistés, traités et suivis à l'occasion du projet

Le Tableau 9 présente les patients hors protocole qui ont été dépistés à l'occasion du projet au cours des diverses investigations. Ces patients exclus du protocole ont néanmoins été pris en charge, c'est-à-dire qu'ils ont été traités et suivis dans le cadre du projet.

Parmi les accompagnants dépistés dans les villages des districts de Ngabé et de Mpouya en juin 2009, 6 patients ont été dépistés à Mpouya dont trois nourrissons. Chez ces enfants, il a été décidé que la ponction lombaire serait réalisée en milieu hospitalier spécialisé et non pas à Mpouya.

Tableau 9 – Caractéristiques des patients dépistés mais exclus du protocole

Nom	Village	Date du dépistage	Métier / situation	Sexe	Age ans	CATT sang	CATT sérum	PG	CTC / mAECT	LCR	Raison de l'exclusion
E1 KANLO	Mampé	28/10/05	Elève	M	9	+			T+	2 c T0	âge
E2 MADBE	Mampé	28/10/05	Cultivatrice	F	22	+			T+		Traitée en RDC
E3 NGAJD	Mpala Léfini	21/04/06	Enfant	F	1	+					âge
E4 BOUBE	Ngabé Centre	11/12/06	Elève	F	10	+	1/8		T+ CTC	1 c T0	âge
E5 NANBI	Ngabé Centre	11/12/06	Cultivatrice	F	42	+			T+ mAECT	420 c	Traitement décidé en urgence (stade 2 avec marasme)
E6 TOMRO	Mbé	11/12/06	Cultivateur	M	42	+	1/16		T+ CTC	78 c	Refus d'être inclus
E7 ODZAB	Mboka Léfini	13/12/06	Elève	M	11	+			T+ mAECT	Refus	âge
E8 ONGMI	Mboka Léfini	13/12/06	Cultivatrice	F	22	+			T+ mAECT	NF	Enceinte – 9 mois – perdue de vue
E9 ELEFI	Mboka Sérieux	14/12/06	Cultivateur	F	22	+	+		T+ mAECT	820 c T+	Evacuée sur Brazzaville : traitement
E10 MBOJU	Brick 1 et 2	14/12/06	Cultivateur	M	22	+				Refus	Refus
E11 BELGU	Mouala	15/12/06	Cultivateur	M	37	+	1/32			4 c refus	Refus
E12 OSSCH	Maïpili	08/06/07	Enfant	M	8	+					âge
E13 AKOME	Edouani	11/06/07	Enfant	F	2	+				2 c T0	âge
E14 ADOJE	Ngabé Centre	15/06/07	Enfant	M	8	+	1/32	T+		10 c T0	âge
E15 MVICY	Mpala Léfini	13/06/07	Enfant	M	3	+		T+		65 c T+	âge
E16 NFZBE	Mpala Léfini	13/06/07	Enfant	M	9	+		T+		36 c T+	âge
E17 MIZRI	Mibé	14/06/07	Enfant	M	9	+			T+ CTC	6 c T0	âge
E18 MAKMO	Mampé	15/06/07	Enfant	M	2	+	1/16		T+ mAECT	2 c T0	âge
E19 DIMVE	Mampé	15/06/07	Enfant	M	2	+	1/16		T0	?	âge
E20 KOLNG	Edouani	11/06/07 03/12/08 10/12/08 26/02/09	Enfant	F	1 21/2	+ +				2 c T0 5 c T0 23 c, 2 ros. 3c	âge

		28/06/09								1c	
E21 DOUME	Mampé	28/06/09 (Mpouya)	Nourrisson	F	1 mois	+	1/32		T0 (CTC)	NF	âge
E22 MOUPR	Brick 3	28/06/09 (Mpouya)	Nourrisson	M	4 mois	+	1/32		T+ (CTC)	NF	âge
E23 ANDAU	Edouani	28/06/09 (Mpouya)	Nourrisson	F	5 mois	+	1/32		T0 (CTC)	NF	âge

+ : réaction sérologique positive au Card Agglutination Trypanosomiasis Test ; CTC : centrifugation en tube capillaire ; MAECT : minicolonne échangeuse d'ions ; LCR : liquide céphalorachidien ; c : cellules/µL de LCR ; ros. : rosettes/µL de LCR.

11.- Les prélèvements sanguins et de LCR

Les prélèvements sanguins et de LCR ont été conditionnés au laboratoire installé à Mpouya (Figure 32). Ils ont été congelés immédiatement dans l'azote liquide jusqu'en juillet 2007 et dans un congélateur acheté spécialement depuis. Puis, ils ont été transportés sur la France ou sur Brazzaville. Depuis l'arrêt de l'approvisionnement en azote liquide par le Centre de recherche médicale de Franceville (Gabon) en raison de la panne de leur outil de fabrication, les prélèvements congelés à Mpouya ont été transportés dans une glacière isotherme remplie de packs de congélation. A l'arrivée à Brazzaville, ils ont été transférés dans un congélateur à -20 °C acquis en décembre 2007, en attendant de pouvoir les expédier sur la France. Il est impératif de trouver une voie plus facile et moins coûteuse (coût du précédent envoi : 3 200 euros) que celle qui a été utilisée avec les prélèvements de décembre 2007 (SDV Congo, Area Time, Air France Cargo).

Figure 32 – Le poste de conditionnement des échantillons de liquide biologique avec Bernard BOUTEILLE à gauche et Philippe VINCENDEAU à droite (photos Alain BUGUET).

12.- Nombre de patients inclus dans l'une ou l'autre des études de recherche

Le protocole d'étude du cycle veille-sommeil par polysomnographie sur le terrain a mobilisé 77 patients. Les patients suivis par polysomnographie au CHU de Brazzaville sont au nombre de 30. Les patients ayant été inclus que dans le protocole d'identification des lymphocytes B sont au nombre de 60. Les patients exclus du protocole de recherche mais traités et suivis dans le cadre du projet sont au nombre de 23.

Donc, au total, **190 patients** ont été suivis ou examinés à l'occasion du protocole de recherche de mai 2005 à juillet 2009.

IV - RESULTATS

1.- Généralités

Les résultats des recherches conduites au Congo depuis mai 2005 portent sur cinq domaines généraux :

i) L'étude des manifestations cliniques de la maladie a été conduite avec un protocole intangible permettant de fiabiliser les données obtenues lors de l'examen clinique.

ii) Le diagnostic de stade par les méthodes conventionnelles a été poursuivi, servant ainsi, sinon de « gold standard », du moins d'examen « historique » de comparaison.

iii) L'étude du cycle veille-sommeil par polysomnographie de 24 heures sur le terrain et au CHU de Brazzaville, à laquelle se rattache aussi l'analyse des orexines et de la prolactine dans le LCR, a eu pour but de vérifier si cet examen permet le diagnostic du stade évolutif de la THA (stade 1 lymphaticosanguin traité sans problème majeur par la pentamidine ; stade 2 neurologique traité par des médicaments hautement toxiques et/ou difficiles à administrer tels que le mélarsoprol et l'éflornithine) et s'il permet d'assurer le suivi post-thérapeutique sur 24 mois. Un crédit du Laboratoire Sanofi Aventis attribué à l'Omitry (Observatoire des maladies infectieuses et de la THA ou maladie du sommeil, organisation non gouvernementale de droit congolais) a par ailleurs permis la mise en place d'un plateau technique d'analyse polysomnographique au CHU de Brazzaville et la formation d'un jeune médecin congolais à ces techniques, elles-mêmes adaptables à d'autres pathologies, telles que l'épilepsie.

   Dans le cadre de l'étude du sommeil, la présence de SOREMs et d'une perturbation circadienne du cycle veille-sommeil ont fait émettre l'hypothèse de l'implication des orexines, qui seraient responsables des attaques narcoleptiques, et/ou de la prolactine.

iv) Depuis juin 2007, une technique de détection des lymphocytes B (cellules sécrétrices d'anticorps) dans le LCR a été mise au point sur le terrain. L'hypothèse de travail était que la mise en évidence de lymphocytes B dans le LCR de patients devrait indiquer l'existence d'un processus infectieux et/ou inflammatoire cérébral. En d'autres termes, la présence de cellules sécrétrices d'anticorps dans le LCR chez un patient atteint de THA serait hautement indicative du passage des trypanosomes dans le système nerveux central.

v) La mesure du monoxyde d'azote (NO) dans le sang et le LCR a été réalisée sur le terrain par une technique mise au point dans l'EA 4170 de Lyon, dans le but de vérifier les données obtenues précédemment chez l'homme. Des études fondamentales sur modèle animal se poursuivent en parallèle dans l'EA 4170. Elles ont révélé de nouvelles cibles moléculaires permettant d'envisager le développement de nouveaux médicaments, mieux ciblés sur les stades évolutifs de la THA et moins toxiques que ceux qui sont aujourd'hui utilisés.

vi) La détection d'auto-anticorps pouvant permettre une amélioration de la détermination du stade de la THA a été poursuivie, continuant ainsi les recherches conduites auparavant par les Universités de Limoges et de Bordeaux.

2.– Etat clinique des patients et son suivi

L'examen médical de tous les patients a été réalisé en majorité par le Docteur Ghislain MPANDZOU. Bien que les symptômes et signes cliniques ne soient pas considérés comme étant spécifiques de la maladie ni même du stade évolutif (Chappuis *et al*., 2005), les examens cliniques ont été réalisés soigneusement, en insistant sur les signes neurologiques (Radomski *et al*., 1995), selon un protocole strict (Annexe 5). Les perturbations de l'état général, tels que les céphalées, la fièvre, l'anorexie, l'asthénie, les rachialgies, le prurit et les atteintes cutanées, l'amaigrissement, les adénopathies cervicales et les œdèmes de la face ont été relevés. L'examen neuropsychiatrique s'est attaché à noter différents symptômes et signes, considérant que l'implication du système nerveux central pouvait être évoquée si le patient présentait au moins deux symptômes ou signes : troubles du sommeil (insomnie, somnolence diurne excessive), troubles de la sensibilité (douleurs superficielles diffuses, ou au contraire douleurs profondes, myalgies, douleurs osseuses), troubles moteurs et pyramidaux (troubles de la marche, tremblements fins et diffus, myoclonies, réflexe de Babinski, réflexe d'Hoffman), réflexes tendineux vifs, présence de réflexes archaïques (réflexe palmomentonnier, réflexe de succion), perte du contrôle proprioceptif (signe de Romberg) et troubles de la sphère psychiatrique (confusion, variations de l'humeur, agitation, agressivité, euphorie, regard absent, indifférence, mutisme).

Les Tableaux 10 à 15 présentent l'état clinique des patients classés par groupes, selon la date à laquelle les patients ont été dépistés.

2.1.- Etat clinique des patients de la Cuvette et du district de Mpouya dépistés en novembre 2005

La plupart des patients dépistés en 2005 ont été déclarés guéris en décembre 2007 ou en juin 2008. Ils n'ont donc pas été convoqués à Mpouya en juin 2009. Seuls deux patients qui ont rechuté, S11 NGUPA et S15 MBACL, traités à Gamboma du 5 au 18 décembre 2007, ont continué à être intégrés dans le processus de suivi. Le Tableau 10 donne l'état clinique et l'évolution du suivi thérapeutique de tous les patients.

Tableau 10 – Etat clinique des patients de Mpouya dépistés en mai 2005 (Cuvette) et novembre 2005 (groupe « Mpouya 1 »), avant traitement (05/05 et 11/05), immédiatement ou 3 à 12 mois (Cuvette) après traitement (06/06), six à onze mois après traitement (11/06), 12 à 17 mois après traitement (06-07/2007), 18 à 22 mois après traitement (11-12/07), 23 à 29 mois après traitement (06-07/08), 29 à 35 mois après le premier traitement (11-12/08) et lors du dernier examen (06-07/09).

N° anonymat et date	Sexe	Age	kg	cm	FC	TA	Etat général	Neurologie	Psychisme, sommeil	Evolution : amélioré A, aggravé NA
S1 ETABI	M	31	58	176	62	11/6	Fièvre, asthénie, céphalées	Hypertonie, impuissance	Désintérêt	Non Traité
S2 OKOFL 05/05	F	28	58	165	84	10/7	Asthénie, céphalées, adénopathies		Désintérêt	
06/06		29	58	165	84	10/7	**Grossesse** 6 mois, céphalées depuis un mois			A (suivi à 12 mois)
S3 OKEME 05/05	F	30	44	150	88	11/8	Asthénie, céphalées, prurit, adénopathies	Hypotonie, incontinence, frigidité	Désintérêt, obnubilation, somnolence diurne, ralentissement	
S4 EKACO 05/05	M	32	62	168	60	14/8	Fièvre, céphalées, somnolence diurne	Tremblements, somnolence diurne		
06/06		33	65	168	60	14/8				A (suivi à 3

										mois)
S5 DIACH 05/05	F	24	58	168	76	13/8	Asthénie, rachialgies			
06/06		25	58	168	76	13/8	Rachialgies			A (suivi à 12 mois)
S6 OSSJE 11/05	M	42	56	170	80	12/7	Impuissance (s'améliore)			
06/06		42	56	170	80	12/7	Impuissance en amélioration			A VIH+
11/06	Décédé d'une surinfection intercurrente liée à une blessure au pied (tôle ondulée)									
S7 SAMGE 11/05	F	38	73	162	80	13/8	Céphalées			
06/06		38	68	162	80	13/8				A
11/06		39	70	162	70	10/6	Gros fibrome (à opérer)			A
06-07/07		39	70	162	76	12/8	Gros fibrome (non opéré malgré l'attribution des sommes requises)		Rêves vivides	A
11-12/07		40	70	163	90	12/7	Gros fibrome (non opéré), céphalées, fièvre ±			A
06-07/08		41	71.5	162	72	12/6	Gros fibrome (non opéré)			guérie
S8 BOUCH 11/05	F	40	47	150	76	12/6	Céphalées, adénopathies			
06/06		41	52	150	90	11/6				A
11/06		41	52,5	148	70	11/7	Hépatomégalie, splénomégalie, aménorrhée	ROT vifs, réflexe péri-oral ±		A
06-07/07		42	51,5	148,5	74	11/7	Splénomégalie, aménorrhée, frigidité			A
11-12/07		42	51,5	148,5	88	12/8			Rêves vivides, paralysie au réveil	A
06-07/08		42	51	148	76	11/6	Céphalées ±	Douleurs osseuses ±		guérie
S9 OLAOL 11/05	F	13	35	148	86	11/7	Céphalées, adénopathies ++			
06/06		13	38	152	72	11/7	Adénopathies (petites)			A
11/06		14	47	152,5	70	11/7	Fièvre			A
06-07/07		14	41	151	80	11/7			Rêves vivides	A
11-12/07		15	44,5	153	80	12/7				A
06-07/08		16	54	154	80	11/5	Céphalées			guérie
S10 OKASO 11/05	M	16	40	157	76	12/8	Adénopathies ++			
06/06		17	44	161	72	11/7		Hyperpathie	Agitation, familiarité excessive, fabulation	NA
11/06		17	48	163,5	70	10/6		Romberg ±		A
06-07/07		18	52	163,5	68	10/6		Réflexe palmomentonnier gauche	Agitation ±, familiarité excessive ±, insomnie nocturne, hallucination hypnagogiques	NA
11-12/07		18	51	165	82	11/7			Agressivité, désintérêt±, indifférence ±	A

06-07/08	Ne s'est pas présenté									
11-12/08		19	54	165	80	11/6		Réflexe palmo- ou policomentonnier bilatéral ±	Indifférence ±	Guéri pour la THA
S11 NGUPA 11/05	M	38	65	172	64	12/7	Céphalées		Agitation, toxicomanie (fume du chanvre)	
06/06		38	65	172	64	10/6	Toxicomanie (chanvre)		Agitation, familiarité excessive	A
11/06		39	56	172	80	10/6		ROT vifs	Agitation, Fabulation, insomnie nocturne	A
06-07/07		40	63	172	60	12/8	Chanvre, céphalée	Réflexe palmomentonnier bilatéral	Désintérêt, familiarité excessive, insomnie nocturne, rêves vivides, hallucinations hypnagogiques	NA
11-12/07		40	60	172	64	11/7	Chanvre, état général altéré, prurit, œdème facial ±		Désintérêt, indifférence, ralentissement idéomoteur	NA rechute
06-07/08		41	54	172	76	15/9	Amaigrissement, céphalées ±		Psychose cannabique : agitation, agressivité, désintérêt, hallucinations, impudeur, fabulation, boulimie ±	Patient traité de nouveau en décembre 2007 NA
11-12/08		41	54	172	76	12/7	Asthénie ±, fume toujours du cannabis, rachialgies ±	Réflexe palmomentonnier bilatéral ±	Agitation, agressivité, désintérêt, fabulation, insomnie nocturne ±	Légère amélioration
06-07/09		42	55	172	88	12/7	Fume toujours du chanvre	Réflexes archaïques	Agitation, désintérêt, indifférence, impudeur, fabulation	Légère amélioration, à suivre encore
S12 MAKAG 11/05	F	40	42	145	96	11/7				
06/06		40	46	145	72	10/7				A
11/06		41	43	145	75	12/8				A
06-07/07		41	48,5	145	74	12/8	Grossesse 6 mois		Rêves vivides, paralysie au réveil, hallucinations hypnagogiques	A
11-12/07		42	45	145	80	11/7				guérie
S13 PEMCH 11/05	F	33	76	156,5	100	12/8	Aménorrhée			
06/06		33	70	156,5	100	12/8	Aménorrhée			A
11/06		34	87	156,5	65	12/8	Céphalées			A
06-07/07		34	90	156,5	80	12/7	Rachialgies, douleurs osseuses (genoux, chevilles)		Insomnie nocturne	VIH± NA
11-12/07		35	92	156,5	80	12/7	Douleurs articulaires			guérie
S14 DOUHU 11/05	M	12	29	132	92	12/6	Adénopathies			
06/06		12	34	137	92	12/6	Adénopathies		Ralentissement idéomoteur	A
11/06		13	33,5	138,5	65	9/6	Adénopathies			A
06-07/07		13	36	138	76	12/6	Petites adénopathies, céphalées		Rêves vivides, paralysie au réveil	A

11-12/07		14	37	138	92	12/7				A
06-07/08		14	39	143	64	11/7				guéri
S15 MBACL 11/05	F	22	45	156	96	10/6				
06/06		22	53	156	90	10/7				A
11/06		23	46,5	156	65	10/6				A
06-07/07		23	49	156,5	72	11/7		Réflexe palmomentonnier à droite	Rêves vivides	NA
11-12/07		24	52	156	80	12/7	Etat général altéré±, œdème facial ±	Réflexe palmomentonnier à droite ±		NA
06-07/08		27	47	156.5	80	12/6	Blessure de la lèvre, amaigrissement			Rechute, retraitée en décembre 2007
11-12/08		24	48	156	72	11/7	Anorexie ±, asthénie ±, rachialgies ±		Aménorrhée	A, à suivre encore
06-07/09		28	52	158	88	11/6	Asthénie ±, nourrice de 2 mois		Désintérêt ±	A, à suivre une fois
S16 MBOAR 11/05	M	55	54	167	72	11/7	Céphalées, prurit			
06/06		55	54	167	72	14/8				A
11/06		56	54,5	168	75	12/7				A
06-07/07		56	53,5	166	80	14/8	Troubles du rythme cardiaque, rachialgies, impuissance ±	Réflexe cutané plantaire indifférent	Rêves vivides	NA
11-12/07		57	54	167	70	10/6				guéri
S17 NGAMA 11/05	F	61	50	152,5	78	12/7	Céphalées, prurit, adénopathies, rachialgies			
06/06		61	51	152,5						A
11/06		62	53,5	152,5	70	18/7	Céphalées, ménopause			NA (HTA)
06-07/07		62	56	152	70	14/8	Céphalées, ménopause	Réflexe cutané plantaire indifférent, réflexe palmomentonnier bilatéral	Rêves vivides	NA
11-12/07		63	57	152	84	10/7	Ménopause			guérie
S18 MOLGO 11/05	M	40	55	162,5	72	12/8	Anorexie, adénopathies	ROT vifs		
06/06		40	50	162,5	80	11/8	Anorexie			A
11/06		41	54,5	162,5	60	13/8				A
06-07/07		41	52	163	64	13/7	Rachialgies, impuissance	ROT vifs aux quatre membres		NA
11-12/07		42	52	163	88	11/7	Rachialgies			guéri
S19 ONDMA 11/05	F	15	40	152,5	80	12/7	Céphalées, anorexie, fièvre, adénopathies		Insomnie nocturne	

06/06		16	50	152,5	80	12/7				A
11/06		16	49,5	152,5	65	11/7				A
06-07/07		17	49	154	80	11/6	Grossesse de 3 à 4 mois		Rêves vivides	A
11-12/07		17	48,5	154	88	14/7	Céphalées ±, grossesse de 3 mois			guérie
S20 TAMNA 11/05	F	25	42	154	72	11/7	Céphalées, prurit, adénopathies, rachialgies			
06/06		26	38	154	80	11/7	Grossesse 5 mois			A
11/06		26	49	154	70	13/8				A
06-07/07		27	47	155	80	10/6	Céphalées, rachialgies, aménorrhée (nourrice)		Insomnie nocturne, rêves vivides	NA
11-12/07	Ne s'est pas présentée (vit maintenant à Kinshasa)									
06-07/08	Ne s'est pas présentée (vit maintenant à Kinshasa)									
S21 OTAAN 11/05	M	60	65	174	80	12/8	Céphalées, adénopathies			
06/06		61	66	174	80	12/8				A
11/06		61	63,5	174	60	11/7				A
06-07/07		62					Opéré d'une hernie inguinale (attribution d'une allocation de la somme nécessaire)			
11-12/07		62	65	174	76	12/7				guéri
S22 IKEPR 11/05	M	20	70	183	76	13/7	Adénopathies			
06/06		21	66	183	80	12/8	Adénopathies			A
11/06		21	65	183	60	12/8				A
06-07/07		22	67	183	68	12/8			Hypersomnie diurne ±	A
11-12/07	Ne s'est pas présenté (accident du travail grave)									
06-07/08		24	64	183	72	12/6				guéri
S23 PEACH 11/05	F	36	55	158	70	14/8	Céphalées +++, asthénie, prurit, dysménorrhée	Myalgies		
06/06		36	48	158	70	10/8	Aménorrhée		Ralentissement idéomoteur	NA VIH+
11/06		37	58,8	158	70	10/7	Dysménorrhée	ROT vifs		A VIH +
06-07/07		37	58	158,5	88	14/8	Adénopathies œdème faciale et palpébrale, aménorrhée, frigidité, souffle cardiaque	ROT vifs, signe de Babinski, réflexes palmomentonniers bilatéraux	Insomnies nocturnes, hallucinations hypnagogiques	NA
11-12/07		38	60	159	80	13/8	Fièvre ±, œdème facial ±, petites adénopathies, aménorrhée 5 mois	Réflexe cheïro-oral	Frigidité ±	NA, rechute, refuse de se traiter
06-07/08	Ne s'est pas présentée, a refusé de se traiter à nouveau									
11-12/08	Ne s'est pas présentée à la convocation (fuit l'équipe de passage au village)									
S24 BASLE 11/05	F	19	47	156	76	12/7	Aménorrhée			
06/06		19	47	156	76	12/7				A
11/06		20	47,5	156	80	11/8	Céphalées, anorexie, fièvre, asthénie,			NA

							dysménorrhée			
06-07/07		20	52	156	80	11/7	Céphalées		Rêves vivides, hallucinations hypnagogiques	A
11-12/07		21	54	156	64	12/8	Céphalées			A
06-07/08		25	53	156	76	12/6	Grossesse de 7 mois			guérie
S25 EBISE 11/05	M	39	50	163	68	13/8	Prurit	Trouble de la marche, signe de Romberg, tremblements, ROT vifs	Insomnie nocturne, agressivité, impuissance	
06/06		39	50	163	68	12/8		Tremblements	Ralentissement idéomoteur	A
11/06		40	60	163	65	11/7	Rachialgies, souffle cardiaque	Réflexe chéïro-oral		A
06-07/07		40	59,4	163	80	12/8	Fume le chanvre ±	Réflexe palmomentonnier bilatéral	Rêves vivides	NA
11-12/07		41	59,5	163	84	12/8	Fièvre ±, fume le chanvre ±		Rêves vivides	guéri
S26 IKELI 11/05	M	19	63	169	70	14/8	Perte d'appétit, adénopathies	ROT vifs		
06/06		20	58	169	70	11/7				A
11/06		20	58	169	65	13/8	Fièvre			A
06-07/07		21	51	169	96	13/7	Toxicomanie		Rêves vivides, ralentissement idéomoteur	NA
11-12/07		21	59	169	84	11/6	Chanvre +, benzodiazépine		Indifférence, désintérêt	NA
06-07/08		23	59	169	76	11/6			Désintérêt ±	guéri
S27 NGAJI 11/05	F	18	45	163	80	12/8	Céphalées, aménorrhée suite de couches			
06/06		18	53	164	60	10/7	Aménorrhée (allaitement)		Ralentissement idéomoteur	A
11/06		20	52	164	70	9/6	Splénomégalie			A
06-07/07		20	52,5	164	74	10/6	Céphalées		Hypersomnie diurne ±	A
11-12/07		21	53	164	72	12/8	Céphalées			A
06-07/08		23	65	164	80	11/7	Grossesse 7 mois			guérie
S28 ALIBA 11/05	M	64	65	164	78	11/8	Toxicomanie (fume du chanvre)			
06/06		64	53	164	78	11/8	Toxicomanie (chanvre)			A
11/06		65	51,5	164	70	11/8	Souffle cardiaque, diarrhée (traitée par métronidazole)		Insomnie nocturne, agitation, agressivité	A
06-07/07		65	49	165	60	13/6	Chanvre ++, souffle systolique	Réflexe cutané plantaire indifférent, réflexe palmomentonnier bilatéral	Agitation, agressivité, désintérêt, rêves vivides	NA
11-12/07		66	48	165	80	12/6	Chanvre ++, souffle systolique		Désintérêt, rêves vivides	NA
06-07/08		63	49	165	76	14/7	Chanvre ++, souffle systolique		Désintérêt, indifférence	guéri
S29 OBABE 11/05	M	59	70	173	80	12/8	Céphalées			
06/06		59	70	173	80	12/8	Céphalées			A
11/06		60	65	173	70	12/7				A
06-07/07		60	70	173	70	12/8		Réflexe cutané plantaire indifférent		A
11-12/07		61	66,5	173	80	14/7				guéri

S30 ONDAU 11/05	M	25	60	170	70	12/8	Rachialgies			
06/06		25	63	170	70	12/8	Rachialgies			A
11/06		26	64,5	170	75	13/8	Rachialgies			A
06-07/07		26	62,5	170	60	10/7			Désintérêt, insomnie nocturne, rêves vivides, hallucinations hypnagogiques	NA
11-12/07		27	61	170	84	13/8			Rêves vivides	A±
06-07/08		27	64	170	76	12/8			Désintérêt	guéri
S31 BOKDE 11/06	F	29	53,8	148,5	80	12/7	Fièvre, asthénie, rachialgies, céphalées, aménorrhée (lactation)	Douleurs osseuses, myalgies	Agressivité, ralentissement idéomoteur, trouble récent du comportement d'après le mari	
06-07/07		29	56,5	152	74	10/6	Aménorrhée (lactation), frigidité		Rêves vivides, hallucinations hypnagogiques	NA
11-12/07		30	57	152	84	12/7	Frigidité		Rêves vivides	A
06-07/08		29	54.5	151.5	66	10/6	Céphalées, frigidité		Rêves vivides	
11-12/08		31	54	152	80	11/7				guérie

Les symptômes notés indiquent les anomalies rencontrées lors de l'examen ; kg : poids en kg (bonne balance) ; cm : taille en cm (bonne toise) ; FC : fréquence cardiaque (pouls) ; TA : tension artérielle 12/7 (systolique 12 cm Hg, diastolique 7 cm Hg) ; ROT : réflexes ostéotendineux ; VIH :positivité sérologique au test rapide de détection du virus de l'immunodéficience humaine ; hallucinations hypnagogiques : hallucinations survenant au début du sommeil ; A : état du patient amélioré ; AG : état du patient aggravé ; NA : état du patient non appréciable. La fin du suivi post-thérapeutique pour guérison déclarée est indiquée par « guéri » ou « guérie »dans la colonne « Evolution ».

2.2.- Etat clinique des patients du district de Ngabé dépistés en décembre 2006

Le Tableau 11 donne l'état clinique au cours du suivi des patients dépistés en décembre 2006. Ces patients sont restés très coopératifs.

La patiente S39 AYAVI est décédée au cours du mois d'août au village, après une aggravation brutale qui n'aurait duré qu'environ une semaine. La patiente S44 NKIHU s'est présentée. Trois autres patients se sont présentés parce qu'ils avaient été absents à un des contrôles (S35 EVEFE, S33 IBAMA) ou parce qu'ils avaient sauté une ou plusieurs ponctions lombaires lors du suivi en raison d'une grossesse (S32 ITOMA, S33 IBAMA). Après traitement à l'éflornithine en juillet 2008, le patient S41 CALMO a une amélioration de son état clinique, qui est confirmée par les résultats des examens biologiques (Tableau 21, page 110).

Tableau 11 - Etat clinique des patients du district de Ngabé dépistés en décembre 2006 (groupe « Ngabé 1 »), avant traitement en janvier 2007 (01/07, six mois après traitement (07/07), dix mois après traitement (11-12/07), 17 mois après traitement (06-07/08), 23 mois après traitement (11-12/08) et lors du dernier examen (06-07/09)

N° anonymat et date	Sexe	Age ans	kg	cm	FC	TA	Etat général	Neurologie	Psychisme, sommeil	Evolution : amélioré A, aggravé NA
S32 ITOMA 01/07	F	19	56	154,5	76	11/7	Aménorrhée (nourrice), rachialgies	Tremblement		
07/07		19	64	154,5	76	11/7	Léger retard mental, prurit, céphalées, rachialgies	Réflexe cheïro-oral	Désintérêt, insomnie nocturne	NA
11-12/07		19	64	154,5	80	12/8	Céphalées, grossesse d'environ 4 mois			A

06-07/08		30	60	156	76	11/6	Grossesse de 3 mois environ			A
11-12/08		30	66	157	84	10/5	Grossesse à terme	Réflexe cheïro-oral		A
06-07/09		21	64	157	80	11/7	Nourrice de 9 mois		Désintérêt ±, indifférence ±	guérie
S33 IBAMA 01/07	F	13	41	157,5	84	12/6	Trypanome, prurit, adénopathies, céphalées, rachialgies, impubère	Myalgies		
07/07		13	44	158	96	12/7	Petites adénopathies, céphalées, impubère	ROT vifs, signe d'Hoffmann		A
11-12/07		13	47	160	88	11/7	Impubère			A
06-07/08		15	52	161	76	13/6	Grossesse de 4 mois			A
11-12/08	Ne s'est pas présentée, vient à peine d'accoucher									
06-07/09		16	50.5	163	84	11/6	Nourrice de 6 mois		Rêves vivides	guérie
S34 MONCL 01/07	F	36	43	152	80	12/8	Etat général altéré, trypanides, céphalées	Aménorrhée		
07/07		36	48	152	88	10/7	Céphalées, grossesse de 7 mois, rachialgies			A
11-12/07		36	45	152	92	10/6	Nourrice			A
06-07/08		34	45	152	80	11/7			Frigidité	A
11-12/08		34	42	152	88	11/6		Signe d'Hoffman bilatéral ±		A
06-07/09		35	44	152	72	11/7	Fièvre ±, asthénie ±	Réflexe cheïro-oral ±		guérie
S35 EVEFE 01/07	M	36	55	175	80	12/8	Asthénie, impuissance	Myalgies	Insomnie, agressivité	
07/07		37	57	175	74	12/8	Céphalées, rachialgies	Réflexe cutané plantaire indifférent	Rêves vivides	NA
11-12/07		37	58	175	70	11/7			Familiarité excessive ±	A
06-07/08	Ne s'est pas présenté									
11-12/08		38	57	175	84	11/7				A
06-07/09		39	58.5	175	88	12/7			Familiarité excessive ±, rêves vivides	guéri
S36 AKOPA 01/07	M	64	62	166	64	13/7	Prurit, adénopathies, splénomégalie	Myoclonies, réflexe cheïro-oral		
07/07		64	63,5	166	60	14/7		Réflexes péri-oral et cheïro-oral	Rêves vivides, hallucinations hypnagogiques	NA
11-12/07		64	64	166	76	12/7	Fièvre ±			A
06-07/08		66	62	166	68	11/5				A
11-12/08		64	60	166	76	14/8	Rachialgies, souffle cardiaque ±	Réflexes péri-oral et cheïro-oral	Rêves vivides, impuissance ±	guéri
S37 ONDYV 01/07	F	42	54,5	168	80	11/7	Asthénie, aménorrhée, rachialgies			
07/07		42	57	168	84	12/7	Rachialgies, aménorrhée, crampes	Céphalées,	Rêves vivides	
11-12/07		42	57	168	80	10/6				A
06-07/08		43	62	168	78	11/5	Aménorrhée			A

11-12/08		43	59	168	88	13/7	Aménorrhée (ménopause ?)		Rêves vivides	guérie
S38 NDOFE 01/07	F	33	42,5	149	84	10/6	Etat général altéré, céphalées, prurit, adénopathies, aménorrhée (nourrice), rachialgies	Myoclonies		
07/07		33	42,5	149	70	13/7	Rachialgies		Rêves vivides	A
11-12/07		33	41	149	80	12/8	Prurit ±			A
06-07/08		43	44	149	72	12/7				A
11-12/08		46	43,5	149	76	13/6	Aménorrhée (ménopause ?)			guérie
S39 AYAVI 01/07	F	33	43	153	76	13/9	Prurit, adénopathies, aménorrhée	Tremblement, ROT vifs	Insomnie	
07/07		33	47,5	153	76	12/7	Grossesse de 4 mois, petites adénopathies, rachialgies	ROT vifs, réflexe cutané plantaire indifférent	Rêves vivides	NA VIH+
11-12/07		33	52	150,5	84	12/8	Grossesse d'environ 6 mois		Rêves vivides	A
06-07/08		32	45	149.5	66	11/6	Fièvre intermittente ±			A
11-12/08	Décédée en septembre 2008 après une aggravation brutale d'après son entourage									
S40 ISSCO 01/07	F	62	62	155	68	14/8	Prurit, adénopathies, splénomégalie		Frigidité	
07/07		62	52,5	155	64	16/9	Petites adénopathies, rachialgies, ménopause	Réflexe cheïro-oral	Rêves vivides	NA
11-12/07		62	52	155	72	13/8	Rachialgies ±, céphalées±		Indifférence ±, désintérêt ±	NA
06-07/08		61	53	155	80	14/8	Ménopause			A
11-12/08		61	50	155	72	18/10	Ménopause, fièvre intermittente, rachialgies, céphalées ++, extrasystoles	Signe d'Hoffman, réflexe cheïro-oral		guérie
S41 CALMO 01/07	M	49	70	164,5	70	13/8	Céphalées, impuissance			
07/07		4	70	164,5	80	11/6	Rachialgies, impuissance ±		Rêves vivides	NA
11-12/07		49	70	167	88	12/7		Tremblements±, ROTs vifs ±, reflexe cutané plantaire indifférent	Hypersomnie diurne ±, rêves vivides	NA
06-07/08		50	70.5	165	80	11/7	Céphalées, rachialgies	Réflexes péri-oral et cheïro-oral présents	Désintérêt ±, insomnie nocturne ±, hypersomnie diurne, impuissance ++	NA
11-12/08		50	68.5	165	84	11/7	Asthénie ±, rachialgies	Réflexe cheïro-oral	Indifférence, rêves vivides, impuissance ±	A
06-07/09		51	69.7	168	84	12/7	Céphalées ±, rachialgies ±, douleurs musculaires ±	Réflexe cheïro-oral ±	Indifférence ±	A suivre
S42 EGNEL 01/07	F	33	42,5	159	80	12/6	Altéré, céphalées, fièvre, asthénie, prurit		Frigidité, insomnie	
07/07		33	42,5	159	80	11/6	Rachialgies	ROT vifs		A
11-12/07		34	42,5	159	72	10/6				A
06-07/08		35	54	159	72	11/6	Grossesse			A
11-12/08		35	62	159	80	11/6	Céphalées, grossesse de 8 mois		Rêves vivides	guérie

S43 ELEGE 01/07	M	51	74,6	178	80	12/8	Impuissance			
07/07		52	78	178	84	12/8	Impuissance ±	Réflexe cheïro-oral	Rêves vivides	NA
11-12/07		52	73	178	84	11/7			Rêves vivides, impuissance ±	A
06-07/08		52	79	178	84	11/7	Rachialgies, douleurs osseuses			A
11-12/08		52	79	178	80	12/8	Rachialgies ±	Réflexe cheïro-oral		guéri
S44 NKIHU 01/07	F	32	53	161	76	11/7	Etat général altéré, céphalées, asthénie, prurit, adénopathies, rachialgies, aménorrhée		Insomnie, agressivité, frigidité	
07/07		32	54,5	161	80	11/8	Céphalées, fièvre ±, rachialgies, frigidité		Rêves vivides, paralysie au réveil, insomnie nocturne	NA
11-12/07		33	56	161	88	10/7			Rêves vivides	A
06-07/08	Ne s'est pas présentée en raison du refus du mari									
11-12/08	Ne s'est pas présentée en raison du refus du mari									
06-07/09		34	58	161	76	10.5 /6	Céphalées, fièvre ±, asthénie ±, prurit ±,		Rêves vivides, paralysie au réveil	guérie

Les symptômes notés indiquent les anomalies rencontrées lors de l'examen ; kg : poids en kg (bonne balance) ; cm : taille en cm (bonne toise) ; FC : fréquence cardiaque (pouls) ; TA : tension artérielle 12/7 (systolique 12 cm Hg, diastolique 7 cm Hg) ; ROT : réflexes ostéotendineux ; VIH :positivité sérologique au test rapide de détection du virus de l'immunodéficience humaine ; hallucinations hypnagogiques : hallucinations survenant au début du sommeil ; A : état du patient amélioré ; AG : état du patient aggravé ; NA : état du patient non appréciable. La fin du suivi post-thérapeutique pour guérison déclarée est indiquée par « guéri » ou « guérie »dans la colonne « Evolution ».

2.3.- Etat clinique des patients des districts de Mpouya, Ngabé et Gamboma dépistés en juin et juillet 2007

Le Tableau 12 présente l'état clinique des patients dépistés en juin et juillet 2007 avant traitement et lors du suivi thérapeutique. Ce groupe de patients est toujours peu coopératif. Néanmoins, deux femmes habitant en République démocratique du Congo (S55 TADMA, S57 MBAMAR), ainsi que S60 OBABL, qui est bûcheron dans la région d'Impfondo, ont fait le déplacement et participé à l'investigation.

Tableau 12 - Etat clinique des patients des districts de Mpouya, Ngabé et Gamboma dépistés en juin 2007 (groupes « Mpouya 2 » et « Ngabé 2 »), avant traitement en juillet 2007 (07/07), après 5 mois (11-12/07), 12 mois de suivi post-thérapeutique (06-07/08), 18 mois après traitement (11-12/08) et 24 mois après traitement (06-07/09)

N° anonymat et date	Sexe	Age ans	kg	cm	FC	TA	Etat général	Neurologie	Psychisme, sommeil	Evolution : amélioré A, aggravé NA
S45 NGANA 07/07	F	21	51	163	80	12/6	Prurit, adénopathies, céphalées, allaitement			Début depuis 2 mois
11-12/07		22	54	164	80	12/7	Adénopathies, rachialgies, céphalées		Rêves vivides	NA
06-07/08		22	56	164	76	12/6	Céphalées, prurit ±			A
11-12/08		23	55.5	164	88	11/6	Prurit ±			A
06-07/09	Ne s'est pas présentée									
S46 DOUCH 07/07	F	19	49	151	104	10/6	Adénopathies, splénomégalie	Tremblements fins des mains, réflexes cheïro-oral	Rêves vivides, hallucinations hypnagogiques	
11-12/07		19	47	152	80	11/8	Grossesse d'environ 3 mois		Paralysie au réveil	A

06-07/08	Ne s'est pas présentée, enfant hospitalisé à Brazzaville									
11-12/08		20	47	152	80	12/6	Céphalées ±, nourrice de 5 mois		Rêves vivides	A
06-07/09		20	46.5	153	80	11/7	Céphalées ±, rachialgies ±		Rêves vivides	guérie
S47 OBAHOB 07/07	F	15	37	152	100	10/6	Amaigrissement ±, fièvre ±, œdème facial, adénopathies, splénomégalie, céphalées ±, impubère	ROT vifs ±	Insomnie nocturne ±, rêves vivides	
11-12/07		15	40	152	84	11/8	Impubère			A
06-07/08		16	49	156	80	11/7	Céphalées		Rêves vivides	A
11-12/08		16	47	156	72	11/7				A
06-07/09		17	51	162	84	13/6			Rêves vivides	guérie
S48 MOUEM 07/07	F	35	70	164	100	13/9	Fièvre ±, prurit, œdème facial, adénopathies, céphalées, rachialgies	ROT vifs, signe de Babinski, signe d'Hoffman, réflexes péri-oral et cheïro-oral	Désintérêt, insomnie nocturne, hypersomnie diurne ±, rêves vivides	
11-12/07		36	70	164	76	13/7				A
06-07/08		36	72	164	72	12/7	Aménorrhée ±			A
11-12/08		37	70	164	72	10/6	Céphalées ±		Rêves vivides	A
06-07/09		37	70	164	76	12/8				guérie
S48 MOSKI 07/07	M	27	47,5	152	96	11/6	Souffle systolique	Tremblements fins des mains, ROT vifs, signe de Babinski, myoclonus	Rêves vivides	
11-12/07		27	45	152	72	11/6	Anorexie			A
06-07/08		28	48	154	84	12/6				A
11-12/08	Ne s'est pas présenté									
06-07/09		28	45	154	80	11/6	Céphalées ±, Rachialgies ±, douleurs musculaires ±			guéri
S50 OBEGL 07/07	M	20	57	155,5	76	11/6	Céphalées, fièvre, asthénie ±, prurit, œdème facial±, rachialgies, souffle systolique, impuissance ±	ROT vifs±, signe de Babinski, réflexes péri-oral et cheïro-oral, crampes aux doigts	Insomnie nocturne, rêves vivides, paralysie au réveil	
11-12/07		20	54	156	84	11/7	Céphalées ±			A
06-07/08	Ne s'est pas présenté									
11-12/08		21	57	158	80	12/6	Rachialgies, souffle mitral			A
06-07/09		22	55	158	80	11/6	Fume du chanvre régulièrement			guéri
S51 AMBBE 07/07	M	21	82	173	80	11/6	Fièvre±, prurit, adénopathies, céphalées, rachialgies, toxicomanie,	Myoclonies, ROT vifs±, réflexes péri-oral et cheïro-oral, crampes aux doigts et orteils	Agitation ±, agressivité ±, désintérêt ±, insomnie nocturne, hypersomnie diurne, rêves vivides, paralysie au réveil	
11-12/07	Ne s'est pas présenté, malgré son intention avouée de le faire (voyage prépayé par le projet)									
06-07/08	Ne s'est pas présenté									
11-12/08	Ne s'est pas présenté									
06-07/09	Ne s'est pas présenté									
S52 OBAHON	M	44	66	167	80	12/7	Prurit, adénopathies, céphalées,	Tremblements fins des mains,	Désintérêt, indifférence, rêves vivides,	

07/07							rachialgies	réflexes cheïro-oral	hallucinations hypnagogiques, alcoolisme	
11-12/07		44	67	167	80	13/8	Céphalées±, rachialgies		Alcoolisme	A VIH ±
06-07/08		44	67	167	76	13/8			Alcoolisme	A, VIH -
11-12/08		45	64	167	76	12/6	Céphalées ±, rachialgies ±,	Sciatique L5-S1 avec réflexes rotuliens diminués, tremblements fins des extrémités (alcool), signe d'Hoffman bilatéral, réflexe cheïro-oral	Rêves vivides, alcoolisme	A
06-07/09		45	65	167	72	13/7	Céphalées, rachialgies ±,		Familiarité excessive ± ; alcoolisme	guéri
S53 ASSBR 07/07	F	37	51,5	152	72	10/6	Amaigrissement ±, fièvre ±, prurit±, adénopathies, splénomégalie, céphalées, rachialgies	Discret réflexe cheïro-oral	Agressivité ±, familiarité excessive ±, insomnie nocturne, rêves vivides, alcoolisme	
11-12/07		38	56	152	80	11/6	Céphalées, rachialgies		Alcoolisme	A VIH ±
06-07/08		38	56	152	72	12/7	Céphalées, rachialgies		Insomnie nocturne ±, rêves vivides, alcoolisme	A, VIH -
11-12/08		39	55.5	152	80	11/6	Céphalées, rachialgies ±		Rêves vivides, alcoolisme	A
06-07/09		39	55.5	152	80	12/7	Fièvre ±, asthénie ±, céphalées ±, douleurs osseuses ±		Familiarité excessive ±, rêves vivides, alcoolisme	guérie
S54 MBANI 07/07	F	22	53	159	68	12/6	Prurit, céphalées, rachialgies, nourrice de 2 mois	ROT vifs	Agitation±, familiarité excessive±, rêves vivides, paralysie au réveil	Début depuis 12 mois
11-12/07		22	54	160	70	11/7	Nourrice		Rêves vivides	A
06-07/08		23	53	160	76	11/6			Rêves vivides	A
11-12/08		23	51	160	84	10/6	Rachialgies		Rêves vivides	A
06-07/09		24	50.5	160	74	10/6		Signe d'Hoffman	Agitation ±, rêves vivides	guérie
S55 TADMA 07/07	F	49	49	159	108	16/8	Amaigrissement ±, trypanides, prurit, adénopathies, céphalées, rachialgies, ménopause, souffle systolique	Myoclonies	Agressivité, désintérêt ±, indifférence ±, insomnie nocturne±, hypersomnie diurne±, rêves vivides, paralysie au réveil, hallucinations hypnagogiques	Début depuis plus de 12 mois
11-12/07	Ne s'est pas présentée (habite en République démocratique du Congo, à Kinshasa)									
06-07/08		50	52	159	66	16/9	Ménopause, souffle systolique			A
11-12/08		51	52	159	88	18/8	Rachialgies,	ROT vifs à gauche, signe de Babinski	Aménorrhée	A
06-07/09		51	50.5	159	64	15/8	Ménopause	Réflexes archaïques		guérie
S56 OKOYV 07/07	F	35	51	159	76	12/8	Amaigrissement±, adénopathies, céphalées	Réflexe cheïro-oral discret		
		35	55	159	72	11/6				A

06-07/08	Ne s'est pas présentée									
11-12/08		36	51	159	72	10/6	Rachialgies ±			A
06-07/09		37	51	159	76	10/6				guérie
S57 MBAMAR 07/07	F	65	41	147	76	13/7	Prurit, ménopause	ROT vifs, RCP indifférent, signe d'Hoffman, réflexe cheïro-oral	Insomnie nocturne±	
11-12/07	Ne s'est pas présentée (habite en République démocratique du Congo, à Kinshasa)									
06-07/08		66	48	147	64	13/7	Céphalées, rachialgies, ménopause			
11-12/08	Ne s'est pas présentée									
06-07/09	Ne s'est pas présentée									
S58 ITOIK 07/07	F	21	53	154	80	14/ 10	Amaigrissement±, prurit, œdème facial ±, adénopathies, céphalées, rachialgies±	Signe de Babinski, discret réflexe cheïro-oral	Agressivité, désintérêt ±, indifférence ±, insomnie nocturne, rêves vivides, hallucinations hypnagogiques	8 mois
11-12/07		21	47	154	88	14/9	Asthénie ±		Agressivité ±, familiarité excessive ±, rêves vivides	A
06-07/08	Ne s'est pas présentée malgré l'affirmation de la volonté de le faire									
11-12/08	Ne s'est pas présentée									
06-07/09	Ne s'est pas présentée									
S59 EBOPR 07/07	M	32	58	166,5	74	10/5	Amaigrissement ±, céphalées, anorexie ±, petites adénopathies, impuissance	ROT vifs, réflexe cutané plantaire indifférent, signe d'Hoffman, réflexe cheïro-oral		
11-12/07	A refusé de se présenter malgré plusieurs sollicitations. Agressivité +++									
06-07/08	A refusé de se présenter malgré plusieurs sollicitations. Agressivité +++									
11-12/08	Ne s'est pas présenté									
06-07/09	Ne s'est pas présenté									
S60 OBABL 07/07	M	25	68	182	120	12/5	Myosite infectieuse (Tre=40°C) traitée par antibiothérapie, amaigrissement, fièvre, asthénie, céphalées, impuissance ±	Discret réflexe cheïro-oral	Insomnie nocturne±, hypersomnie diurne, rêves vivides	Début depuis plus de 12 mois VIH +
11-12/07	Ne s'est pas présenté (travaille comme forestier à Impfondo, très loin de Mpouya)									
06-07/08		26	80	182	72	10/6				A
11-12/08	Ne s'est pas présenté (travaille comme forestier à Impfondo, très loin de Mpouya)									
06-07/09	Ne s'est pas présenté (travaille comme forestier à Impfondo, très loin de Mpouya)									
S61 NGAAD 07/07	F	30	54	157	64	10/5	Amaigrissement, anorexie, fièvre, asthénie, prurit, œdème facial, adénopathies, céphalées, grossesse de 7 mois environ	Hypotonie±, trouble de la marche, signe de Romberg, tremblements fins des extrémités, myoclonies, tics, signes de Babinski et d'Hoffman, réflexe cheïro-oral	Désintérêt, indifférence, insomnie nocturne ±, rêves vivides, ralentissement idéomoteur	Début depuis plus de 12 mois VIH ±
11-12/07	Patiente décédée au CHU de Brazzaville en octobre 2007 au cours du traitement, après son accouchement									
S62 ELEWE 07/07	M	28	57,5	160	76	10/6	Adénopathies, céphalées, rachialgies, faible souffle		Rêves vivides	Début depuis 3 mois

							systolique			
11-12/07	A refusé de se présenter malgré plusieurs sollicitations									
06-07/08	A refusé de se présenter									
11-12/08	A refusé de se présenter									
06-07/09	A refusé de se présenter									
S63 DIMWI 07/07	M	13	29	132,5	84	11/7	Fièvre, adénopathies, splénomégalie, céphalées		Rêves vivides	Début depuis 4 mois
11-12/07		14	31	133	94	10/7				A
06-07/08		14	33	140	76	11/6				A
11-12/08	Ne s'est pas présenté (refus de la part du père)									
06-07/09	Ne s'est pas présenté (refus de la part du père)									
S64 IKARO 07/07	M	37	64,5	174	88	12/8	Adénopathies, impuissance ±		Insomnie nocturne ±, rêves vivides	
11-12/07	Ne s'est pas présenté, bien qu'il ait reçu une avance de fonds pour son voyage de Brazzaville à Mpouya									
06-07/08	Ne s'est pas présenté, présente apparemment une instabilité psychique									
11-12/08	Ne s'est pas présenté									
06-07/09	Ne s'est pas présenté									
S65 NGAPA 07/07	F	65	36	139	100	18/8	Altéré, fièvre, asthénie, prurit, adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie, céphalées, rachialgies, incontinence, ménopause, souffle cardiaque	ROT vifs, réflexe cheïro-oral, douleurs osseuses,	Insomnie nocturne, paralysie au réveil, hallucinations hypnagogiques	Début depuis 3 mois
11-12/07		65	33,5	139	64	17/ 10	Céphalées, rachialgies, ménopause	Tremblement ±		A
06-07/08		66	35	139	84	16/9	Céphalées, rachialgies, ménopause			A
11-12/08		66	36	139	64	18/8	Céphalées, ménopause	Signe d'Hoffman, réflexe péri-oral et cheïro-oral		A
06-07/09		67	33.5	139	64	18/9	Céphalées, rachialgies, ménopause, sous antihypertenseur	Signe d'Hoffman, réflexe péri-oral et cheiro-oral		guérie
S66 IKOME 07/07	F	33	53	152,5	96	12/8	Etat général altéré, fièvre, prurit, céphalées, aménorrhée (nourrice de 12 mois), arythmie cardiaque	ROT vifs, signe de Babinski±, réflexe cheïro-oral	Insomnie nocturne, rêves vivides, frigidité	Début depuis 2002
11-12/07		33	55	153	72	11/8			Rêves vivides	A
06-07/08		34	54	152	62	12/8				A
11-12/08		34	54.5	154	84	12/5		Réflexe cheïro-oral		A
06-07/09		35	52.5	155	84	11/7		Réflexe péri-oral et cheïro-oral ±		
S67 ATIDI 07/07	F	26	49	159	84	12/8	Prurit, adénopathies, lactation		Rêves vivides	
11-12/07		26	50	159	80	12/8	Fièvre ±, douleurs osseuses		Rêves vivides	A
06-07/08		27	51	159	80	10/6	Fièvre, anorexie ±, asthénie ±,		Frigidité ±	A

11-12/08		27	55	159	80	12/7			Rêves vivides	A
06-07/09	Ne s'est pas présentée									
S68 YANRE 07/07	F	12	23	125	128	11/5	Etat général altéré +++, fièvre, asthénie, prurit±, œdème facial, adénopathies, impubère	Troubles de la marche, signe de Romberg, tremblements fins, myoclonies, tics, ROT vifs, signes de Babinski et d'Hoffman, myoclonus, réflexes péri-oral et cheïro-oral, hyperpathie	Désintérêt, insomnie nocturne, hypersomnie diurne, rêves vivides, ralentissement idéomoteur, obnubilation	Début depuis 12 mois
11-12/07		12	26	124	82	11/7	Petites adénopathies, impubère			A
06-07/08		13	30	132	66	11/7	Dyskinésie buccale ±, ROT vifs ±, impubère		Indifférence ±	A
11-12/08		13	30.5	132	92	11/5	Fièvre, asthénie ±, ictère (accès palustre), céphalées, douleurs musculaires ±	Dyskinésies buccales ±, réflexe cheïro-oral ±	Impubère	A
06-07/09		14	35.5	140	62	11/6	Adénopathies, impubère	Myoclonies ±, signe d'Hoffman, réflexes péri-oral et cheïro-oral ±		A suivre encore
S69 NTSJE 07/07	F	14	38,5	143	76	12/7	Fièvre, asthénie±, petites adénopathies, céphalées, impubère		Insomnie nocturne±, rêves vivides	Début depuis 1 mois
11-12/07		14	39	146	88	10/5	Impubère			A
06-07/08		15	43	148	64	11/7	Prurit			A
11-12/08	Ne s'est pas présentée									
06-07/09	Ne s'est pas présentée									
S70 OKABE 07/07	F	19	53	157	76	13/7	Fièvre±, adénopathies, céphalées, rachialgies, nourrice de 6 jours		Rêves vivides	Début depuis 2 mois
11-12/07		19	57	157	80	11/6	Prurit ±, céphalées ±, rachialgies±		Rêves vivides, paralysie au réveil	NA
06-07/08		20	50	157	84	10/6				A
11-12/08		20	46	159	76	11/6	Céphalées, rachialgies ± nourrice de 15 mois	Réflexe cheïro-oral		A
06-07/09		21	51	161	76	12/8				guérie
S71 MAKMA 07/07	M	31	73	175	80	12/8	Fièvre, asthénie, céphalées, rachialgies, impuissance ±	ROT vifs, signe d'Hoffman, réflexe cheïro-oral	Hypersomnie diurne, rêves vivides	Début depuis 2 mois ½
11-12/07		32	76	176	84	12/7	Céphalées ±		Impuissance ±	A
06-07/08	Ne s'est pas présenté									
11-12/08	Ne s'est pas présenté									
06-07/09	Ne s'est pas présenté									
S72 NGAMI 07/07	F	26	52	155	84	11/6	Fièvre, asthénie ±, céphalées	Tremblements, myoclonie s±,	Rêves vivides	Début depuis 2 mois ½
11-12/07		27	53	155	88	12/8	Œdème facial±, céphalées ±		Rêves vivides	NA
06-07/08		27	51	156	72	13/7				A

11-12/08		28	50	156	64	11/6	Céphalées ±	Dyskinésies buccales, réflexe cheïro-oral ±	Rêves vivides	A
06-07/09	Ne s'est pas présentée									
S73 NGAED 07/07	F	24	53	163	80	11/6	Etat général altéré ±, fièvre, asthénie, céphalées, trypanides ±, prurit, œdème facial, adénopathies	Réflexe cheïro-oral discret	Agitation ±, agressivité ±, insomnie nocturne, rêves vivides, hallucinations hypnagogiques	Début depuis 2 mois
11-12/07		24	53	163	80	12/6	Céphalées ±		Rêves vivides, paralysie au réveil	A
06-07/08		25	62	164	80	13/6	Grossesse 6 mois			?
11-12/08		25	54	164	68	14/8	Anorexie ±, fièvre, asthénie, céphalées, nourrice de 4 mois		Insomnie nocturne ±	NA, rechute, nouveau traitement à Brazzaville
06-07/09		26	50.5	164	80	11/6	Petites adénopathies, céphalées ±, rachialgies ±, douleurs musculaires ±	Réflexe cheïro-oral discret	Rêves vivides	A suivre encore
S74 TSEEL 07/07	F	27	56,5	163	76	10/8	Fièvre ±, œdème facial ±, adénopathies, céphalées, lactation		Agressivité ±, rêves vivides	Début depuis 2 mois
11-12/07		27	53	163	76	11/7	Petites adénopathies			A
06-07/08	Ne s'est pas présentée									
11-12/08		28	56	163	84	12/7				A
06-07/08	Ne s'est pas présentée ; à revoir si possible									
S75 NGOEL 07/07	F	37	62,5	156	100	11/7	Asthénie, adénopathies, céphalées, aménorrhée ±		Insomnie nocturne, rêves vivides, paralysie au réveil, frigidité	Début depuis 3 ans
11-12/07		37	71	156	90	13/8	Fièvre ±, petites adénopathies, céphalées ±, rachialgies ±		Rêves vivides	A
06-07/08		38	72	156	72	11/6	Céphalées			A
11-12/08		38	72	156	76	11/6	Rachialgies ±			A
06-07/09	Ne s'est pas présentée									
S76 OKOJA 07/07	F	27	60	162	120	11/6	Adénopathies		Hypersomnie diurne, rêves vivides	
11-12/07		27	62	162	76	12/7				A
06-07/08		28	65	162	80	12/6	Rachialgies			A
11-12/08	Ne s'est pas présentée									
06-07/09	Ne s'est pas présentée									
S77 MBOJU 07/07	F	50	Dépistée à Sedeck (district de Ngabé) le 20/07/2007 et convoquée à Brazzaville où elle devait être examinée							
11-12/07			Ne s'est jamais présentée à Brazzaville, ni lors du passage des équipes de sensibilisation et de recherche							

Les symptômes notés indiquent les anomalies rencontrées lors de l'examen ; kg : poids en kg (bonne balance) ; cm : taille en cm (bonne toise) ; FC : fréquence cardiaque (pouls) ; TA : tension artérielle 12/7 (systolique 12 cm Hg, diastolique 7 cm Hg) ; ROT : réflexes ostéotendineux ; VIH :positivité sérologique au test rapide de détection du virus de l'immunodéficience humaine ; hallucinations

hypnagogiques : hallucinations survenant au début du sommeil ; A : état du patient amélioré ; AG : état du patient aggravé ; NA : état du patient non appréciable. La fin du suivi post-thérapeutique pour guérison déclarée est indiquée par « guéri » ou « guérie »dans la colonne « Evolution ».

2.4.– Etat clinique des patients dépistés dans le Couloir en juin 2008

Le Tableau 13 donne les éléments cliniques des patients dépistés en juin 2008 dans le district de Ngabé (groupe « Ngabé 3 »). Deux patients n'ont pas rejoint Mpouya (S126 ELERO et S127 MBOHE) et ne figurent donc pas dans ce Tableau. Par contre, trois nouveaux patients ont été recrutés par dépistage passif (S123 YOKMA, S124 OBOMA et S125 MBOAN). Les enfants participant à l'identification des lymphocytes B sont inclus dans le Tableau.

Tableau 13 - Etat clinique des patients du district de Ngabé dépistés en juin 2008 (groupe « Ngabé 3 »), avant traitement en juin-juillet 2008 (06-07/08), six mois après traitement (11-12/08) et 12 mois après traitement (06-07/09)

N° anonymat et date	Sexe	Age ans	kg	cm	FC	TA	Etat général	Neurologie	Psychisme, sommeil	Evolution : amélioré A, aggravé NA
S95 OMBHO 06-07/08	F	31	53	152	76	12/6	Adénopathies, souffle cardiaque	ROT indifférents	Frigidité ±	
11-12/08		31	52.5	152	60	10/5		Réflexes archaïques ±		A
06-07/09		22	51	152	80	12/5	Petites adénopathies			A
S96 NFZJU 06-07/08	F	55	45	154	64	12/7	Hépatomégalie, rachialgies, ménopause, palpitations		Rêves vivides	
11-12/08		55	48	154	64	10/6	Ménopause	Réflexes archaïques		A
06-07/09		56	44	154	72	10/5	Ménopause	Signes de Babinski et d'Hoffman, réflexes archaïques		A
S97 ANTEL 06-07/08	F	52	53.5	155	60	14/8	Adénopathies, céphalées, rachialgies, ménopause, extrasystoles, acropathies	Myalgies	Rêves vivides	
11-12/08		52	60	155	88	12/7	Céphalées ±, ménopause			A
06-07/09		53	60	155	78	12/6	Ménopause			A
S98 NZIJO 06-07/08	F	54	45.5	155	64	12/7	Amaigrissement ±, anorexie, asthénie ±, fièvre, adénopathies, céphalées, rachialgies, souffle cardiaque			Début depuis 3 mois
11-12/08		54	47.4	155	64	12/8	Etat général altéré ±, petites adénopathies, céphalées ±, ménopause			A
06-07/09		55	48	155	80	11/7				A
S99 NGAJE 06-07/08	F	54	60	162	64	11/6	Anorexie ±, fièvre ±, asthénie ±, prurit, œdème facial, adénopathies, céphalées, rachialgies	Signe de Babinski		

11-12/08		54	63	162	76	10/6	Céphalées ±, rachialgies, ménopause			A
06-07/09		55	59	162	64	18/9	Céphalées, ménopause			A
S100 MOUER 06-07/08	F	39	45	145	74	10/6	Prurit, céphalées, rachialgies	ROT vifs, signes de Babinski et d'Hoffman, réflexes archaïques, myoclonies	Rêves vivides, frigidité	
11-12/08	Ne s'est pas présentée									
06-07/09	Ne s'est pas présentée									
S101 OBOMI 06-07/08	M	52	53	155	72	16/10		ROT indifférents, réflexes archaïques		
11-12/08		52	53	155	84	16/8	Rachialgies ±			A
06-07/09		53	52	155	80	14/7		Réflexes archaïques		A
S102 EYEMA 06-07/08	F	37	62	155	64	12/6	Amaigrissement ±, fièvre ±, prurit, œdème facial, adénopathies, céphalées, rachialgies, aménorrhée	Signe de Babinski, réflexes archaïques	Rêves vivides, paralysie au réveil, frigidité	Début depuis 7 mois
11-12/08		38	65	155	84	11/5	Céphalées ±, douleurs musculaires ±	Réflexes archaïques ±		A
06-07/09		39	62	155	76	11/7	Etat général altéré ±, anorexie ±, fièvre, asthénie ±, prurit, céphalées, rachialgies	Signe d'Hoffman, réflexe cheïro-oral	Insomnie nocturne, rêves vivides, paralysie au réveil	NA
S103 NGAPE 06-07/08	F	30	43.5	164	70	10/8	Amaigrissement, anorexie, fièvre, asthénie ±, adénopathies, céphalées, rachialgies	Réflexes archaïques		Début de la maladie : 1 année
11-12/08		30	45	164	84	11/6	Rachialgies	ROT vifs ±, Réflexes archaïques		NA
06-07/09		31	45	164	92	11/7	Etat général altéré, anorexie, fièvre, asthénie, adénopathies, céphalées, rachialgies, stomatite	Signe d'Hoffman, réflexe cheïro-oral		NA
S104 NGUND 06-07/08	M	39	61	174	76	12/8	Anorexie ±, asthénie ±, fièvre ±, prurit, adénopathies, céphalées, rachialgies	ROT indifférents	Hypersomnie diurne, rêves vivides, paralysie au réveil, impuissance	Début de la maladie : 6 mois
11-12/08		39	64	174	84	11/6	Anorexie ±, asthénie ±, fièvre ±, prurit±, céphalées, rachialgies			A
06-07/09	Ne s'est pas présenté									
S105 NGABR 06-07/08	F	18	47/5	153	80	11/6	Œdème facial, adénopathies, céphalées	Signes de Babinski et d'Hoffman		
11-12/08		19	48	155	76	12/7	Céphalées ±			A
06-07/09		19	48	155	88	10/6	Céphalées	Signe de Babinski, réflexe cheïro-oral		A

S106 NGANO 06-07/08	M	54	46.5	153	64	15/8	Amaigrissement, fièvre, prurit, adénopathies, céphalées, rachialgies, souffle cardiaque	ROT vifs, réflexes archaïques,	Désintérêt, indifférence, insomnie nocturne et hypersomnie diurne, rêves vivides, paralysie au réveil, impuissance	Début depuis 2 mois
11-12/08		54	53	153	62	17/8		Réflexes archaïques	Désintérêt ±, indifférence ±, rêves vivides	A
06-07/09		55	44	153	84	14/7	Petites adénopathies	Signe d'Hoffman, réflexes archaïques	Désintérêt, indifférence ±, rêves vivides	A
S107 MOKPA 06-07/08	M	31	57	167	72	11/6	Amaigrissement, anorexie, asthénie, adénopathies, céphalées, rachialgies	Réflexes archaïques ±, myalgies	Désintérêt, indifférence, hypersomnie diurne, rêves vivides, paralysie au réveil, ralentissement idéomoteur impuissance	Début depuis 3 mois
11-12/08	Ne s'est pas présenté									
06-07/09		32	54	167	68	13/7	Prurit, petites adénopathies			A
S108 MBOMO 06-07/08	M	41	52	167	76	12/7	Adénopathies, rachialgies		Impuissance	
11-12/08		41	66.5	167	72	12/6		Réflexes archaïques		A
06-07/09	Ne s'est pas présenté									
S109 LIKAL 06-07/08	M	31	52	161	80	12/8	Céphalées ±		Impuissance±	
11-12/08		31	52	161	74	12/8	Céphalées ±	ROT vifs		A
06-07/09		32	51	161	72	12/7	Petites adénopathies		Insomnie nocturne	A
S110 YAVNA 06-07/08	F	34	52	160	76	11/6	Amaigrissement, fièvre, asthénie ±, trypanides, prurit, adénopathies, céphalées, rachialgies, aménorrhée	Douleurs osseuses	Rêves vivides, frigidité	Début de la maladie : 2 ans
11-12/08	Ne s'est pas présentée									
06-07/09		35	53	160	72	11/7	Amaigrissement, fièvre±, asthénie ±, prurit, adénopathies, céphalées, rachialgies		Rêves vivides, aménorrhées, frigidité	A
S111 IKAJO 06-07/08	M	6	17	114	84	/	Adénopathies			
11-12/08		6	19	118	88	/				A
06-07/09		7	18	119	88	/	Etat général altéré ±, asthénie ±, adénopathies	Réflexe cheïro-oral ±		A
S112 ONDCA 06-07/08	F	63	47	146	60	14/6	Insuffisance cardiaque avec important souffle, amaigrissement, fièvre, asthénie, prurit, hépatomégalie, splénomégalie, céphalées, rachialgies, ménopause	Signes de Babinski et d'Hoffman, réflexes archaïques		DCD le 08/07/08

S113 ABOCH 06-07/08	F	24	60.5	165	70	12/6	Adénopathies, céphalées	Signes de Babinski et d'Hoffman, réflexes archaïques	Insomnie nocturne, frigidité	
11-12/08		24	62	165	76	12/7		Réflexes archaïques		A
06-07/09		25	63	165	74	11/7	Grossesse de 6 mois 1/2, petites adénopathies	Réflexes archaïques	Désintérêt ±, rêves vivides, paralysie au réveil	A
S114 ESSGU 06-07/08	M	3	13.5	95	90		Œdème facial	Signes de Babinski et d'Hoffman, réflexes archaïques		
11-12/08	Ne s'est pas présenté									
06-07/09	Ne s'est pas présenté									
S115 EYOCL 06-07/08	F	29	45	153	68	13/6	Fièvre, trypanides, œdème facial, adénopathies, céphalées, nourrice de 4 mois (aménorrhée)			Début depuis 3 mois
11-12/08		29	42.5	153	76	11/8	Adénopathies			A
06-07/09		30	40	153	88	11/5	Nourrice de 13 mois		Frigidité	A
S116 NGAMA 06-07/08	F	55	42	154	64	14/7	Prurit, céphalées, rachialgies, ménopause	Réflexes archaïques, douleurs osseuses		
11-12/08		55	44	154	68	14/6	Céphalées, rachialgies, douleurs osseuses, ménopause	Réflexes archaïques ±		A
06-07/09		56	42	154	64	10/6	Ménopause			A
S117 BAOCH 06-07/08	F	45	56.5	168	80	12/6	Amaigrissement, anorexie ±, fièvre, asthénie, prurit, œdème facial, adénopathies, céphalées, rachialgies	ROT vifs, signes de Babinski et d'Hoffman, réflexes archaïques	Aménorrhée, frigidité ±	Début depuis 2 ans
11-12/08		45	59	168	64	12/8	Fièvre ±, asthénie ±, ménopause	ROT vifs ±		A
06-07/09		46	59	168	74	12/5	Céphalées ±			A
S118 OKOSA 06-07/08	M	10	22	120	84		Amaigrissement, fièvre, trypanides, prurit, œdème facial, hépatomégalie, splénomégalie, céphalées	Troubles de la marche, myoclonies, dyskinésies buccales, tics, ROT vifs, signes de Babinski et d'Hoffman, réflexes archaïques, myalgies	Agitation, familiarité excessive, insomnie nocturne et hypersomnie diurne, rêves vivides, boulimie	Début depuis 1 année
11-12/08		11	29	122	88	11/6		Dyskinésies buccales, myoclonies, tics, signe d'Hoffman	Agitation ±, familiarité excessive	A
06-07/09		11	23	126	80	12/6		Hypotonie ±, tremblements ±, myoclonies, dyskinésies buccales, tics, ROT vifs, signes de Babinski et d'Hoffman, réflexes archaïques	Agitation ±, indifférence ±, familiarité excessive ±	A
S119 ZOBSI 06-07/08	M	45	64	174	80	12/6	Fièvre	Signe d'Hoffman		Début depuis 1 mois
11-12/08		45	63	174	84	12/7	Céphalées			A
06-07/09		46	62	174	64	13/7				A

S120 ITOLA 06-07/08	F	6	17	102	84					
11-12/08		6	18	108	96	/	Fièvre ±, adénopathies	Réflexes archaïques	Impubère	A
06-07/09		7	20	110	92	/	Adénopathies		Impubère	A
S121 OKEBL 06-07/08	F	38	52	157	80	11/7	Fièvre, asthénie ±, adénopathies, splénomégalie, céphalées, rachialgies		Rêves vivides	Début depuis 2 mois
11-12/08		38	52	157	60	11/7	Céphalées ±, rachialgies ++			A
06-07/09		39	47	157	80	13/6			Rêves vivides	A
S122 PAMBA 06-07/08	F	25	49	155	84	12/7		Signe de Babinski		
11-12/08		25	45	155	80	10/5	Prurit ±, céphalées, grossesse de 3 mois environ		Frigidité	A
06-07/09		26	51	155	68	13/8	Nourrice 2 mois			A
S123 YOKMA 06-07/08	M	36	70	182	90	11/5	Amaigrissement, anorexie, fièvre, asthénie, trypanides, prurit, œdème facial, adénopathies, céphalées	Tremblement, myoclonies, ROT vifs, signe de Babinski, signe d'Hoffman, réflexes archaïques, hyperpathie	Désintérêt, indifférence, insomnie nocturne et hypersomnie diurne, rêves vivides, paralysie au réveil, impuissance, ralentissement idéomoteur	Début depuis 1 année
11-12/08		36	66	182	80	11/5	Prurit ±, splénomégalie	ROT vifs		A
06-07/09		36	71	182	84	12/6	Rachialgies	Signe de Babinski, réflexes archaïques	Rêves vivides, paralysie au réveil, hallucinations hypnagogiques	A
S124 OBOMA 06-07/08	F	48	51	168	64	10/6	Amaigrissement ±, fièvre ±, adénopathies, céphalées		aménorrhée	Début depuis 2 ans
11-12/08		50	48	168	84	9/5	Etat général altéré, anorexie ±, fièvre intermittente, asthénie, prurit, céphalées	ROT vifs, signe de Babinski, signe d'Hoffman, réflexes archaïques	Ménorragies frigidité ± ? rêves vivides	NA
06-07/09		48	48	168	70	14/7	Ménopause, plaies infectées des deux pieds suite à une brûlure		Frigidité	A
S125 MBOAN 06-07/08	F	43	56	159	76	12/6	Adénopathies, céphalées ±		Aménorrhée	Début depuis 6 mois
11-12/08		43	59.5	159	80	12/8				A
06-07/09		43	62	159	76	14/8	Céphalées, rachialgies, douleurs musculaires ±	Signe de Babinski		A
S126 ELERO 11-12/08	F	22	48	155	80	12/6	Etat général altéré ±, œdème facial, splénomégalie ±, céphalées, rachialgies	Myoclonies, réflexes archaïques, dyskinésies buccales	Désintérêt, indifférence ±, frigidité	Début depuis septembre 2008
06-07/09		23	46	155	64	11/6	Grossesse de 3 mois, rachialgies	Signes de Babinski et d'Hoffman, réflexes archaïques		A
S127 MBOHE 11-12/08	M	30	47.5	158	84	13/8	Etat général altéré ±, fièvre intermittente, asthénie, prurit, céphalées, rachialgies	Myoclonies, signe de Babinski ±, réflexes archaïques	Désintérêt ±, rêves vivides, paralysie au réveil, impuissance	Début de la maladie : 2005
06-07/09		30	49	158	80	12/6	Asthénie ±, petites adénopathies, céphalées	Réflexes archaïques ±	Désintérêt ±	A

S128 LOTMA 12/08	F	40	43	151	82	13/7	Fièvre intermittente, asthénie, amaigrissement	ROT vifs, signe de Babinski bilatéral, réflexes archaïques		
06-07/09		40	45	151	80	11/6			Frigidité	A
S129 BONJL 12/08	M	29	45,5	169	88	11/6	Etat général altéré, fièvre, dermatose chronique généralisée, œdème de la face	ROT vifs, signes de Babinski et d'Hoffman bilatéraux, réflexes archaïques	Irritabilité, ralentissement idéo-moteur, fabulation	Depuis 3 ans
06-07/09		29	NF	NF	80	12/7	Etat général altéré ±, œdème facial ±, petites adénopathies	Tremblements ±, dyskinésie buccale ±, signe d'Hoffman, réflexes archaïques	Agressivité ±, désintérêt, indifférence, démence ±, impudeur, ralentissement idéomoteur	NA

Les symptômes notés indiquent les anomalies rencontrées lors de l'examen ; kg : poids en kg (bonne balance) ; cm : taille en cm (bonne toise) ; FC : fréquence cardiaque (pouls) ; TA : tension artérielle 12/7 (systolique 12 cm Hg, diastolique 7 cm Hg) ; NF : examen non fait ; ROT : réflexes ostéotendineux ; VIH :positivité sérologique au test rapide de détection du virus de l'immunodéficience humaine ; hallucinations hypnagogiques : hallucinations survenant au début du sommeil ; A : état du patient amélioré ; AG : état du patient aggravé ; NA : état du patient non appréciable. La fin du suivi post-thérapeutique pour guérison déclarée est indiquée par « guéri » ou « guérie »dans la colonne « Evolution ».

2.5.– Etat clinique des patients dépistés dans le Couloir en juin 2009

Le Tableau 14 donne les éléments cliniques des patients dépistés en juin 2009 dans le nord du district de Ngabé et le sud du district de Mpouya. Deux patients dépistés par le PNLTHA ne se sont pas présentés pour les examens de détermination du stade à Mpouya (S143 NGACY et S152 BINBO). Les enfants participant à l'identification des lymphocytes B sont inclus dans le Tableau. Notons que sur les 25 patients inclus dans le Tableau, 8 ont été dépistés alors que la maladie évoluait depuis au moins 6 mois, indiquant bien une mauvaise présentation de la population au passage de l'équipe mobile.

Tableau 14 - Etat clinique des patients des districts de Ngabé et de Mpouya dépistés en juin 2009, avant traitement en juin- juillet 2009 (06-07/09)

N° anonymat et date	Sexe	Age ans	kg	cm	FC	TA	Etat général	Neurologie	Psychisme, sommeil	Evolution : amélioré A, aggravé NA
S140 ITOGE 06-07/09	F	35	60	161	12/8	80	Etat général altéré ±, anorexie ±, prurit, adénopathies, céphalées, rachialgies,	Babinski, réflexes archaïques,	Insomnie nocturne, rêves vivides	Début depuis 1 mois VIH-
S141 KOYGL 06-07/09	M	5	18	103	NF	88	Etat général altéré ±, fièvre, asthénie ±, œdème facial adénopathies	Tremblements, myoclonies,	Désintérêt, indifférence	Début depuis 3 mois HIV NF
S142 MALOR 06-07/09	F	19	68	158	14/7	76	Fièvre, asthénie, trypanides, prurit, adénopathies, céphalées, rachialgies	Signe d'Hoffman	Insomnie nocturne, hypersomnie diurne, rêves vivides, hallucinations hypnagogiques, polyménorrhée	Début depuis 1 mois VIH-
S143 NGACY 06-07/09	M	33	**Ne s'est pas présenté**							
S144 ENGME 06-07/09	M	9	19	117	NF	84	Etat général altéré ±, anorexie ±, fièvre, trypanome, prurit, céphalée		Agitations ±, insomnie nocturne	Début depuis 1 année HIV NF
S145 BOUJO 06-07/09	M	55	58	162	12/6	72	Asthénie ±, adénopathies, céphalées, rachialgies ±		Agitation ±, désintérêt ±, insomnie nocturne ±, impuissance ±	Début depuis 5 mois

										VIH-
S146 BOTAL 06-07/09	M	13	28	137	ND	68	Etat général altéré, fièvre, asthénie ±, œdème facial, adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie, céphalées			Début depuis 2 mois VIH-
S147 BOZCH 06-07/09	F	15	43	147	11/7	80	Etat général altéré ±, fièvre, trypanome, adénopathies, céphalées, rachialgies			Début depuis 9 mois VIH-
S148 MOUSO 06-07/09	F	19	49	155	11/6	88	Etat général altéré ±, fièvre, asthénie ±, trypanome, trypanides, prurit, œdème facial, adénopathies, splénomégalie, céphalées, rachialgies ±, nourrice de 6 mois	Signe de Romberg, tremblements, myoclonies, dyskinésies buccales, tics, ROT vifs ±, signe de Babinski, signe d'Hoffman ±, réflexes archaïques, hyperpathie, crampes	Agitation ±, désintérêt, indifférence, fabulation ±, insomnie nocturne, rêves vivides, insomnie nocturne, hypersomnie diurne	Début depuis 1 mois VIH-
S149 BOZLE 06-07/09	F	18	50	160	10/7	80	Splénomégalie, céphalées ±	Tremblements	Hypersomnie diurne, rêves vivides, hallucinations hypnagogiques ±, aménorrhée	VIH-
S150 BOKPR 06-07/09	F	21	68	160	12/6	72	Etat général altéré ±, trypanome, prurit, œdème facial, adénopathies, rachialgies ±	Tremblements, signe d'Hoffman	Insomnie nocturne, rêves vivides, paralysie au réveil	Début depuis 6 mois VIH-
S151 SAMBE 06-07/09	M	34	57	161	11/6	76	Céphalées, rachialgies	Signe de Romberg, tremblements±, ROT vifs, signes de Babinski et Hoffman, réflexes archaïques	Désintérêt, indifférence, démence ±, impudeur ±, hypersomnie diurne, toxicomanie (fume du chanvre)	VIH-
S152 BINBO 06-07/09	M	35	**Ne s'est pas présenté**							
S153 EBOGH 06-07/09	M	26	51	159	12/7	64	Asthénie ±, adénopathies, rachialgies		Rêves vivides, impuissance ±	VIH- Refus du traitement
S154 EBORO 06-07/09	M	26	65	179	12/8	72	Etat général altéré ±, adénopathies, céphalées, rachialgies		Insomnie nocturne, rêves vivides, impuissance ±	Début depuis 3 mois VIH-
S155 EBOYA 06-07/09 AT	M	22	56	166	13/7	64	Rachialgies			VIH- **AT**
S156 NGOPI 06-07/09	F	40	67	155	12/7	68	Anorexie ±, fièvre, asthénie, trypanome, prurit, œdème facial, céphalées, rachialgies	Signe de Babinski	Agressivité ±, insomnie diurne, rêves vivides, paralysie au réveil, frigidité, dysménorhée	Début depuis 2 mois VIH-
S157 LEBAT 06-07/09	M	4	14	98	ND	90	Etat général altéré ±, anorexie ±, fièvre, asthénie, trypanome, prurit, œdème facial, adénopathies, hépatomégalie, céphalées	Tremblements, myoclonies ±, ROT vifs, signes de Babinski et d'Hoffman, réflexe cheïro-oral	Agitation ±, insomnie nocturne, incontinence (énurésie)	Début depuis 9 mois VIH NF

S158 MONVI 06-07/09	M	13	29	145	ND	76	Etat général altéré ±, asthénie ±, trypanome, prurit, œdème facial, adénopathies, céphalées	Tremblements ±, myoclonies ±, signe de Babinski, réflexes archaïques, myalgies	Désintérêt ±, indifférence ±, hypersomnie diurne	Début depuis 7 mois VIH-
S159 NDZSI 06-07/09	M	45	65	166	11/7	72	Etat général altéré, anorexie ±, fièvre ±, asthénie ±, trypanome, prurit, œdème facial, adénopathies	Signe de Romberg, tremblements, myoclonies, ROT vifs ±, signes de Babinski et d'Hoffman, réflexes archaïques ±, myalgies, hyperpathie	Agitation, désintérêt, indifférence, insomnie nocturne, hypersomnie diurne, impuissance	Début depuis 1 année VIH +
S160 AKOPH 06-07/09	F	38	60	166	12/5	80	Fièvre, asthénie, prurit, céphalées, rachialgies	Signes de Babinski et d'Hoffman	Insomnie nocturne, rêves vivides, frigidité ±, trouble des règles	Début depuis 5 mois VIH-
S161 OBAYV 06-07/09	M	38	62	175	13/8	84	Asthénie, adénopathies, céphalées ±, rachialgies	ROT vifs, signe d'Hoffman, réflexes archaïques	Désintérêt ±, indifférence ±, insomnie nocturne, rêves vivides, impuissance	Début depuis 5 mois VIH douteux
S162 IBOFR 06-07/09	F	4	15	102	ND	84	Etat général altéré, anorexie, fièvre ±, asthénie ±, trypanides, œdème facial ±, adénopathies, céphalées	ROT vifs ±, signe de Babinski,	Hypersomnie permanente	Début depuis 6 mois VIH NF
S163 MANPR 06-07/09	F	9	18	119	ND	80	Trypanides, œdème facial ±, adénopathies, céphalées ±		Agitation ±	Début depuis 8 mois VIH NF
S164 OBAOC 06-07/09	M	9	22	119	ND	92	Fièvre ±, adénopathies		Indifférence	Début depuis 2 mois VIH NF

kg : poids en kg (bonne balance) ; cm : taille en cm (bonne toise) ; FC : fréquence cardiaque (pouls) ; TA : tension artérielle 12/7 (systolique 12 cm Hg, diastolique 7 cm Hg) ; NF : examen non fait ; ROT : réflexes ostéotendineux ; A : amélioration ; NA : non amélioré ; AG : aggravé ; VIH : positivité (+) ou négativité (-) sérologique au test rapide de détection du virus de l'immunodéficience humaine ; hallucinations hypnagogiques : hallucinations survenant au début du sommeil ; AT : ancien trypanosomé ayant insisté pour être suivi.

2.6.– Etat clinique des patients recrutés par dépistage passif traités au CHU de Brazzaville depuis août 2007

Trente patients au stade 2 se sont présentés spontanément (recrutement passif) à Brazzaville. L'état de santé de tels patients est souvent préoccupant voire grave, car ils ont laissé évoluer la maladie dans leur village, sans se présenter au passage des équipes mobiles. Or celles-ci se sont présentées en 2008 dans le Couloir et la Bouenza et en 2009 dans le Couloir. Ceci explique certainement que deux patients soient décédés en cours de traitement, bien qu'ils aient été traités par l'éflornithine. Un patient sous éflornithine a également été atteint de convulsions. Trois patients ont par ailleurs été admis pour rechute après traitement. Les patients ont été examinés avant et après traitement. Le Tableau 8 (page 68) donne les renseignements concernant leur traitement. Cependant, comme nous l'avons déjà souligné, ces patients ne reviennent pas à Brazzaville pour assurer le suivi post-thérapeutique, pour des raisons essentiellement d'ordre financier. Il est vraisemblable que ces patients ne soient par ailleurs pas du tout suivis après le traitement. En effet, aucun des patients venant du Couloir ne s'est présenté aux équipes mobiles qui y passent chaque année, ni au Centre de traitement de Mpouya lors des investigations, ni encore lors du passage des équipes pour la sensibilisation des populations.

Le Tableau 15 présente les manifestations cliniques des patients au stade 2 examinés au CHU de Brazzaville dans le cadre de l'étude du suivi post-thérapeutique par la polysomnographie. Tous les patients ont présenté une altération de l'état général, des signes neurologiques et des signes psychiatriques, en faveur d'une atteinte du système nerveux central. La Figure 33 illustre bien l'état avancé de la maladie, les patients étant fréquemment cachectiques à leur arrivée à Brazzaville.

Tableau 15 - Etat clinique des patients au stade 2 dépistés passivement depuis août 2007 avant et/ou après traitement au CHU de Brazzaville

N° anonymat et date	Sexe	Age ans	kg	cm	FC	TA	Etat général	Neurologie	Psychisme, sommeil	Evolution : amélioré A, aggravé NA
S78 OSSHE 08/08/07	F	23	39	167	96	12/6	Etat général altéré, anorexie, fièvre, asthénie, prurit, œdème facial, adénopathies, céphalées,	Signe de Romberg, tremblement au repos, myoclonies, ROT vifs, signes de Babinski et d'Hoffman, réflexes archaïques	Désintérêt, indifférence, hypersomnie permanente, ralentissement idéo-moteur	Début depuis 1 année
15/05/08		24	42	167	76	13/6				A
S79 NSIRO 10/08/07	M	35	56	172	124	10/5	Céphalées, état général très altéré, anorexie, fièvre, asthénie prononcée, trypanides, prurit, œdème facial, adénopathies	Hypertonie, troubles de la marche, signe de Romberg, tremblements, myoclonies, dyskinésies buccales, tics, ROT vifs, signes de Babinski et d'Hoffman, clonus, réflexes archaïques, incontinence, hyperpathie	Obnubilation, désintérêt, indifférence, insomnie nocturne et hypersomnie diurne, rêves vivides, ralentissement idéo-moteur, impuissance	Début depuis 2 années Décédé le 25/08/07 un jour avant la fin du traitement
S80 NKOTH Théophile 22 ans, 22/08/07	M	22	64	170	100	13/7	Céphalées, fièvre, asthénie, prurit, adénopathies	Signe de Romberg, tremblements au repos, myoclonies, ROT vifs, réflexes archaïques	Agressivité, familiarité excessive, hypersomnie diurne, rêves vivides, paralysie au réveil	Début depuis au moins 6 mois
25/03/08		23	72	170	88	12/7	Céphalées			A
18/09/08		23	67	170	84	12/6				A

S81 OKOMA 28/08/07	F	37	45	164	110	12/6	Céphalées, état général altéré, anorexie, fièvre, asthénie, prurit, adénopathies, aménorrhée	Signe de Romberg, tremblements au repos, myoclonies, dyskinésies buccales, hyperpathie	Agitation, familiarité excessive, fabulations, insomnie nocturne et hypersomnie diurne, rêves vivides, hallucinations en s'endormant, frigidité	Début depuis 1 année
25/03/08		37	52	164	76	11/6	Oligoménorrhée		Rêves vivides	A
S82 AKIDI 03/09/07	F	29	43	166	96	11/6	Céphalées, état général très altéré, anorexie, fièvre, asthénie, prurit, œdème facial, adénopathies, aménorrhée	Hypotonie, trouble de la marche, signe de Romberg, réflexes archaïques, hyperpathie	Désintérêt, indifférence, insomnie nocturne et hypersomnie diurne, ralentissement idéo-moteur, frigidité	Début depuis plus de 2 années
21/03/08		29	49	166	88	11/6		Céphalées		A
S83 MVOKE 03/09/07	M	29	60	168	86	12/6	Céphalées, anorexie, prurit, adénopathies	Tremblements de repos, myoclonies	Agitation, agressivité, familiarité excessive, insomnie nocturne et hypersomnie diurne, impuissance	Début depuis 1 année
21/03/08		29	65	168	84	11/7	Adénopathies			A
S84 MAMBE 20/09/07	F	19	53	165	96	11/5	Céphalées, asthénie, prurit, œdème facial	ROT vifs	Insomnie nocturne, rêves vivides	Rechute : traitée en 2005
16/04/08		20	65	165	80	12/6				A
11/10/08		20	68	165	88	13/6				A
S85 IKONI 02/10/07	F	22	34	150	110	10/5	Céphalées, état général très altéré, anorexie, asthénie, prurit, œdème facial, adénopathies, hépatomégalie, rachialgies, aménorrhée	Troubles de la marche, signe de Romberg, myoclonies, athétose, chorée, tics, signes de Babinski et d'Hoffman, réflexes archaïques, hyperpathie	Obnubilation, désintérêt, indifférence, impudeur, insomnie nocturne et hypersomnie diurne, ralentissement idéo-moteur ++, frigidité	Début depuis 2 années
S86 NGODE 04/10/07	F	15	31	145	88	11/6	Céphalées, asthénie, œdème facial, adénopathies, impubère	Réflexes archaïques		Début depuis 1 année
13/04/08		16	35	147	84	11/6		Réflexes archaïques		A
S87 AKONA 21/02/08	F	29	37	165	96	10/6	Etat général altéré, asthénie +, amaigrissement, fièvre, aménorrhée, adénopathies cervicales	Réflexes archaïques, signe de Romberg, myoclonies	Ralentissement psychomoteur ++, hypersomnie permanente	Décédée en état de mal épileptique le 26/02/08
S88 NGORO 28/02/08	M	17	52	167	88	11/6	Asthénie modérée, céphalées		Insomnie nocturne	Rechute : traité (2005) éflornithine
S89 MASHE 10/03/08	M	23	55	170	100	8/4	Amaigrissement, asthénie, état général altéré, fièvre, prurit, trypanides, adénopathies cervicales	Réflexes archaïques, myoclonies	Hyperphagie, hypersomnie permanente, ralentissement idéomoteur	Début depuis 4 ans Etat convulsif (à J1) sous éflornithine
S90 ONDRO	M	23	51	172	80	11/7	Amaigrissement±, asthénie,		Hypersomnie diurne, insomnie	Début depuis

11/03/08							prurit, trypanides		nocturne	1 an
01/10/08		23	54	172	76	12/6	Persistance d'un prurigo			
S91 MPIRA 04/04/08	F	27	53	168	76	11/6			Familiarité excessive	3ème rechute ;: éflornithine + mélarsoprol®
31/10/08		27	57	168	60	12/7				A
S92 ONDRA 07/04/08	F	54	38	163	68	14/7	Amaigrissement ++, asthénie, fièvre, prurit ++, œdème facial, ménopause	Myoclonies, ROT vifs, réflexes archaïques, dyskinésies buccales	Ralentissement idéo-moteur, irritabilité, désintérêt, indifférence, hypersomnie permanente	Début depuis 3 années
S93 ONDDU 20/05/08	M	16	57	169	90	12/7	Amaigrissement, fièvre	Myoclonies, réflexes archaïques	Irritabilité, hypersomnie diurne	Début depuis 9 mois
S94 ELEST 21/05/08	F	23	49	167	76	11/5	Nourrice de 4 mois, trypanides, amaigrissement		Ralentissement idéomoteur, , apathie, hypersomnie diurne	Début depuis 2 ans
S130 MOUGA 09/08/08	M	29	56	165	74	11/6	Prurit	Signe de Romberg, ROT vifs, réflexes archaïques, dyskinésie buccale	Familiarité excessive, hypersomnie permanente, impuissance	Début depuis 1 année et demie
S131 MOKED 13/08/08	M	31	53	180	80	12/7	Cheveux soyeux, amaigrissement, prurit, prurigo	Réflexes archaïques	Hypersomnie diurne et insomnie nocturne, irritabilité	Début depuis 1 année
S132 BOULU 13/08/08	M	34	65	172	64	10/6	Prurit, dermatose prurigineuse	Réflexes archaïques	Ralentissement idéomoteur	Début depuis 3 ans
S133 OKOCOR 20/08/08	F	25	49	160	70	13/7	Fièvre, céphalées, adénopathies cervicales	Réflexes archaïques	Agitation modérée, hypersomnie diurne, irritation, délire non systématisé	Début depuis: 1 année 1/2 ; nourrisson d'1 an au stade 1
S134 EFFDE 23/08/08	M	40	55	167	74	11/7	Fièvre, frissons, céphalées, sueurs nocturnes, amaigrissement, asthénie	ROT vifs symétriques	Insomnie nocturne, hypersomnie diurne, impuissance	Début depuis mars 2008s
S135 BALCO 30/08/08	F	51	50	165	88	11/6	Prurit généralisé, céphalées, fièvre, anorexie, amaigrissement, asthénie	Réflexes archaïques	Hypersomnie diurne	Début depuis 5 mois
S136 TALEM 19/09/08	F	22	43	162	72	11/7	Céphalées avec vomissement, fièvre, prurit avec lésion de grattage, anorexie, amaigrissement		Insomnie nocturne et hypersomnie diurne	Début depuis 2 semaines, rechute
S137 EDZAD 23/09/08	M	47	47	175	80	10/6	Asthénie, amaigrissement, cheveux soyeux, fièvre avec frissons	Réflexes archaïques, signe de Romberg, crises convulsives, hyperpathie	Hypersomnie permanente, indifférence	HIV +
S138 KIBCH 26/09/08	M	18	57	168	80	12/6	Amaigrissement ±, anorexie, asthénie	Réflexes archaïques, myoclonies	Hypersomnie permanente, indifférence	Début depuis 3 mois
S139 MAYCA 15/10/08	M	31	55	169	84	11/7	Asthénie, fièvre, amaigrissement, prurit	Réflexes archaïques, myoclonies, signe de Romberg	Hypersomnie permanente, irritabilité	Début depuis 2 ans

S165 MALPR	F	35	46	165	80	11/6	Amaigrissement±, fièvre±, œdème facial, adénopathies, splénomégalie, céphalées ±	ROT vifs±	Insomnie nocturne ±, rêves vivides, aménorrhée, frigidité	Début depuis 1 année
S166 YOMRO	M	23	57	167	92	10/5	Amaigrissement ++, trypanides, prurit, fièvre, anorexie, asthénie, adénopathies, céphalées, rachialgies	Myoclonies, ROT vifs, signes Babinski et d'Hoffman, réflexes archaïques, signe de Romberg	Agressivité, désintérêt±, indifférence ±, insomnie nocturne ±, hypersomnie diurne ±, rêves vivides, paralysie au réveil, hallucinations hypnagogiques	Début depuis 2 ans crises convulsives en traitement
S167 BINBO	M	35	58	173	76	12/8	Asthénie ±, œdème facial, prurit, céphalées, rachialgies	ROT vifs±	Désintérêt±, insomnie nocturne, rêves vivides, impuissance	Début depuis 6 mois

Les symptômes indiqués indiquent les anomalies rencontrées lors de l'examen ; kg : poids en kg (bonne balance) ; cm : taille en cm (bonne toise) ; FC : fréquence cardiaque (pouls) ; TA : tension artérielle 12/7 (systolique 12 cm Hg, diastolique 7 cm Hg) ; ROT : réflexes ostéotendineux ; VIH :positivité sérologique au test rapide de détection du virus de l'immunodéficience humaine ; hallucinations hypnagogiques : hallucinations survenant au début du sommeil ; A : état du patient amélioré ; AG : état du patient aggravé ; NA : état du patient non appréciable. La fin du suivi post-thérapeutique (pour guérison déclarée ou non présentation répétée) est indiquée par « guéri » ou « guérie »dans la colonne « Evolution ».

Figure 33 – Patiente cachectique au stade méningoencéphalitique de la THA (photo Ghislain MPANDZOU).

2.7.- Comparaison entre état clinique et stade évolutif de la THA

Le Tableau 16 présente les données statistiques concernant l'étude des signes et symptômes cliniques en fonction du stade évolutif de la maladie au moment de la détermination du stade au cours de la phase de diagnostic chez 159 patients examinés avec le même protocole d'examen clinique.

Tableau 16 – Données statistiques de la relation entre signes cliniques et stade évolutif de la THA

Stade	Etat général (nombre de symptômes)	Etat neurologique (nombre de symptômes)	Etat psychique et troubles du sommeil (nombre de symptômes)	Nombre total de symptômes
Stade 1 (n = 77)	3,5 ± 0,28****	1,2 ± 0,16****	1,0 ± 0,16****	5,7 ± 0,45****
Stade intermédiaire (n = 31)	3,6 ± 0,42**	0,9 ± 0,27****	1,5 ± 0,35****	5,9 ± 0,84****
Stade 2 (n = 51)	5,3 ± 0,37	3,4 ± 0,48	3,2 ± 0,31	11,8 ± 1,04
Analyse de variance	P = 0,0002	P < 0,0001	P < 0,0001	P < 0,0001

*Différence statistiquement significative (test de Fisher) avec le stade 2 : ****P<0,0001 ; **P<0,01.*

Les signes et les symptômes relatifs à l'examen clinique pratiqué selon la grille à remplir par le praticien (Annexe 5) sont examinés dans les Tableaux 16, 17 et 18. Ils ont été séparés en trois grandes catégories : l'examen de l'état général du patient, l'examen neurologique et l'examen psychologique et du comportement auquel sont rattachés les troubles du sommeil. Au total, 1126 symptômes et signes signifiants ont été relevés chez 159 patients, dont 417 chez les 77 patients au stade 1 (37 % des signes et symptômes pour 48,4 % des patients), 189 chez les 31 patients au stade intermédiaire (16,8 % pour 19,5 % des patients) et 520 chez les 51 patients au stade 2 (46,2 % pour 32,1 % des patients). Les signes et symptômes décrivant l'état général ont représenté 58,0 % du total, les signes neurologiques 24,0 % et les signes psychiques et de trouble du comportement et du sommeil 18,0 %. A eux seuls, les troubles du sommeil ont représenté 7,3 % du nombre total de symptômes et signes.

Le détail des signes et symptômes décrivant l'état général du patient est donné dans le Tableau 17, ainsi que leur proportion par rapport au nombre total de signes et symptômes décrits.

Les céphalées sont le symptôme le plus fréquemment invoqué, en particulier par les patients au stade 1 et au stade intermédiaire. Il en va de même des rachialgies. Celles-ci ne s'apparentent donc certainement pas aux signes d'hyperpathie. Au stade 1, les patients sont surtout atteints d'un malaise général. Dans leur grande majorité, ils s'adonnent aux travaux des champs, pénibles s'il en est. Leur plainte pourrait ne pas être liée à l'effet de la maladie. Le prurit est une plainte commune, plus fréquemment rencontrée chez les patients au stade 1 et au stade intermédiaire. Quant aux troubles de la sphère sexuelle (aménorrhée indépendante de la grossesse et de la lactation, dysménorrhée, perte du désir sexuel, frigidité, impuissance), ils surviennent de façon égale à tous les stades de la maladie. La sensation de fièvre est au contraire plus souvent rapportée par les patients au stade 2. De la même manière, les patients au stade 2 sont en plus mauvais état général que les autres, avec un amaigrissement lié à une anorexie et à l'asthénie plus fréquemment rencontrées. Les adénopathies sont plus souvent observées au stade intermédiaire et au stade 1 qu'au stade 2. L'œdème facial n'est pas rare et est plus fréquent chez les patients au stade 2. De manière plus anecdotique, les signes cutanés tels que trypanides et dermatoses sont plus

fréquents au stade 2, alors que c'est le contraire pour le trypanome, ce qui est logique puisqu'il s'agit d'une lésion d'entrée du parasite. Splénomégalie et hépatomégalie sont rarement observées et sont surtout trouvées chez les patients au stade 1. Au total, les céphalées sont la plainte la plus fréquente, suivies des adénopathies cervicales, du prurit, de la fièvre, de l'amaigrissement, de l'asthénie et des troubles de la sphère sexuelle. A ce propos, les patients sont persuadés que la pentamidine est un aphrodisiaque, car le traitement rétablit le désir sexuel et améliore les troubles sexuels.

Tableau 17 – Signes et symptômes décrivant l'état général des patients répartis par stade évolutif de la THA

Stade	**Symptômes évoqués par le patient**							**Signes d'examen**							
	Céphalées	Fièvre	Asthénie	Anorexie	Prurit	Rachialgie	Troubles sexuels	Adéno-pathies	Œdème facial	Trypanome	Trypanides	Dermatose	Amaigris-sement	Spléno-mégalie	Hépato-mégalie
Stade 1	47	23	22	7	25	34	26	38	13	5	5	0	22	8	4
%	16,8	8,2	7,9	2,5	9,0	12,2	9,3	13,6	4,7	1,8	1,8	0	7,9	2,9	1,4
Stade inter-médiaire	23	12	9	5	10	11	12	24	3	1	1	0	6	4	1
%	18,0	9,4	7,0	3,9	7,8	8,6	9,4	18,8	2,3	0,8	0,8	0	4,7	3,1	1
Stade 2	27	29	28	16	30	8	16	25	19	2	8	3	31	2	2
%	11,0	11,8	11,4	6,5	12,2	3,3	6,5	10,2	7,7	0,8	3,3	1,2	12,6	0,8	0,8
Total	97	64	59	28	65	53	54	87	35	8	14	3	59	14	7
%	15,0	9,9	9,1	4,3	10,0	8,2	8,3	13,4	5,4	1,2	2,2	0,5	9,1	2,2	1,1

Les signes neurologiques sont présentés dans le Tableau 18. Les troubles de la marche et de l'équilibre, les mouvements anormaux (tics, mouvements choréiformes), les troubles du tonus et les convulsions sont presque uniquement observés au stade 2.

Tableau 18 - Signes et symptômes neurologiques observés chez les patients et répartis par stade

Stade	Trouble de la marche	Réflexes ostéo-tendineux anormaux	Signes d'atteinte du faisceau pyramidal		Réflexes archaïques du tronc cérébral	Troubles de l'équilibre, signe de Romberg	Tremblement	Myoclonies	Tics	Chorée	Troubles du tonus	Convulsions	Hyper-pathie
			Babinski	Hoffman									
Stade 1	0	12	18	15	19	1	8	6	0	0	0	0	5
%	0	14,3	21,4	17,9	22,6	1,2	9,5	7,1	0	0	0	0	6,0
Stade intermédiaire	0	6	3	3	8	0	2	4	1	0	0	0	2
%	0	20,7	10,3	10,3	27,6	0	6,9	13,8	3,4	0	0	0	6,9
Stade 2	7	20	17	11	30	15	11	19	9	1	3	1	11
%	4,5	12,8	10,9	7,1	19,2	9,6	7,1	12,2	5,8	0,6	1,9	0,6	7,1
Total	7	38	38	29	57	16	21	29	10	1	3	1	18
%	2,6	14,1	14,1	10,8	21,2	5,9	7,8	10,8	3,7	0,4	1,1	0,4	6,7

Au contraire, les anomalies des réflexes ostéotendineux et la présence de réflexes pathologiques (signe de Babinski, signe d'Hoffman) et de réflexes anormaux (ou archaïques), ou encore la présence de tremblements et de myoclonies, se rencontrent au cours de tous les stades de la maladie. Il en va de même des plaintes d'hyperpathie (myalgies et douleurs osseuses profondes).

Les signes psychologiques, les troubles du comportement et les troubles du sommeil sont présentés dans le Tableau 19. Certains signes et symptômes psychologiques sont plus fréquemment observés dans le stade 2. C'est le cas du ralentissement idéomoteur et de l'obnubilation. Cependant, contrairement à ce que l'on pourrait attendre, tous les patients quelque soit leur stade évolutif marquent un certain désintérêt et de l'indifférence pour leur état. Il en va de même de leur irritabilité et de leur état d'agitation et d'agressivité. C'est aussi le cas des troubles subjectifs du sommeil qui sont même plus fréquents dans le stade 1, bien qu'ils soient présents à tous les stades. Il s'agit certainement de troubles induits par l'inondation de l'organisme par les cytokines pro-inflammatoires au début de l'infection.

Tableau 19 - Signes et symptômes psychiques et troubles du sommeil observés chez les patients et répartis par stade évolutif de la THA

Stade	**Troubles psychiques**													**Troubles du sommeil**
	Ralentissement idéomoteur	Désintérêt	Indifférence	Obnubilation	Fabulation	Familiarité excessive	Agitation	Irritabilité	Agressivité	Délire démence	Impudeur	Toxicomanie	Boulimie	
Stade 1	1	6	3	0	0	1	4	0	5	1	1	2	0	30
%	1,9	11,1	5,6	0	0	1,9	7,4	0	9,3	1,9	1,9	3,7	0	55,6
Stade intermédiaire	1	5	5	0	0	1	3	0	2	0	0	5	0	10
%	3,1	15,6	15,6	0	0	3,1	9,4	0	6,3	0	0	15,6	0	45,5
Stade 2	13	13	11	2	2	7	8	6	7	2	3	0	1	42
%	11,1	11,1	9,4	1,7	1,7	6,0	6,8	5,1	6,0	1,7	2,6	0	0,9	35,9
Total	15	26	19	2	2	9	15	6	14	3	4	7	1	82
%	7,4	12,8	9,4	1,0	1,0	4,4	7,4	3,0	6,9	1,5	2,0	3,4	0,5	40,4

3.– Statut biologique des patients

Les Tableaux 20, 21, 22, 23, 24 et 25 exposent le statut biologique des patients et son évolution après traitement. Les examens pratiqués ont été détaillés pages 16 et 17 du présent document (chapitre 5). En résumé, un test sérologique CATT est pratiqué après une ponction de la pulpe d'un doigt, le sang capillaire étant recueillis sur un microtube capillaire (CATT sang). Le test peut aussi être réalisé sur sérum (CATT sérum) avec dilutions. Au Congo, le PNLTHA considère une dilution au 1/16^{e} positive pour la réaction d'agglutination comme un signe certain d'infection par le trypanosome. Si la sérologie est positive, le trypanosome est recherché au microscope dans le sang après centrifugation en tube capillaire (Figure 34). La concentration des trypanosomes est aussi obtenue sur une quantité de sang plus importante par la technique de la minicolonne échangeuse d'anions (mAECT). L'infirmier inspecte la chaîne ganglionnaire cervicale et, en présence d'adénopathies, il fait un prélèvement et un étalement du suc ganglionnaire avec examen direct au microscope. Quand le diagnostic de THA est établi par la découverte du trypanosome dans le sang ou les ganglions lymphatiques, le classement des patients selon le stade évolutif de la maladie est réalisé après ponction lombaire faite à Mpouya. Le LCR est alors examiné sur cellule de Nageotte et la détermination du stade a lieu selon les critères conventionnels adoptés par le protocole de recherche : stade 1 : ≤5 cellules/µL de LCR et absence de trypanosome dans le LCR ; stade 2 : ≥20 cellules/µL de LCR ou présence d'au moins un trypanosome dans le LCR ; stade intermédiaire : entre 6 et 19 cellules/µL de LCR et absence de trypanosome dans le LCR.

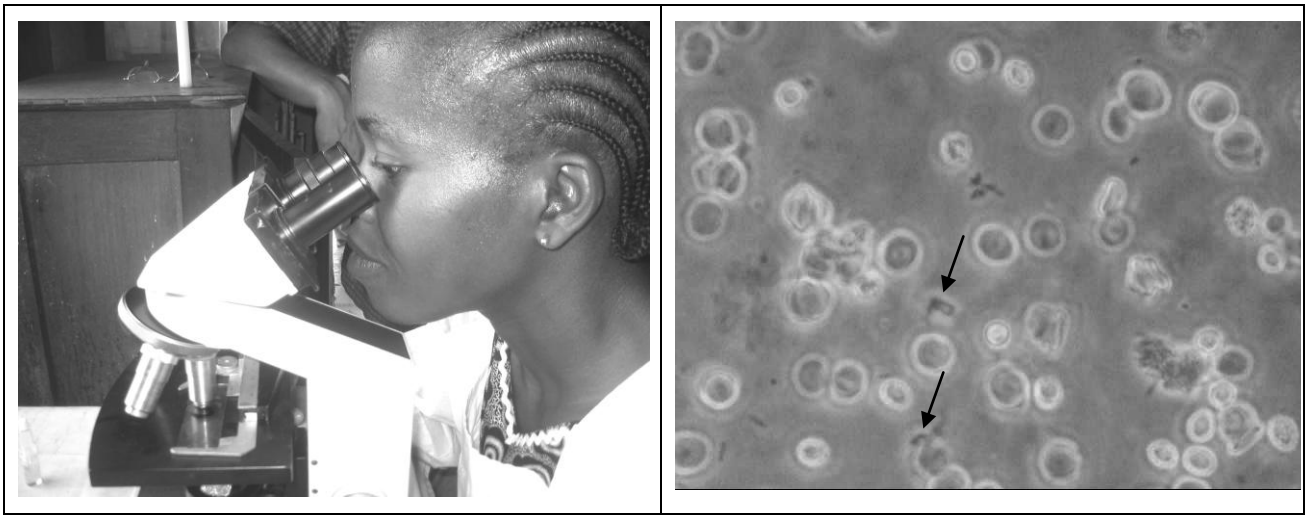


Figure 34 – Examen des prélèvements de sang au microscope (à gauche) et résultat de l'examen microscopique du sang à l'état frais pour la mise en évidence des trypanosomes (flèches ; extrait d'un film réalisé par Alain BUGUET).

Les tests de co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine ont été réalisés (Figure 35), selon le protocole, dans le but d'adapter le traitement de la meilleure façon possible. En effet, chez les patients co-infectés, l'éflornithine est considérée comme étant inactive ou peu active sur la THA (Buguet et *al.*, Rapport de mission n° 6, juillet 2006 ; de Gee *et al*., 1983 ; Bitonti *et al*., 1986). La réalisation du test sérologique est donc justifiée par la nécessité de proposer au patient une thérapeutique adaptée à son état de santé. Les tests sérologiques devaient être réalisés avec le test Determine HIV®, qui donne de meilleurs résultats que le test Pasteur. Cependant, la livraison n'a pas été faite à temps et le test « ImmunoComb®II, HIV 1&2 BiSpot (Orgenics) Ref 10432504, Lot 060828, exp. 2007-11-24 » a été fourni par le Laboratoire national de santé publique en juillet 2009.

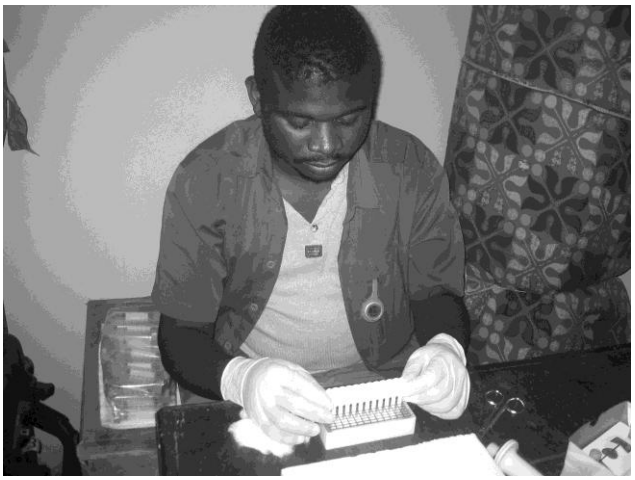


Figure 35 – Réalisation du test ImmunoComb®II, HIV 1&2 BiSpot par Ghislain MPANDZOU pour la détection rapide de la présence du virus de l'immunodéficience humaine dans le prélèvement (photo Alain BUGUET).

3.1.– Statut biologique des patients de la Cuvette dépistés en mai 2005 et de Mpouya (groupe « Mpouya 1 ») dépistés en novembre 2005 et en novembre 2006 (S31 BOKDE)

Le Tableau 20 présente l'évolution des données biologiques des patients dépistés activement en mai 2005 (Cuvette), en novembre 2005 et passivement en novembre 2006 (S31 BOKDE) au cours des évaluations successives réalisées avant traitement et en suivi du traitement tous les six mois. L'évolution des variables biologiques des patients S11 NGUPA et S15 MBACL traités à Gamboma en décembre 2007 pour une rechute au stade 2 s'est normalisée. La patiente S23 PEACH, qui a aussi rechuté, refuse toujours un nouveau traitement.

Tableau 20 – Statut biologique et classement selon le stade évolutif des patients de la Cuvette et de Mpouya dépistés en mai (Cuvette), novembre 2005 et novembre 2006 (groupe « Mpouya 1 ») avant traitement (05/05 pour la Cuvette, 11/05 et 11/06), immédiatement (Mpouya) ou 3-12 mois (Cuvette) après traitement (06/06, pour juin 2006), six à onze mois après traitement (11/06), 6 à 18 mois après traitement (06-07/07), 12 à 24 mois après traitement (11-12/07) et 18 à 29 mois après traitement (06-07/08), 24 à 35 mois après le premier traitement (11-12/08) et lors du dernier examen (06-07/09)

N° anonymat et date	CATT sang total	CATT sérum	Ponction ganglion (T)	CTC ou mAECT	LCR (T/F)	LCR Cellules/µL	Stade au moment du diagnostic	Evolution : amélioré A, aggravé NA
S1 ETABI 05/05	+	NF	NF	T+	T0	6	SI	
S2 OKOFL 05/05	+	1/16	T0	NF	T0	2	1	
06/06	+				T0	2		A
S3 OKEME 05/05	+	NF	T+	NF	T0	60	2	
S4 EKACO 05/05	+	1/16	NF	T0	T0	1	1	
06/06	+				T0	3		A
S5 DIACH 05/05	+	1/32	NF	T+	T0	1	1	
06/06	+				T0	3		A
S6 OSSJE 11/05	+	NF	T+	NF	T0	5	1	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	1		A VIH +
11/06	Décédé en septembre d'une surinfection avec septicémie probable							
S7 SAMGE 11/05	+	NF	NF	T+	T0	6	SI	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	3		A
11/06	-	NF	NF	T0	T0	1		A

07/07	NF	1/8	NF	T0	T0	1		A
11-12/07	NF	1/4	NF	T0	T0	1		A
06-07/08	-	NF	NF	NF	T0	1		A, guérie
S8 BOUCH 11/05	+	NF	NF	T+	T0	6	SI	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	8		A
11/06	-	NF	NF	T0	T0	3		A
07/07	NF	1/8	NF	T0	T0	10		NA
11-12/07	NF	1/8	NF	T0	T0	3		A
06-07/08	-	NF	NF	NF	T0	4		A, guérie
S9 OLAOL 11/05	+	NF	T+	NF	T0	6	SI	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	2		A
11/06	+	1/16	NF	T0	T0	2		A
07/07	NF	1/4	NF	T0	T0	4		NA
11-12/07	NF	1/4	NF	T0	T0	4		=
06-07/08	+	1/2	NF	NF	T0	3		A, guérie
S10 OKASO 11/05	+	NF	T+	NF	T0	4	2 ?*	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	13		NA
11/06	-	NF	NF	T0	T0	5		A
07/07	NF	1/16	NF	T0	T0	4		A
11-12/07	NF	Négatif	NF	T0	T0	8		A
06-07/08	Ne s'est pas présenté							
11-12/08	NF	Négatif	NF	T0	T0	9		NA VIH -, guéri THA
S11 NGUPA 11/05	+	NF	NF	T+	T0/F	9	SI	
06/06	NF	NF	NF	NF		6		A
11/06	-	NF	NF	T0/F	T0	10		NA
07/07	NF	1/32	NF	T0	T0	66		NA VIH ±
11-12/07	NF	1/16	NF	T0	T+	64		AG VIH ±
06-07/08	+	1/4	NF	NF	T0	03		A, VIH –
11-12/08	NF	1/2	NF	T0	T0	02		A, VIH –
06-07/09	NF	Négatif	NF	T0 (CTC+ mAECT)	T0	02		A, VIH – à suivre
S12 MAKAG 11/05	+	NF	NF	T+	T0	3	1	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	1		A
11/06	+	1/8	NF	T0	T0	1		A
07/07 enceinte	NF	1/32	NF	T0	NF	NF		VIH ±
11-12/07	NF	1/8	NF	T0	T0	1		A, VIH - guérie
S13 PEMCH 11/05	+	NF	NF	T+	T0	8	SI	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	1		A
11/06	-	NF	NF	T0	T0	1		A
07/07	NF	1/8	NF	T0	T0	1		VIH ±
11-12/07	NF	1/2	NF	T0	T0	4		VIH ±, guérie
S14 DOUHU 11/05	+	1/8	T+	NF	T0	2	1	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	6		A
11/06	-	NF	NF	T0	T0	2		A
07_07	NF	NF	NF	T0	T0	5		NA
11-12/07	NF	1/2	NF	T0	T0	3		A
06-07/08	+	1/2	NF	NF	T0	2		A, guéri
S15 MBACL 11/05	+	NF	NF	T+	T+	88	2	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	11		A
11/06	+	1/8	NF	T0	T0	NF		
07/07	NF	1/8	NF	T0	T0	28		NA
11-12/07	NF	1/8	NF	T0	T0	55		AG
06-07/08	+	1/2	NF	NF	T0	4		A
11-12/08	NF	1/2	NF	T0	NF	NF		Enceinte
06-07/09	NF	1/2	NF	T0 (CTC+	T0	01		A, VIH –

				mAECT)				à suivre
S16 MBOAR 11/05	+	NF	NF	T0	T0	4	1	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	4		A
11/06	+	¼	NF	T0	T0	2		A
07/07	NF	1/16	NF	T0	T0	3		A
11-12/07	NF	1/8	NF	T0	T0	3		A, guéri
S17 NGAMA 11/05	+	1/32	NF	T0	T0	2	1	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	3		A
11/06	+	1/8	NF	T0	T0	1		A
07/07	NF	1/8	NF	T0	T0	1		A
11-12/07	NF	1/8	NF	T0	T0	1		A, guérie
S18 MOLGO 11/05	+	NF	T+	NF	T0	2	1	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	3		A
11/06	+	1/16	NF	T0	T0	1		A
07/07	NF	1/16	NF	T0	T0	2		A
11-12/07	NF	½	NF	T0	T0	2		A, guéri
S19 ONDMA 11/05	+	1/16	NF	NF	T0	6	SI	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	5		A
11/06	+	1/8	NF	T0	T0	2		A
07/07	NF	1/8	NF	T0	T0	5		A±
11-12/07	NF	¼	NF	T0	NF (enceinte)			A, guérie
S20 TAMNA 11/05	+	NF	T+	NF	T0	15	SI	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	NF		A
11/06	+	1/8	NF	T0	T0	1		A
07/07	NF	1/16	NF	T0	T0	1		A
11-12/07	Ne s'est pas présentée							
06-07/08	Ne s'est pas présentée							
S21 OTAAN 11/05	+	NF	T+	NF	T0	8	SI	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	2		A
11/06	-	NF	NF	T0	T0	1		A
07/07	NF	Hém.	NF	T0	T0	2		A
11-12/07	NF	¼	NF	T0	T0	2		A, guéri
S22 IKEPR 11/05	+	NF	NF	T+	T0	5	1	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	8		A
11/06	+	1/16	NF	T0	T0	3		A
06-07/07	NF	1/8	NF	T0	T0	5		A±
11-12/07	Ne s'est pas présenté							
06-07/08	-	NF	NF	NF	T0	1		A, guéri
S23 PEACH 11/05	+	NF	NF	T+	T0	14	SI-2	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	41		NA VIH+
11/06	-	NF	NF	T0	T0	17		NA VIH +
07/07	NF	1/16	NF	T0	T0	12		VIH +
11-12/07	NF	½	NF	T0	T0	40		AG VIH+
06-07/08	Ne s'est pas présentée, ne s'est pas traitée							
11-12/08	Ne s'est pas présentée, ne s'est pas traitée							
06-07/09	Perdue de vue							
S24 BASLE 11/05	+	NF	NF	T+	T0	7	SI	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	4		A
11/06	-	NF	NF	T0	T0	2		NA
07/07	NF	1/8	NF	T0	T0	2		A
11-12/07	NF	1/2	NF	T0	T0	1		A
06-07/08	-	NF	NF	NF	NF	NF	Enceinte	A, guérie
S25 EBISE 11/05	+	1/32	NF	NF	T0	318	2	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	10		A
11/06	+	1/16	NF	T0	T0	3		A

07/07	NF	1/4	NF	T0	T0	4		A
11-12/07	NF	1/8	NF	T0	T0	2		A, guéri
S26 IKELI 11/05	+	NF	NF	T+	T0	3	1	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	6		A
11/06	+	1/16	NF	T0	T0	1		A
07/07	NF	1/8	NF	T0	T0	2		A±
11-12/07	NF	1/2	NF	T0	T0	3		A
06-07/08	-	NF	NF	NF	T0	1		A, guéri
S27 NGAJI 11/05	+	NF	NF	T+	T0	6	1	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	2		A
11/06	+	1/4	NF	T0	T0	2		NA
06-07/07	NF	1/8	NF	T0	T0	1		A
11-12/07	NF	1/2	NF	T0	T0	1		A
06-07/08	-	NF	NF	NF	NF	NF	Enceinte	A, guérie
S28 ALIBA 11/05	+	NF	NF	T+	T0	2	1	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	6		A
11/06	+	1/16	NF	T0	T0	3		A
06-07/07	NF	1/32	NF	T0	T0	1		A
11-12/07	NF	1/8	NF	T0	T0	2		A
06-07/08	+	1/2	NF	NF	T0	2		A, guéri
S29 OBABE 11/05	+	NF	T0	T+	T0	5	1	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	2		A
11/06	+	1/8	NF	T0	T0	1		A
06-07/07	NF	1/4	NF	T0	T0	2		A±
11-12/07	NF	1/2	NF	T0	T0	1		A, guéri
S30 ONDAU 11/05	+	NF	T+	NF	T0	3	1	
06/06	NF	NF	NF	NF	T0	1		A
11/06	-	NF	NF	T0	T0	1		A
06-07/07	NF	1/8	NF	T0	T0	1		A
11-12/07	NF	1/2	NF	T0	T0	3		A
06-07/08	-	NF	NF	NF	T0	2		A, guéri
S31 BOKDE 11/05	+	1/16	NF	T+	T0	25	2	
06-07/07	NF	1/4	NF	T0	T0	2		A
11-12/07	NF	1/8	NF	T0	T0	2		A
06-07/08	+	1/4	NF	NF	T0	3		A
11-12/08	NF	1/4	NF	T0	T0	1		A, guérie

*CATT : Card Agglutination Trypanosomiasis Test ; CATT sérum 1/16 : CATT réalisé dans le sérum avec dilution au 1/16 ; Hém. : prélèvement hémolysé ; CTC : centrifugation du sang en tube capillaire ; mAECT : minicolonne échangeuse d'ions - lorsque l'examen a été réalisé, il est indiqué entre parenthèses (mAECT) ; T+, présence, ou T0, absence, de trypanosomes ; F : microfilaires ; Cellules/µL : nombre de cellules lymphocytaires par microlitre de liquide céphalorachidien (LCR) ; 1 : stade (phase, période) 1 ; SI : stade intermédiaire ; NF : examen non réalisé ; A : état du patient amélioré ; AG : état du patient aggravé ; NA : état du patient non appréciable ; VIH + : co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine ; VIH ± : résultat douteux au test rapide ; VIH - : résultat négatif au test rapide. * Le malade insiste pour être inclus dans le protocole. La fin du suivi post-thérapeutique (pour guérison déclarée ou non présentation répétée) est indiquée en caractères gras dans la colonne « Evolution ».*

La patiente S31 BOKDE a eu une diminution spectaculaire du nombre d'éléments au niveau du LCR dès la première investigation de suivi post-thérapeutique. Notons aussi que, chez cette patiente, l'enregistrement polysomnographique avant traitement avait été normal, en faveur d'une absence d'atteinte neurologique malgré le nombre élevé d'éléments détectés avant traitement par l'éflornithine. La technique des rosettes CD19 n'était alors pas applicable en raison du vol de la valise de Bernard BOUTEILLE, qui contenait les réactifs nécessaires à sa réalisation. Elle aurait peut-être permis de lever l'ambigüité portant sur la détermination du stade de la patiente et sur la décision thérapeutique à prendre.

3.2.– Statut biologique des patients de Ngabé (groupe « Ngabé 1 ») dépistés en décembre 2006 et traités en janvier et février 2007

Le Tableau 21 présente l'évolution des données biologiques des patients dépistés en décembre 2006 dans le district de Ngabé et examinés en janvier et février 2007 avant traitement à la pentamidine (groupe « Ngabé 1 »).

La patiente S39 AYAVI étant enceinte n'avait pas eu de ponction lombaire, selon les préceptes du PNLTHA du Congo. Contrôlée en juillet 2008, elle est décédée peu après, avant d'avoir pu être traitée. S41 CALMO a été traité par éflornithine au décours de l'examen de juillet 2008. En décembre, son état biologique s'est amélioré. L'interrogatoire du patient S41 CALMO a été un peu compliqué. Ce patient, autoproclamé infirmier, voulait absolument venir se faire traiter à Mpouya. Il semble en fait s'agir d'un ancien trypanosomé qui aurait été traité par une seule cure de mélarsoprol à Kwamuth. Devant son insistance, il a été inclus dans les patients à suivre. Bien lui en a pris, car en décembre 2007, il présentait une rechute. Cette rechute n'a pas été traitée immédiatement car il n'est pas allé à l'hôpital malgré le défraiement de ses dépenses par le projet. Il n'a été traité que six mois plus tard, en juillet 2008.

Tableau 21 - Statut biologique et classement selon le stade évolutif des patients lors du dépistage réalisé dans le district de Ngabé (groupe « Ngabé 1 ») ou après ponction lombaire réalisée à Mpouya (S42 EGNEL) en janvier 2007 (01/07), 6 mois après traitement en juillet 2007 (07/07), 10 mois après traitement (11-12/07), 17 mois après traitement (06-07/08), 23 mois après traitement (11-12/08) et, pour certains patients, 29 mois après traitement en juin-juillet 2009 (06-07/09)

N° anonymat et date	CATT sang total	CATT sérum	Ponction ganglion (T)	CTC ou mAECT	LCR (T/F)	LCR Cellules/µL	Stade au moment du diagnostic	Evolution : amélioré A, aggravé NA
S32 ITOMA 01/07	+	1/8	T+	T0 (CTC) T+ (mAECT)	T0	2	1	
07/07	NF	1/2	NF	T0	T0	1		A
11-12/07	NF	1/16	NF	T0	NF	NF (grossesse)		A
06-07/08	-	NF	NF	NF	NF	NF (grossesse)		A
11-12/08	NF	1/2	NF	T0	NF	NF (grossesse)		A, VIH -
06-07/09	NF	1/4	NF	T0, NF	T0	3		A, VIH - guérie
S33 IBAMA 01/07	+	1/2	T0	T+ (mAECT)	T0	2	1	
07/07	NF	1/8	NF	T0	T0	2		A±
11-12/07	NF	1/16	NF	T0	T0	1		A
06-07/08	+	1/2	NF	NF	NF	NF (grossesse)		A, VIH -
11-12/08	Ne s'est pas présentée, vient à peine d'accoucher, à voir la prochaine fois							
06-07/09	NF	NEG	NF	T0, NF	T0	1		A, VIH - guérie
S34 MONCL 01/07	+	1/16	NF	T+	T0	2	1	
07/07	NF	1/8	NF	T0	NF	NF (grossesse)		
11-12/07	NF	1/8	NF	T0	T0	3		A
06-07/08	-	NF	NF	NF	T0	2		A, VIH -
11-12/08	NF	1/2	NF	T0	T0	1		A, VIH -
06-07/09	NF	NEG	NF	T0, NF	T0	3		A, VIH - guérie
S35 EVEFE* 01/07	+	NF	NF		T0	3	1	
07/07	NF	1/16	NF	T0	T0	6		NA
11-12/07	NF	1/8	NF	T0	T0	1		A
06-07/08	Ne s'est pas présenté							
11-12/08	NF	1/2	NF	T0	T0	3		A, VIH -

06-07/09	NF	1/4	NF	T0, NF	T0	2		A, VIH - guéri
S36 AKOPA 01/07	+	1/32	T0	T+ (mAECT)	T0	1	1	
07/07	NF	1/16	NF	T0	T0	3		A
11-12/07	NF	1/4	NF	T0	T0	1		A
06-07/08	+	1/8	NF	NF	T0	1		VIH +
11-12/08	NF	1/2	NF	T0	T0	2		VIH + guéri pour la THA
S37 ONDYV 01/07	+	1/32	NF	T+	T0	1	1	
07/07	NF	1/8	NF	T0	T0	1		A
11-12/07	NF	1/2	NF	T0	T0	1		A
06-07/08	-	NF	NF	NF	T0	2		A, VIH -
11-12/08	NF	1/2	NF	T0	T0	2		A, VIH – guérie
S38 NDOFE 01/07	+	1/16	Oui, T0	T0 (CTC) T+ (mAECT)	T0	1	1	
07/07	NF	1/16	NF	T0	T0	1		A
11-12/07	NF	1/16	NF	T0	T0	1		A
06-07/08	+	1/8	NF	NF	T0	2		A, VIH -
11-12/08	NF	1/4	NF	T0	T0	3		A, VIH – guérie
S39 AYAVI 01/07	+	NF	Oui, T+	NF	T0	16	SI	
07/07	NF	1/4	NF	T0	NF	NF (grossesse)		VIH +
11-12/07	NF	1/2	NF	T0	NF	NF (grossesse)		A
06-07/08	-	NF	NF	NF	T0	36		VIH +
11-12/08	Décédée							
S40 ISSCO 01/07	+	1/32	Oui, T+	T0	T0	9	SI	
07/07	NF	1/32	NF	T0	T0	5		A
11-12/07	NF	1/4	NF	T0	T0	4		A
06-07/08	+	1/2	NF	NF	T0	4		A, VIH -
11-12/08	NF	1/4	NF	T0	T0	3		A, VIH -
06-07/09	Ancienne trypanosomée guérie							A, VIH - guérie
S41 CALMO 01/07	+	NF	NF	T0	T0	1	1	
07/07	NF	1/4	NF	T0	T0	6 (500 GR/µL)		A±
11-12/07	+	1/8	NF	T0	T0	56		NA
06-07/08	+	1/16	NF	T0	T0	59		NA, VIH -
11-12/08	NF	1/4	NF	T0	T0	10		A, VIH -, à suivre
06-07/09	NF	1/2	NF	T0, NF	T0	2		A, VIH – à suivre
S42 EGNEL** 01/07	+	NF	NF	T0	T0	1	1	
07/07	NF	1/8	NF	T0	T0	1		A
11-12/07	NF	1/8	NF	T0	T0	1		A
06-07/08	-	NF	NF	NF	NF	NF (grossesse)		VIH -
11-12/08	NF	1/2	NF	T0	NF	NF (grossesse)		A, VIH – guérie
S43 ELEGE* 01/07	+	1/32	NF	T0 (mAECT)	T0	1	1	
07/07	NF	1/4	NF	T0	T0	3		A
11-12/07	NF	1/16	NF	T0	T0	3		A
06-07/08	+	1/8	NF	NF	T0	5	LCR Hématique 0,5 mL	

11-12/08	NF	1/4	NF	T0	T0	1		A, VIH – guéri
S44 NKIHU 01/07	+	NF	NF	T0	T0	1	1	
07/07	NF	1/8	NF	T0	T0	2		A
11-12/07	NF	1/16	NF	T0	T0	2		A
06-07/08	Ne s'est pas présentée							
11-12/08	Ne s'est pas présentée, à voir la prochaine fois							
06-07/09	NF	1/2	NF	T0, NF	T0	1		A, VIH - guérie

*CATT : Card Agglutination Trypanosomiasis Test ; CATT sérum 1/16 : CATT réalisé dans le sérum avec dilution au 1/16 ; Hém. : prélèvement hémolysé ; CTC : centrifugation du sang en tube capillaire ; mAECT : minicolonne échangeuse d'ions - lorsque l'examen a été réalisé, il est indiqué entre parenthèses (mAECT) ; T+, présence, ou T0, absence, de trypanosomes ; F : microfilaires ; Cellules/µL : nombre de cellules lymphocytaires par microlitre de liquide céphalorachidien (LCR) ; 1 : stade (phase, période) 1 ; SI : stade intermédiaire ; NF : examen non réalisé ; A : état du patient amélioré ; AG : état du patient aggravé ; NA : état du patient non appréciable ; VIH + : co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine ; VIH ± : résultat douteux au test rapide ; VIH - : résultat négatif au test rapide. * Le malade insiste pour être inclus dans le protocole. ** La patiente avait refusé la ponction lombaire lors du dépistage de décembre 2006 et a changé d'avis en janvier 2007.*

3.3.– Statut biologique des patients des districts de Ngabé (groupe « Ngabé 2 »), Mpouya et Gamboma (groupe « Mpouya 2 ») dépistés en juin 2007

Le Tableau 22 présente les données biologiques des patients dépistés en juin 2007 dans les districts de Ngabé (groupe « Ngabé 2 »), Mpouya et Gamboma (groupe « Mpouya 2 »).

Tableau 22 - Statut biologique et classement selon le stade évolutif des patients lors du dépistage réalisé dans les districts de Ngabé, Mpouya et Gamboma (groupes « Ngabé 2 » et « Mpouya 2 ») en juin 2007 avant traitement en juillet 2007 (07/07), 6 mois après traitement en décembre 2007 (07/07), 13 mois après traitement en juin-juillet 2008 (06-07/08), 18 mois après traitement en novembre-décembre 2008 (11-12/08) et 24 mois après traitement en juin-juillet 2009 (06-07/09)

N° anonymat et date	CATT sang total	CATT sérum	Ponction ganglion (T)	CTC ou mAECT	LCR (T/F)	LCR Cellules/µL	Stade au moment du diagnostic	Evolution : amélioré A, aggravé NA
S45 NGANA 07/07	+	NF	T+	NF	T0	03	1	
12/07	+	1/8	NF	T0	T0	03		A
06-07/08	+	1/8	NF	NF	T0	03		A
11-12/08	NF	1/2	NF	T0	T0	02		A
06-07/09	Ne s'est pas présentée							
S46 DOUCH 07/07	+	NF	T+	NF	T0	02	1	
12/07	+	1/4	Enceinte, pas de ponction lombaire					A (clinique)
06-07/08	Enfant malade hospitalisé à Brazzaville							
11-12/08	NF	1/4	NF	T0	T0	01		A, VIH -
06-07/09	NF	NEG	NF	T0, NF	T0	01		A, VIH – guérie
S47 OBAHOB 07/07	+	1/32	T0	T+	T0	02	1	
12/07	+	1/16	NF	T0	T0	03		A
06-07/08	+	1/2	NF	NF	T0	01		A
11-12/08	NF	1/8	NF	T0	T0	02		A, VIH ±
06-07/09	NF	NEG	NF	T0, NF	T0	01		A, VIH – guérie
S48 MOUEM 07/07	+	1/32	T+	T0	T0	04	1	
12/07	+	1/8	NF	T0	T0	03		A
06-07/08	+	1/2	NF	NF	T0	02		A, VIH ±
11-12/08	NF	1/2	NF	T0	T0	01		A, VIH ±
06-07/09	NF	NEG	NF	T0, NF	T0	02		A, VIH – guérie
S49 MOSKI 07/07	+	1/16	NF	T0	T0	02	1	
12/07	+	1/16	NF	T0	T0	01		A
06-07/08	+	1/8	NF	NF	T0	01		A
11-12/08	Ne s'est pas présenté							

06-07/09	NF	NEG	NF	T0, NF	T0	01		A, VIH – guéri
S50 OBEGL 07/07	+	1/16	T0	T0	T0	01	1	
12/07	+	1/16	NF	T0	T0	01		A, VIH -
06-07/08	Ne s'est pas présenté							
11-12/08	NF	1/8	NF	T0	T0	03		A, VIH -
06-07/09	NF	1/2	NF	T0, NF	T0	01		A, VIH – guéri
S51 AMBBE 07/07	+	NF	T+	NF	T0	07	SI	
12/07	Ne s'est pas présenté							
06-07/08	Ne s'est pas présenté							
11-12/08	Ne s'est pas présenté							
06-07/09	Ne s'est pas présenté							
S52 OBAHON 07/07	+	NF	T+	NF	T0	08	SI	
12/07	+	1/8	NF	T0	T0	06		NA – VIH ±
06-07/08	+	1/2	NF	NF	T0	01		A, VIH -
11-12/08	NF	1/4	NF	T0	T0	04		A, VIH -
06-07/09	NF	1/2	NF	T0, NF	T0	02		A, VIH – guéri
S53 ASSBR 07/07	+	NF	T+	NF	T0	14	SI	
12/07	+	1/8	NF	T0	T0	02		A, VIH ±
06-07/08	-	NF	NF	NF	T0	02		A, VIH -
11-12/08	NF	1/2	NF	T0	T0	04		A, VIH -
06-07/09	NF	NEG	NF	T0, NF	T0	01		A, VIH – guérie
S54 MBANI 07/07	+	1/16	NF	T0	T0	01	1	
12/07	+	1/8	NF	T0	T0	01		A, VIH –
06-07/08	+	1/4	NF	NF	T0	01		A, VIH –
11-12/08	NF	1/4	NF	T0	T0	01		A, VIH –
06-07/09	NF	NEG	NF	T0, NF	T0	01		A, VIH – guérie
S55 TADMA 07/07	+	1/32	T0	T0	T0	04	1	
12/07	Ne s'est pas présentée							
06-07/08	+	1/2	NF	NF	T0	02		A
11-12/08	NF	1/2	NF	T0	T0	02		A, VIH -
06-07/09	NF	1/2	NF	T0, NF	T0	01		A, VIH – guérie
S56 OKOYV 07/07	+	1/8	NF	T+	T0	03	1	
12/07	+	1/2	NF	T0	T0	03		A
06-07/08	Ne s'est pas présentée							
11-12/08	NF	1/2	NF	T0	T0	02		A, VIH + ?
06-07/09	NF	NEG	NF	T0, NF	T0	03		A, VIH – guérie
S57 MBAMAR 07/07	+	1/32	NF	T+	T0	01	1	VIH +
12/07	Ne s'est pas présentée							
06-07/08	+	1/16	NF	NF	T0	01		VIH +
11-12/08	Ne s'est pas présentée							
06-07/09	Ne s'est pas présentée : la polysomnographie étant douteuse, on essaie vainement de la contacter							
S58 ITOIK 07/07	+	NF	NF	T+	T0	03 GR +++	1	
12/07	+	1/16	NF	T0	T0	03		A
06-07/08	Ne s'est pas présentée							
11-12/08	Ne s'est pas présentée							
06-07/09	Ne s'est pas présentée							
S59 EBOPR 07/07	+	1/16	T0	T0	T0	02	1	
12/07	Ne s'est pas présenté							
06-07/08	Ne s'est pas présenté							

11-12/08	Ne s'est pas présenté							
06-07/09	Ne s'est pas présenté							
S60 OBABL 07/07	+	NF	NF	T+	T0	04	1	VIH ±
12/07	Ne s'est pas présenté							
06-07/08	+	1/8	NF	NF	T0	05		VIH -
11-12/08	Ne s'est pas présenté							
06-07/09	Ne s'est pas présenté							
S61 NGAAD 07/07	+				NF	NF (grossesse)	Stade 2 clinique	
12/07	Décédée pendant le traitement au CHU de Brazzaville							
S62 ELEWE 07/07	+	NF	T+	NF	T0	04	1	
12/07	Ne s'est pas présenté							
06-07/08	Ne s'est pas présenté							
11-12/08	Ne s'est pas présenté							
06-07/09	Ne s'est pas présenté							
S63 DIMWI 07/07	+	1/16	T0	T0	T0	14	SI	
12/07	+	1/8	NF	T0	T0	04		A
06-07/08	+	1/2	NF	NF	T0	05		A
11-12/08	Ne s'est pas présenté							
06-07/09	Ne s'est pas présenté							
S64 IKARO 07/07	+	1/32	T0	NF	T0	07	SI	VIH +
12/07	Ne s'est pas présenté							
06-07/08	Ne s'est pas présenté							
11-12/08	Ne s'est pas présenté							
06-07/09	Ne s'est pas présenté							
S65 NGAPA 07/07	+	1/32	T0	T+	T0	02	1	
12/07	+	1/2	NF	T0	T0	01		A
06-07/08	+	1/16	NF	NF	T0	01		A
11-12/08	NF	1/16	NF	T0	T0	03		A, VIH -
06-07/09	NF	NF	NF	NF	T0	01		A guérie
S66 IKOME 07/07	+	1/32	T0	T+	T0	34	2	
12/07	+	1/32	NF	T0	T0	04		A
06-07/08	+	1/16	NF	NF	T0	05		A
11-12/08	NF	1/4	NF	T0	T0	02		A, VIH -
06-07/09	NF	NF	NF	NF	T0	02		A guérie
S67 ATIDI 07/07	+	NF	T+	NF	T0	05	1	
12/07	+	1/16	NF	T0	T0	03		A
06-07/08	-	NF	NF	NF	T0	02		A, VIH ±
11-12/08	NF	1/2	NF	T0	T0	02		A, VIH -
06-07/09	Ne s'est pas présentée, peut être considérée comme guérie							
S68 YANRE 07/07	+	NF	T+	NF	T0	404	2	
12/07	+	1/4	NF	T0	T0	10		A
06-07/08	+	1/2	NF	NF	T0	05		A
11-12/08	NF	1/2	NF	T0	T0	10		NA, VIH -
06-07/09	NF	1/2	T0	T0, NF	T0	03		A, VIH – à revoir
S69 NTSJE 07/07	+	1/32	T0	T+	T0	05	1	
12/07	+	1/16	NF	T0	T0	02		A
06-07/08	+	1/16	NF	NF	T0	01		A
11-12/08	Ne s'est pas présentée							
06-07/09	Ne s'est pas présentée : il faudrait la revoir une fois avant d'affirmer la guérison							
S70 OKABE 07/07	+	1/32	T0	T+	T0	05	1	
12/07	+	1/8	NF	T0	T0	03		A

06-07/08	+	1/4	NF	NF	T0	02		A
11-12/08	NF	1/2	NF	T0	T0	03		A, VIH -
06-07/09	NF	1/4	NF	T0, NF	T0	01		A guérie
S71 MAKMA 07/07	+	NF	T+	NF	T+	76	2	
12/07	+	1/16	NF	T0	T0	06		A
06-07/08	Ne s'est pas présenté							
11-12/08	Ne s'est pas présenté							
06-07/09	Ne s'est pas présenté							
S72 NGAMI 07/07	+	1/16	T+	NF	T0	02	1	
12/07	+	1/16	NF	T0	T0	2		A
06-07/08	+	1/8	NF	NF	T0	02		A
11-12/08	NF	1/2	NF	T0	T0	03		A
06-07/09	Ne s'est pas présentée : peut être considérée comme guérie							
S73 NGAED 07/07	+	NF	T+	NF	T0	27	2	
12/07	+	1/2	NF	T0	T0	10		A
06-07/08	+	1/4	NF	NF	NF	NF	Grossesse	NA
11-12/08	NF	NEG	NF	T0	T0	60	**Re-traitée**	AG, VIH -
06-07/09	NF	NEG	NF	T0, NF	T0	01		A, VIH – à revoir
S74 TSEEL 07/07	+	NF	T+	NF	T0	177	2	
12/07	+	1/4	NF	T0	T0	20		A
06-07/08	Ne s'est pas présentée							
11-12/08	NF	1/4	NF	T0	T0	04		A
06-07/09	Ne s'est pas présentée : à revoir							
S75 NGOEL 07/07	+	NF	T+	NF	T0	02	1	
12/07	+	1/16	NF	T0	T0	02		A
06-07/08	+	1/8	NF	NF	T0	02		A
11-12/08	NF	1/2	NF	T0	T0	01		A, VIH -
06-07/09	Ne s'est pas présentée : devrait être considérée comme guérie							
S76 OKOJA 07/07	+	NF	T+	NF	T0	02	1	
12/07	+	1/8	NF	T0	T0	02		A
06-07/08	+	1/8	NF	NF	T0	01		A
11-12/08	Ne s'est pas présentée							
06-07/09	Ne s'est pas présentée : pourrait être considérée comme guérie							
S77 MBOJU* 07/07	+	1/32	NF	T0	NF	NF	Ne s'est jamais présentée par la suite	

*CATT : Card Agglutination Trypanosomiasis Test ; CATT sérum 1/16 : CATT réalisé dans le sérum avec dilution au 1/16 ; Hém. : prélèvement hémolysé ; CTC : centrifugation du sang en tube capillaire ; mAECT : minicolonne échangeuse d'ions - lorsque l'examen a été réalisé, il est indiqué entre parenthèses (mAECT) ; T+, présence, ou T0, absence, de trypanosomes ; F : microfilaires ; Cellules/μL : nombre de cellules lymphocytaires par microlitre de liquide céphalorachidien (LCR) ; 1 : stade (phase, période) 1 ; SI : stade intermédiaire ; NF : examen non réalisé ; A : état du patient amélioré ; AG : état du patient aggravé ; NA : état du patient non appréciable ; VIH + : co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine ; VIH ± : résultat douteux au test rapide ; VIH - : résultat négatif au test rapide. * : patiente de Sedeck qui a été convoquée à Brazzaville où les examens devaient être réalisés, mais qui ne s'est jamais présentée (serait de la République démocratique du Congo).*

3.4.– Statut biologique des patients lors du dépistage réalisé dans le district de Ngabé en juin 2008

Le Tableau 23 présente les données biologiques des patients dépistés dans le district de Ngabé (groupe « Ngabé 3 ») en juin 2008. Deux patients absents en juillet 2008 ont rejoint Mpouya en décembre 2008 (S126 ELERO et S127 MBOHE). Trois patients avaient été recrutés en dépistage passif en juillet 2008 (S123 YOKMA, S124 OBOMA et S125 MBOAN).

Tableau 23 - Statut biologique et classement selon le stade évolutif des patients recrutés lors du dépistage réalisé dans le district de Ngabé en juin 2008 : avant traitement en juillet 2008 (06-07/08), six mois après traitement (12/08, en décembre 2008) et 12 mois après traitement en juin-juillet 2009 (06-07/09)

N° anonymat et date	CATT sang total	CATT sérum	Ponction ganglion (T)	CTC ou mAECT	LCR (T/F)	LCR Cellules/µL	Stade au moment du diagnostic	Evolution : amélioré A, aggravé NA
S95 OMBHO 06-07/08	+	1/8	T0	T+	T0	8	SI	VIH -
11-12/08	NF	1/2	N	T0	T0	1		A, VIH -
06-07/09	NF	NEG	NF	T0, NF	T0	3		A, VIH -
S96 NDZJU 06-07/08	+	1/16	NF	T0	T0	3	1	VIH -
11-12/08	NF	NEG	NF	T0	T0	2		A, VIH -
06-07/09	NF	NEG	NF	T0, NF	T0	2		A, VIH -
S97 ANTEL 06-07/08	+	NF	T+	NF	T0	24 (hématies ±)	2	VIH ±
11-12/08	NF	1/2	NF	T0	T0	1		A, VIH -
06-07/09	NF	1/4	NF	T0, NF	T0	1		A, VIH -
S98 NZIJO 06-07/08	+	NF	T+	NF	T0	8	SI	VIH +
11-12/08	NF	1/4	NF	T0	T0	4		VIH +
06-07/09	NF	1/2	NF	T0, NF	T0	1		A, VIH +
S99 NGAJE 06-07/08	+	1/32	T0	T+	T0	7	SI	VIH -
11-12/08	NF	1/16	NF	T0	T0	1		A, VIH -
06-07/09	NF	1/2	NF	T0, NF	T0	1		A, VIH -
S100 MOUER 06-07/08	+	1/8	NF	T+	T0	2	1	VIH ±
11-12/08	Ne s'est pas présenté							
06-07/09	Ne s'est pas présenté							
S101 OBOMI 06-07/08	+	1/32	NF	T0	T0	1	1	VIH ±
11-12/08	NF	1/16	NF	T0	T0	1		A, VIH -
06-07/09	NF	1/2	NF	T0, NF	T0	3		A, VIH -
S102 EYEMA 06-07/08	+	1/16	T0	T+	T0	4	1	VIH -
11-12/08	NF	1/2	NF	T0	T0	3		A, VIH -
06-07/09	NF	1/2	NF	T0, NF	T0	3		A, VIH -
S103 NGAPE 06-07/08	+	NF	T+	NF	T0	2	1	VIH -
11-12/08	NF	1/4	NF	T0	T0	2		A, VIH -
06-07/09	NF	1/2	NF	T0, NF	T0	2		A, VIH -
S104 NGUND 06-07/08	+	NF	T+	NF	T+	336	2	VIH -
11-12/08	NF	1/8	NF	T0	T0	8		A, VIH -
06-07/09	NF	1/4	NF	T0, NF	T0	3		A, VIH -
S107 MOKPA 06-07/08	+	1/16	NF	T+	T0	6	SI	VIH -
11-12/08	Ne s'est pas présenté							
06-07/09	NF	1/4	NF	T0, NF	T0	2		A, VIH -
S108 MBOMO 06-07/08	+	NF	T+	NF	T+	312	2	A, VIH -
11-12/08	NF	1/4	NF	T0	T0	18		A, VIH ±
06-07/09	Ne s'est pas présenté							
S109 LIKAL 06-07/08	+	1/32	T0	T+	T0	7 1 macrophage	SI	VIH ±
11-12/08	NF	1/4	NF	T0	T0	2		A, VIH ±
06-07/09	NF	1/2	NF	T0, NF	T0	2		A, VIH -
S110 YAVNA 06-07/08	+	1/16	T0	T0	T0	2	1	A, VIH -

11-12/08	Ne s'est pas présenté							
06-07/09	+	1/16	T0	T0, T0	T0	2		VIH – Traitée 07/09
S111 IKAJO 06-07/08	+	NF	T+	NF	T0	1	1	NF
11-12/08	NF	1/2	NF	T0	T0	2		A, VIH -
06-07/09	NF	1/2	NF	T0, NF	T0	1		A, VIH -
S112 ONDCA 06-07/08	+	NF	NF	GE T+	T0	5	1	VIH -
11-12/08	DCD							
S113 ABOCH 06-07/08	+	1/32	T0	T0	T0	1	1	VIH -
11-12/08	NF -	1/8	NF	T0	T0	1		A, VIH -
06-07/09	NF	1/2	NF	T0, NF	NF	NF	Enceinte 6 mois	A, VIH -
S114 ESSGU 06-07/08	+	1/16	NF	T+	T0	1	1	NF
11-12/08	Ne s'est pas présenté							
06-07/09	Ne s'est pas présenté							
S115 EYOCL 06-07/08	+	NF	T+	NF	T0	2	1	VIH ±
11-12/08	NF	1/2	NF	T0	T0	2		A, VIH -
06-07/09	NF	1/2	NF	T0, NF	T0	2		A, VIH -
S116 NGAMA 06-07/08	+	1/16	NF	T+	T0	1	1	VIH ±
11-12/08	NF	1/8	NF	T0	T0	1		A, VIH -
06-07/09	NF	1/2	NF	T0, NF	T0	1		A, VIH -
S117 BAOCH 06-07/08	+	1/8	T0	T+	T0	3	1	VIH +
11-12/08	NF	1/16	NF	T0	T0	1		A, VIH ±
06-07/09	NF	1/4	NF	T0, NF	T0	2		A, VIH -
S118 OKOSA 06-07/08	+	1/32	NF	T+	T+	105	2	A, VIH -
11-12/08	NF	1/8	NF	T0	T0	5		A, VIH -
06-07/09	NF	1/4	NF	T0, NF	T0	2		A, VIH -
S119 ZOBSI 06-07/08	+	1/32	NF	T+	T0	2	1	VIH -
11-12/08	NF	1/16	NF	T0	T0	2		A, VIH -
06-07/09	NF	1/8	NF	T0, NF	T0	2		A, VIH -
S120 ITOLA 06-07/08	+	1/32	NF	T+	T0	5	1	VIH ±
11-12/08	NF	1/2	NF	T0	T0	2		A, VIH -
06-07/09	NF	1/4	NF	T0, NF	T0	6		NA, VIH -
S121 OKEBL 06-07/08	+	1/8	T+	NF	T0	3	1	VIH ±
11-12/08	NF	1/8	NF	T0	T0	1		A, VIH -
06-07/09	NF	1/4	NF	T0, NF	T0	1		A, VIH -
S122 PAMBA 06-07/08	+	1/32	NF	T+	T0	4	1	VIH -
11-12/08	NF	1/8	NF	T0	NF	NF		A, VIH - Enceinte
06-07/09	NF	1/4	NF	T0, NF	T0	1		A, VIH -
S123 YOKMA 06-07/08	+	NF	T+	T+	T0	726	2	VIH +
11-12/08	NF	1/8	NF	T0	T0	22		A, VIH ±
06-07/09	NF	1/4	NF	T0, NF	T0	8		A, VIH -
S124 OBOMA 06-07/08	+	1/32	T+	NF	T0	3	1	VIH +
11-12/08	NF	1/8	NF	T0	T0	1		A, VIH +

06-07/09	NF	1/2	NF	T0, NF	T0	2		A, VIH +
S125 MBOAN 06-07/08	+	1/32	T0	T+	T0	6	SI	VIH +
11-12/08	NF	1/4	NF	T0	T0	1		A, VIH ±
06-07/09	NF	1/2	NF	T0, NF	T0	2		A, VIH -
S126 ELERO 11-12/08	NF	1/8	NF	T0	T0	6	SI	VIH -
06-07/09	NF	1/2	NF	T0, NF	NF	NF	Enceinte 3 mois	A, VIH -
S127 MBOHE 11-12/08	NF	1/16	NF	T0	T0	2	1	VIH -
06-07/09	NF	NF	NF	NF	T0	2		NF
S128 LOTMA 11-12/08	NF	1/16	NF	T0	T0	6	SI	VIH -
06-07/09	NF	1/2	NF	T0, NF	T0	2		A, VIH -
S129 BONJL 11-12/08	NF	1/16	NF	T0	T+	55	2	VIH -
06-07/09	NF	1/16	NF	T0, NF	T0	8		A, VIH -

CATT : Card Agglutination Trypanosomiasis Test ; CATT sérum 1/16 : CATT réalisé dans le sérum avec dilution au 1/16 ; Hém. : prélèvement hémolysé ; CTC : centrifugation du sang en tube capillaire ; mAECT : minicolonne échangeuse d'ions - lorsque l'examen a été réalisé, il est indiqué entre parenthèses (mAECT) ; T+, présence, ou T0, absence, de trypanosomes ; F : microfilaires ; Cellules/µL : nombre de cellules lymphocytaires par microlitre de liquide céphalorachidien (LCR) ; 1 : stade (phase, période) 1 ; SI : stade intermédiaire ; NF : examen non réalisé ; A : état du patient amélioré ; AG : état du patient aggravé ; NA : état du patient non appréciable ; VIH + : co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine ; VIH ± : résultat douteux au test rapide ; VIH - : résultat négatif au test rapide.

3.5.– Statut biologique des patients lors du dépistage réalisé dans le district de Ngabé et le district de Mpouya en juin 2009

Le Tableau 24 présente les données biologiques des patients dépistés dans le district de Ngabé et le district de Mpouya en juin 2009. Aucun trypanosome n'a été retrouvé chez 8 patients (S147 BOZCH, S149 BOZLE, S150 BOKPR, S154 EBORO, S158 MONVI, S160 AKOPH, S161 OBAYV, S164 OBAOC). Ils ont néanmoins été traités selon le protocole en vigueur au PNLTHA (traitement des patients dont le CATT sérum est $\geq 1/16^{e}$). Chez le patient S159 NDZSI, aucun trypanosome n'a été détecté dans le sang. Par contre, le parasite a été observé dans le LCR. Cinq patients ont été diagnostiqués comme étant au stade 2. Quatre patients étaient au stade intermédiaire. Treize patients étaient au stade 1.

Tableau 24 - Statut biologique et classement selon le stade évolutif des patients lors du dépistage réalisé dans le district de Ngabé et le district de Mpouya en juin 2009 avant traitement en juillet 2009 (06-07/09)

N° anonymat et date	CATT sang total	CATT sérum	Ponction ganglion (T)	CTC ou mAECT	LCR (T/F)	LCR Cellules/µL	Stade au moment du diagnostic	Evolution : amélioré A, aggravé NA
S140 ITOGE 06-07/09	+	1/32	T+	NF, NF	T+	398	2	VIH -
S141 KOYGL 06-07/09	+	NF	T+	NF, NF	T0	04	1	VIH NF
S142 MALOR 06-07/09	+	1/16	T+	NF, NF	T0	08	SI	VIH -
S143 NGACY	Ne s'est jamais présenté							
S144 ENGME 06-07/09	+	1/16	T+	T0, T+	T0	02	1	VIH NF
S145 BOUJO 06-07/09	+	1/16	T0	T0, T+	T0	02	1	VIH -
S146 BOTAL 06-07/09	+	1/16	T+	NF, NF	T0	03	1	VIH -
S148 MOUSO 06-07/09	+	NF	T+	NF, NF	T+	364	2	VIH -
S147 BOZCH 06-07/09	+	1/32	T0	T0, T0	T0	03	1	VIH -

S149 BOZLE 06-07/09	+	1/32	T0	T0, T0	T0	01	1	VIH -
S150 BOKPR 06-07/09	+	1/16	T0	T0, T0	T0	01	1	VIH -
S151 SAMBE 06-07/09	+	1/16	NF	T+, NF	T0	02	1	VIH -
S152 BINBO 06-07/09	+	NF	T+	NF, NF	Ne s'est pas présenté pour la ponction lombaire			
S153 EBOGH 06-07/09	+	1/32	T0	T0, T+	T0	03	1	VIH -
S154 EBORO 06-07/09	+	1/16	T0	T0, T0	T0	03	1	VIH -
S155 EBOYA* 06-07/09	+	1/8	T0	T0, NF	T0	02		AT, VIH -
S156 NGOPI 06-07/09	+	1/32	NF	NF, T+	T0	01	1	VIH -
S157 LEBAT 06-07/09	+	1/16	NF	NF, T+	T0	07	SI	VIH NF
S158 MONVI 06-07/09	+	1/32	T0	NF, NF	T0	20	2	VIH -
S159 NDZSI 06-07/09	+	1/32	NF	NF, NF	T+	386	2	VIH +
S160 AKOPH 06-07/09	+	1/16	NF	T0, NF	T0	01	1	VIH -
S161 OBAYV 06-07/09	+	1/32	T0	NF, T0	T0	15	SI	VIH ±
S162 IBOFR 06-07/09	+	1/32	T+	NF, NF	T+	108	2	VIH NF
S163 MANPR 06-07/09	+	1/16	T0	NF, T+	T0	03	1	VIH NF
S164 OBAOC 06-07/09	+	1/32	NF	T0, NF	T0	06	SI	VIH NF

*CATT : Card Agglutination Trypanosomiasis Test ; CATT sérum 1/16 : CATT réalisé dans le sérum avec dilution au 1/16 ; CTC : centrifugation du sang en tube capillaire ; mAECT : minicolonne échangeuse d'ions - lorsque l'examen a été réalisé, il est indiqué entre parenthèses (mAECT) ; T+, présence, ou T0, absence, de trypanosomes ; F : microfilaires ; Cellules/µL : nombre de cellules lymphocytaires par microlitre de liquide céphalorachidien (LCR) ; Hém. : prélèvement hémolysé ; 1 : stade (phase, période) 1 ; SI : stade intermédiaire ; NF : examen non réalisé ; AT : ancien trypanosomé traité ; VIH + : co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine ; VIH ± : résultat douteux au test rapide ; VIH - : résultat négatif au test rapide. * Le malade insiste pour être inclus dans le protocole.*

3.6.– Statut biologique des patients au stade 2 recrutés par dépistage passif et traités au CHU de Brazzaville depuis août 2007

Le Tableau 25 présente les données biologiques des patients recrutés par dépistage passif et traités au CHU de Brazzaville depuis août 2007.

Tableau 25 – Statut biologique des patients au stade 2 dépistés passivement depuis août 2007 au CHU de Brazzaville, avant et après traitement

N° anonymat et date	CATT sang total	CAT T sérum	Ponction ganglion (T)	CTC ou MAECT	LCR (T/F)	LCR Cellules/µL	Stade évolutif	Evolution : amélioré A, aggravé NA
S78 OSSHE 08/08/07	+	NF	T+	NF	T0	55	2	
15/05/08	-	NF	T0	T0	T0	8		A
S79 NSIRO 10/08/07	NF	NF	T0	T0	T+	545	2	Décédé le 25/08/07
S80 NKOTH 22/08/07	+	1/32	T+	NF	T+	142	2	
15/05/08	-	NF	NF	NF	T0	4		A
20/09/08	-	NF	NF	T0	T0	2		A
S81 OKOMA 24/08/07	+	1/32	T+	NF	T0	323	2	
29/04/08	-	-	NF	NF	T0	6		A
S82 AKIDI 30/08/07	+	NF	NF	NF	T+	90	2	
29/04/08	-	NF	NF	NF	T0	1		A
S83 MVOKE 30/08/07	+	NF	T+	NF	T+	224	2	
21/03/08	-	NF	NF	NF	T0	2		A
28/10/08	-	NF	NF	NF	T0	5		A
S84 MAMBE 13/08/07	NF	NF	NF	NF	T+	115	2	
18/04/08	-	NF	NF	T0	T0	8		A
13/10/08	-	NF	NF	T0	NF	NF		Enceinte de 6 mois
S85 IKONI 03/10/07	+	1/16	T0	NF	T+	175	2	
S86 NGODE 24/09/07	+	1/16	T+	NF	T0	76	2	
15/04/08	+	1/8	NF	T0	T0	2		A
S87 AKONA 18/02/08	+	1/8	T0	T0	T+	145	2	Décédée le 26/02/08
S88 NGORO 12/02/08	NF	NF	NF	NF	T0	87	2	
S89 MASHE 05/03/08	+	1/32	T+	NF	T+	780	2	
S90 ONDRO 06/03/08	+	1/32	T+	NF	T+	572	2	
05/10/08	+	1/16	NF	T0	T0	12		A
S91 MPIRA 04/04/08	NF	NF	T0	NF	T+	102	2	3e rechute détectée au contrôle
03/11/08	-	NF	T0	T0	T0	10		A
S92 ONDRA 07/04/08	+	1/32	T+	T0	T0	435	2	
S93 ONDDU 13/05/08	+	1/32	T0	NF	T0	232	2	
S94 ELEST 13/05/08	+	1/32	T0	T0	T+	134	2	
S130 MOUGA 04/08/08	+	1/32	T+	NF	T+	785	2	
S131 MOKED 01/08/08	+	1/32	T+	NF	T+	156	2	
S132 BOULU	+	1/32	T+	NF	T+	953	2	

04/08/08								
S133 OKOCOR 18/08/08	+	1/32	T+	NF	T0	72	2	
S134 EFFDE 18/08/08	+	1/32	T0	T0	T+	332	2	
S135 BALCO 22/07/08	+	1/32	T+	T0	T+	338	2	
S136 TALEM 16/09/08	+	1/32	NF	T0	T0	104	2	
S137 EDZAD 17/09/08	+	1/32	T0	T+	T0	78	2	HIV +
S138 KIBCH 19/09/08	+	1/16	NF	T0	T+	188	2	
S139 MAYCA 13/10/08	NF	NF	T+	NF	T+	1127	2	
S165 MALPR 09/02/09	+	NF	T+	NF	T+	584	2	
S166 YOMRO 26/02/09	+	NF	T+	NF	T+	1112	2	
S167 BINBO 14/06/09	+	NF	T+	NF	T0	654	2	

CATT : Card Agglutination Trypanosomiasis Test ; CATT sérum 1/16 : CATT réalisé dans le sérum avec dilution au 1/16 ; Hém. : prélèvement hémolysé ; CTC : centrifugation du sang en tube capillaire ; mAECT : minicolonne échangeuse d'ions - lorsque l'examen a été réalisé, il est indiqué entre parenthèses (mAECT) ; T+, présence, ou T0, absence, de trypanosomes ; F : microfilaires ; Cellules/µL : nombre de cellules lymphocytaires par microlitre de liquide céphalorachidien (LCR) ; 1 : stade (phase, période) 1 ; SI : stade intermédiaire ; NF : examen non réalisé ; A : état du patient amélioré ; AG : état du patient aggravé ; NA : état du patient non appréciable ; VIH + : co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine ; VIH ± : résultat douteux au test rapide ; VIH - : résultat négatif au test rapide.

4.– L'analyse du sommeil

4.1.- L'étude polysomnographique chez les patients sur le terrain

Rappel de la technique

Les patients inclus dans l'étude ont eu un enregistrement polysomnographique de 24 heures. Les enregistrements ont été recueillis grâce à cinq polygraphes numériques portables Vitaport 3® (Temec, Kerkrade, Pays-Bas). L'électroencéphalogramme a été recueilli à partir d'électrodes cupules en argent (Temec, Kerkrade, Pays-Bas) fixées au scalp par du collodion après dégraissage soigneux du cuir chevelu. Les électrodes cupules (Temec) ont été placées sur les sites conventionnels (système 10-20 international de placement des électrodes électroencéphalographiques) C3, C4, P3, P4 et Cz, une autre électrode étant mise à la terre. Les montages ont été réalisés avec Cz en référence commune (C3-Cz, C4-Cz, P3-Cz, P4-Cz). Deux électrodes Neuroline® repositionnables (Ambu-France, Le Haillan, France) ont été placées sur les muscles de la houppe du menton (EMG) et deux autres en oblique au-dessus et au-dessous des cantus, en diagonale pour capter tous les mouvements oculaires (EOG). Deux électrodes Blue Sensor (Ambu-France, Le Haillan, France) ont été positionnées en diagonale entre le creux sous-claviculaire droit et le 6^{e} ou le 8^{e} espace intercostal gauche pour la saisie de l'électrocardiogramme (ECG).

La lecture des enregistrements a été réalisée avec le logiciel PRANA (PhiTools, Strasbourg, France). La Figure 36 est un exemple de l'interface du logiciel PRANA pour l'analyse des états de veille et de sommeil. L'éveil est subdivisé en éveil actif (sujet yeux ouverts, forte activité musculaire), l'éveil calme yeux clos (activité EEG alpha à 9-13 Hz prédominante). Le sommeil orthodoxe débute par le stade 1, qui est caractérisé par une activité mixte comportant des fréquences rapides de la bande bêta (13-20 Hz) et des activités alpha mêlées à des fréquences EEG lentes de la bande thêta (5-7 Hz) et à des fréquences très rapides de la bande gamma en bouffées (32-50 Hz). Le stade 2 de sommeil orthodoxe est caractérisé par la survenue de complexes K (ondes biphasiques amples durant 0,5 s) et de fuseaux de sommeil d'une durée de 1 à 2 s (activité EEG sigma à 12-16 Hz). Le sommeil lent profond est composé du stade 3 et du stade 4, avec l'invasion progressive du

tracé EEG par une activité EEG lente de la bande de fréquence delta (0,5-4 Hz). L'activité EMG et EOG est réduite aux stades 2, 3 et 4. Le sommeil paradoxal présente une activité EEG voisine de celle du stade 1, avec survenue de trains d'ondes thêta prenant fréquemment l'aspect en dents de scie, surtout en début de phase. L'activité EMG est abolie, exception faite pour des fasciculations fines de fibres unitaires. Les globes oculaires sont animés de mouvements rapides caractéristiques de cet état de sommeil. Par ailleurs, la fréquence cardiaque est irrégulière, de même que le rythme respiratoire.

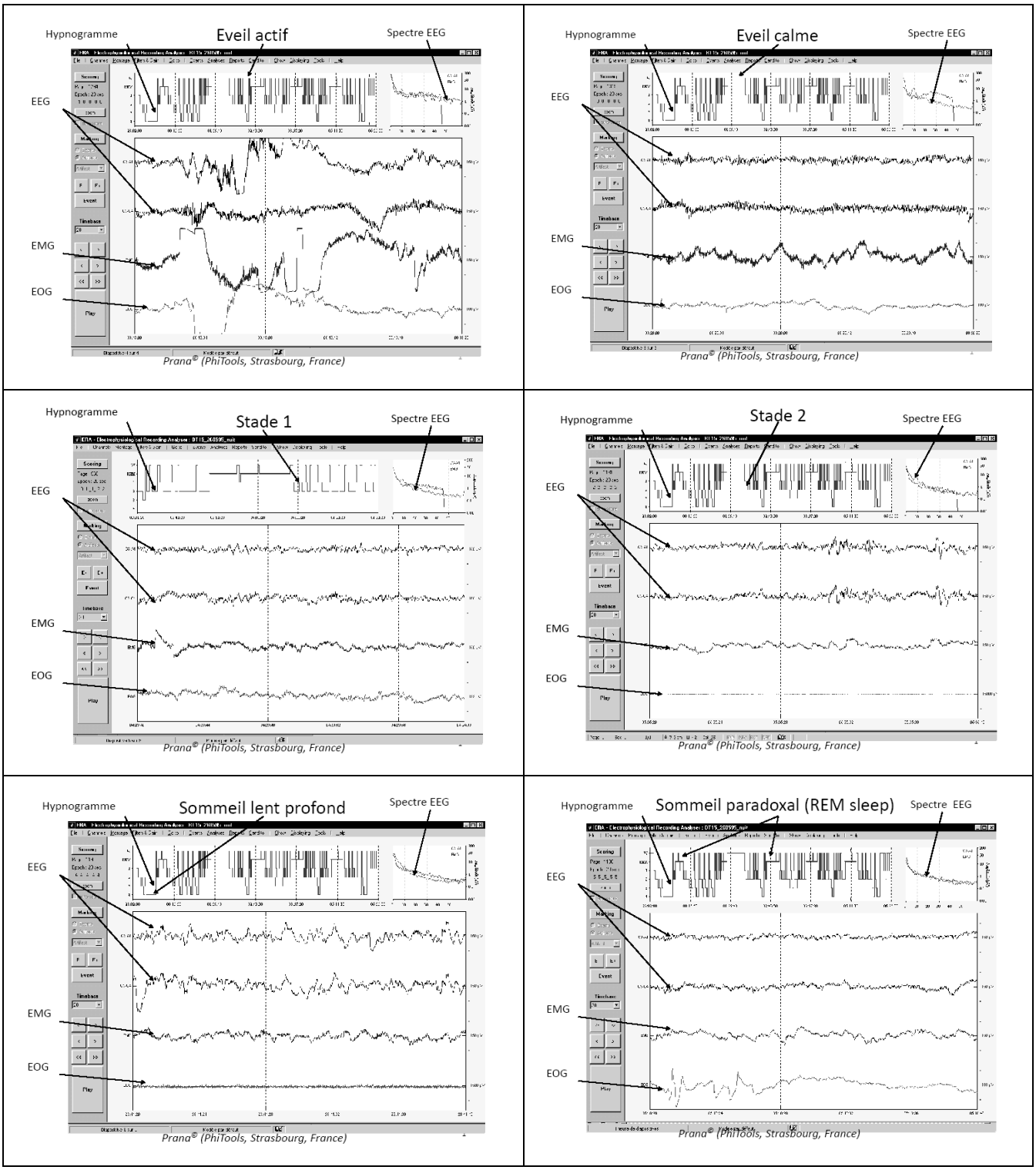


Figure 36 – Exemples représentatifs des tracés polygraphiques de chaque état de veille et de sommeil à partir de l'interface PRANA. Noter que l'hypnogramme est dessiné selon la technique américaine, le sommeil paradoxal (REM) étant représenté en position intermédiaire entre l'éveil et le stade 1 de sommeil orthodoxe (pour la légende, voir texte).

4.1.1.- Caractéristiques temporelles des enregistrements

Les horaires d'enregistrement réalisés lors de la campagne de recherche de mai 2005 à juillet 2009 sont donnés dans le Tableau 26. La durée d'enregistrement en minutes est également indiquée.

Tableau 26 – Date et horaire des enregistrements polysomnographiques recueillis chez les patients des districts de Mpouya, Ngabé et Gamboma lors de leur séjour à Mpouya

N° Anonymat	Avant traitement		Durée (min)	Suivi à 1-3 mois		Durée (min)	Suivi à 6 mois		Durée (min)	Suivi à 12 mois		Durée (min)	Suivi à 18mois		Durée (min)	Suivi à 24 mois		Durée (min)
	début	arrêt		début	arrêt		début	arrêt		début	arrêt		début	arrêt		début	arrêt	
S1 ETABI	28/05/05 13.15 h	29/05/05 10.15 h	1260															
S2 OKOFL	03/06/05 14.31 h	04/06/05 11.03 h	1232							27/05/06 10.46 h	28/05/06 10.53 h	1446						
S3 OKEME	28/05/05 14.43 h	29/05/05 10.46 h	1203															
S4 EKACO	29/05/05 18.18 h	30/05/05 17.35 h	1397	27/05/06 11.31 h	28/05/06 11.31 h	1440												
S5 DIACH	31/05/05 19.03 h	01/06/05 15.15 h	1212							27/05/06 12.10 h	28/05/06 11.42 h	1412						
S6 OSSJE	14/06/05 13.23 h	15/06/05 11.31 h	1328				02/06/06 08.36 h	03/06/06 08.08 h	1412									
S7 SAMGE	29/10/05 18.58 h	30/10/05 16.38 h	1300	28/05/06 11.55 h	29/05/06 11.07 h	1392	12/11/06 09.34 h	13/11/06 08.40 h	1386	13/07/07 09.35 h	14/07/07 09.07 h	1412	20/11/07 09.54 h	21/11/07 08.54 h	1380	26/06/08 10.47 h	27/06/08 10.47 h	1440
S8 BOUCH	30/10/05 10.47 h	31/10/05 09.06 h	1361	02/06/06 10.07 h	03/06/06 09.56 h	1429	11/11/06 09.22 h	12/11/06 08.47 h	1405	28/06/07 12.29 h	29/06/07 11.09 h	1360	24/11/07 08.33 h	25/11/07 08.21 h	1428	26/06/08 09.14 h	27/06/08 09.19 h	1445
S9 OLAOL	27/10/05 17.13 h	28/10/05 15.15 h	1322	02/06/06 11.07 h	03/06/06 10.39 h	1412	12/11/06 12.08 h	13/11/06 11.29 h	1401	29/06/07 08.58 h	30/06/07 08.00 h	1382	19/11/07 11.20 h	20/11/07 11.40 h	1460	27/06/08 11.11 h	28/06/08 11.18 h	1447
S10 OKASO	28/10/05 11.00 h	29/10/05 09.10 h	1330	05/06/06 09.09 h	06/06/06 08.44 h	1413	12/11/06 11.06 h	13/11/06 10.43 h	1417	30/06/07 08.36 h	01/07/07 08.13 h	1417	30/11/07 09.49 h	01/12/07 09.47 h	1438	26/11/08 09.59 h	27/11/08 10.01 h	1442
S11 NGUPA	28/10/05 13.35 h	29/10/05 11.35 h	1320				05/06/06 09.24 h	06/06/06 09.07 h	1423	10/11/06 09.23 h	11/11/06 08.28 h	1385	27/06/07 10.23 h	28/06/07 09.26 h	1383	17/11/07 09.29 h	18/11/07 08.29 h	1380
S12 MAKAG	28/10/05 16.45 h	29/10/05 14.55 h	1330				04/06/06 12.09 h	05/06/06 11.51 h	1422	13/11/06 12.15 h	14/11/06 11.19 h	1384	27/06/07 12.44 h	28/06/07 12.15 h	1411	28/11/07 11.43 h	29/11/07 11.24 h	1421
S13 PEMCH	28/10/05 18.04 h	29/10/05 17.08 h	1384				07/06/06 10.12 h	08/06/06 10.00 h	1428	12/11/06 10.12 h	13/11/06 10.00 h	1428	27/06/07 12.15 h	28/06/07 11.32 h	1403	18/11/07 10.20 h	19/11/07 09.20 h	1380
S14 DOUHU	29/10/05 11.00 h	30/10/05 09.07 h	1327	01/06/06 07.51 h	02/06/06 07.24 h	1413	11/11/06 13.19 h	12/11/06 12.35 h	1396	29/06/07 09.49 h	30/06/07 08.42 h	1373	18/11/07 09.19 h	19/11/07 08.19 h	1380	27/06/08 09.18 h	28/06/08 09.12 h	1434
S15 MBACL	29/10/05 13.35 h	30/10/05 11.58 h	1343	04/06/06 10.36 h	05/06/06 10.14 h	1418	13/11/06 10.32 h	14/11/06 09.38 h	1388	01/07/07 09.47 h	02/07/07 09.31 h	1424	18/11/07 11.58 h	19/11/07 10.58 h	1380	04/07/08 10.56 h	05/07/08 10.56 h	1440
S16 MBOAR	29/10/05 16.07 h	30/10/05 13.51 h	1304				28/05/06 12.13 h	29/05/06 11.27 h	1394	13/11/06 13.15 h	14/11/06 12.28 h	1395	30/06/07 12.18 h	01/07/07 11.07 h	1369	17/11/07 1150 h	18/11/07 10.50 h	1380
S17 NGAMA	31/10/05 19.44 h	01/11/05 19.16 h	1408				01/06/06 08.32 h	02/06/06 08.11 h	1419	13/11/06 11.18 h	14/11/06 10.19 h	1381	29/06/07 10.38 h	30/06/07 09.34 h	1376	18/11/07 12.38 h	19/11/07 11.38 h	1380
S18 MOLGO	31/10/05 20.42 h	01/11/05 19.01 h	1319	03/06/06 11.17 h	04/06/06 11.05 h	1428	10/11/06 10.07 h	11/11/06 09.34 h	1407	29/06/07 12.31 h	30/06/07 11.41 h	1390	17/11/07 12.29 h	18/11/07 12.03 h	1414	Guéri	Guéri	
S19 ONDMA	31/10/05 21.03 h	01/11/05 12.07 h	904				04/06/06 11.20 h	05/06/06 11.02 h	1422	11/11/06 12.21 h	12/11/06 11.28 h	1387	06/07/07 09.59 h	07/07/07 09.15 h	1396	06/12/07 09.27 h	07/12/07 09.01 h	1414
S20 TAMNA	01/11/05 16.55 h	02/11/05 15.13 h	1362				02/06/06 09.24 h	03/06/06 09.08 h	1426	14/11/06 09.24 h	15/11/06 09.08 h	1424	03/07/07 08.34 h	04/07/07 08.13 h	1419	Absente	Absente	

S21 OTAAN	**07/11/05 09.54 h**	**08/11/05 07.20 h**	**1286**				**01/06/06 10.13 h**	**02/06/06 10.09 h**	**1436**	**10/11/06 10.13 h**	**11/11/06 10.09 h**	**1436**	**08/07/07 13.40 h**	**09/07/07 12.27 h**	**1367**	**17/11/07 10.55 h**	**18/11/07 11.20 h**	**1465**
S22 IKEPR	**07/11/05 10.57 h**	**08/11/05 09.36 h**	**1359**	**03/06/06 09.43 h**	**04/06/06 09.26 h**	**1423**	**16/11/06 10.09 h**	**17/11/06 09.18 h**	**1389**	**29/06/07 11.51 h**	**30/06/07 10.32 h**	**1361**	**Absent**	**Absent**		**04/07/08 08.09 h**	**05/07/08 08.44 h**	**1475**
S23 PEACH	**06/11/05 11.14h**	**07/11/05 09.56 h**	**1362**	**04/06/06 09.22 h**	**05/06/06 08.58 h**	**1416**	**11/11/06 11.23 h**	**12/11/06 10.33 h**	**1390**	**28/06/07 10.21 h**	**29/06/07 09.11 h**	**1370**	**01/12/07 09.26 h**	**02/12/07 09.21 h**	**1435**	**Absente**	**Absente**	
S24 BASLE	**06/11/05 09.28 h**	**07/11/05 08.00 h**	**1352**	**02/06/06 11.37 h**	**03/06/06 11.25 h**	**1428**	**15/11/06 13.09 h**	**16/11/06 13.18 h**	**1449**	**17/07/07 10.44 h**	**18/07/07 09.26 h**	**1362**	**19/11/07 12.21 h**	**20/11/07 12.22 h**	**1441**	**30/06/08 10.32 h**	**01/07/08 10.19 h**	**1427**
S25 EBISE	**07/11/05 09.35 h**	**08/11/05 07.18 h**	**1303**	**03/06/06 12.11 h**	**04/06/06 11.58 h**	**1427**	**10/11/06 12.50 h**	**11/11/06 12.34 h**	**1424**	**27/06/07 09.19 h**	**28/06/07 08.21 h**	**1382**	**17/11/07 10.19 h**	**18/11/07 09.19 h**	**1380**	**Guéri**	**Guéri**	
S26 IKELI	**07/11/05 11.19 h**	**08/11/05 09.39 h**	**1340**	**03/06/06 09.00 h**	**04/06/06 08.56 h**	**1436**	**16/11/06 09.16 h**	**17/11/06 08.26 h**	**1400**	**30/06/07 09.54 h**	**01/07/07 09.55 h**	**1441**	**30/11/07 11.05 h**	**01/12/07 11.04 h**	**1439**	**08/07/08 11.48 h**	**09/07/08 11.31 h**	**1423**
S27 NGAJI	**06/11/05 09.56 h**	**07/11/05 08.15 h**	**1339**	**04/06/06 09.49 h**	**05/06/06 09.16 h**	**1407**	**11/11/06 10.20 h**	**12/11/06 09.45 h**	**1405**	**28/06/07 12.58 h**	**29/06/07 11.59 h**	**1381**	**19/11/07 10.37 h**	**20/11/07 09.43 h**	**1386**	**27/06/08 12.05 h**	**28/06/08 12.05 h**	**1440**
S28 ALIBA	**08/11/05 09.23 h**	**09/11/05 07.38 h**	**1335**	**05/06/06 12.04 h**	**06/06/06 11.34 h**	**1410**	**12/11/06 12.54 h**	**13/11/06 12.25 h**	**1411**	**30/06/07 11.31 h**	**01/07/07 11.07 h**	**1426**	**18/11/07 11.11 h**	**19/11/07 10.12 h**	**1381**	**26/06/08 08.39 h**	**27/06/08 08.15 h**	**1416**
S29 OBABE	**08/11/05 08.29 h**	**09/11/05 07.23 h**	**1374**	**06/06/06 09.17 h**	**07/06/06 08.57 h**	**1420**	**10/11/06 10.50 h**	**11/11/06 10.32 h**	**1422**	**28/06/07 11.21 h**	**29/06/07 10.01 h**	**1360**	**19/11/07 09.57 h**	**20/11/07 08.57 h**	**1380**	**Guéri**	**Guéri**	
S30 ONDAU	**06/11/05 10.47 h**	**07/11/05 10.22 h**	**1415**	**28/05/06 12.06 h**	**29/05/06 11.19 h**	**1393**	**13/11/06 09.35 h**	**14/11/06 08.43 h**	**1388**	**01/07/07 08.52 h**	**02/07/07 08.19 h**	**1408**	**19/11/07 09.11 h**	**20/11/07 08.27 h**	**1396**	**27/06/08 10.05 h**	**28/06/08 10.02 h**	**1437**
S31 BOKDE	**14/11/06 10.09 h**	**15/11/06 09.35 h**	**1396**				**30/06/07 09.06 h**	**01/07/07 08.51 h**	**1425**	**25/11/07 08.31 h**	**26/11/07 07.37 h**	**1386**	**26/06/08 10.09 h**	**27/06/08 10.10 h**	**1441**	**02/12/08 12.34 h**	**03/12/08 12.05 h**	**1411**
S32 ITOMA	**29/01/07 09.05 h**	**30/01/07 08.32 h**	**1407**				**16/07/07 09.25 h**	**17/07/07 09.02 h**	**1417**	**24/11/07 07.57 h**	**25/11/07 07.53 h**	**1436**	**02/07/08 11.36 h**	**03/07/08 11.35 h**	**1439**	**02/12/08 11.42 h**	**03/12/08 11.34 h**	**1432**
S33 IBAMA	**27/01/07 11.46 h**	**28/01/07 11.28 h**	**1422**				**16/07/07 10.57 h**	**17/07/07 11.02 h**	**1445**	**23/11/07 10.21 h**	**24/11/07 10.00 h**	**1419**	**05/07/08 10.34 h**	**06/07/08 10.04 h**	**1410**	**28/06/09 11.17 h**	**29/06/09 10.47 h**	**1410**
S34 MONCL	**27/01/07 10.54 h**	**28/01/07 10.32 h**	**1418**				**05/07/07 09.03 h**	**06/07/07 08.23 h**	**1400**	**22/11/07 10.18 h**	**23/11/07 09.48 h**	**1410**	**01/07/08 09.05 h**	**02/07/08 09.00**	**1435**	**29/11/08 09.55 h**	**30/11/08 09.57 h**	**1442**
S35 EVEFE	**28/01/07 11.49 h**	**29/01/07 11.31 h**	**1422**				**05/07/07 11.04 h**	**06/07/07 10.37 h**	**1413**	**23/11/07 07.56 h**	**24/11/07 07.32 h**	**1416**	**Absent**	**Absent**		**29/11/08 09.20 h**	**30/11/08 09.25 h**	**1445**
S36 AKOPA	**26/01/07 11.17 h**	**27/01/07 11.14 h**	**1437**				**04/07/07 09.23 h**	**05/07/07 09.08 h**	**1425**	**22/11/07 08.32 h**	**23/11/07 07.46 h**	**1394**	**01/07/08 10.06 h**	**02/07/08 10.12 h**	**1446**	**25/11/08 09.17 h**	**26/11/08 09.12 h**	**1435**
S37 ONDYV	**26/01/07 10.29 h**	**27/01/07 09.54 h**	**1405**				**04/07/07 10.12 h**	**05/07/07 09.47 h**	**1415**	**29/11/07 11.17 h**	**30/11/07 11.17 h**	**1440**	**01/07/08 10.51 h**	**02/07/08 10.50 h**	**1439**	**24/11/08 11.02 h**	**25/11/08 10.48 h**	**1436**
S38 NDOFE	**28/01/07 10.15 h**	**29/01/07 09.41 h**	**1414**				**05/07/07 10.23 h**	**06/07/07 10.08 h**	**1425**	**23/11/07 09.47 h**	**24/11/07 09.17 h**	**1410**	**02/07/08 10.39 h**	**03/07/08 10.39 h**	**1440**	**25/11/08 10.58 h**	**26/11/08 10.58 h**	**1440**
S39 AYAVI	**28/01/07 9.32 h**	**28/01/07 08.53 h**	**1401**				**05/07/07 09.40 h**	**06/07/07 09.04 h**	**1404**	**22/11/07 09.44 h**	**23/11/07 09.14 h**	**1410**	**02/07/08 08.41 h**	**03/07/08 08.31 h**	**1430**	**Décédée**	**Décédée**	
S40 ISSCO	**27/01/07 08.53 h**	**28/01/07 08.50 h**	**1437**				**04/07/07 10.58 h**	**05/07/07 10.32 h**	**1414**	**22/11/07 09.07 h**	**23/11/07 08.34 h**	**1407**	**02/07/08 10.12 h**	**03/07/08 10.13 h**	**1441**	**02/12/08 10.44 h**	**03/12/08 10.52 h**	**1448**
S41 CALMO	**29/01/07 10.07 h**	**30/01/07 09.33 h**	**1406**				**05/07/07 11.49 h**	**06/07/07 11.38 h**	**1432**	**05/12/07 09.12 h**	**06/12/07 09.12 h**	**1440**	**01/07/08 08.39 h**	**02/07/08 08.29 h**	**1430**	**24/11/08 09.11 h**	**25/11/08 09.09 h**	**1438**
S42 EGNEL	**28/01/07 11.02 h**	**29/01/07 10.35 h**	**1413**				**13/07/07 08.52 h**	**14/07/07 08.25 h**	**1413**	**23/11/07 09.13 h**	**24/11/07 08.51 h**	**1426**	**02/07/08 09.10 h**	**03/07/08 09.09 h**	**1439**	**30/11/08 11.41 h**	**01/12/08 11.43 h**	**1442**
S43 ELEGE	**26/01/07 09.34 h**	**27/01/07 09.07 h**	**1416**				**04/07/07 08.48 h**	**05/07/07 08.24 h**	**1416**	**22/11/07 07.55 h**	**23/11/07 07.39 h**	**1424**	**03/07/08 08.46 h**	**04/07/08 08.43 h**	**1437**	**02/12/08 09.12 h**	**03/12/08 09.22 h**	**1450**
S44 NKIHU	**27/01/07 09.54 h**	**28/01/07 09.34 h**	**1420**				**04/07/07 12.01 h**	**05/07/07 11.25 h**	**1404**	**23/11/07 08.46 h**	**24/11/07 08.15 h**	**1409**	**Absente**	**Absente**		**28/06/09 10.00 h**	**29/06/09 09.54 h**	**1434**
S45 NGANA	**09/07/07 10.06 h**	**10/07/07 09.35 h**	**1409**				**30/11/07 11.30 h**	**01/12/07 11.12 h**	**1422**	**06/07/08 10.18 h**	**07/07/08 09.48 h**	**1410**	**26/11/08 11.11 h**	**27/11/08 11.11 h**	**1440**	**Absente**	**Absente**	

S46 DOUCH	**10/07/07 10.21 h**	**11/07/07 09.23 h**	**1382**				**06/12/07 08.46 h**	**07/12/07 08.36 h**	**1430**	**Absente**	**Absente**		**24/11/08 08.31 h**	**25/11/08 08.37 h**	**1446**	**28/06/09 11.57 h**	**29/06/09 11.28 h**	**1409**
S47 OBAHOB	**10/07/07 08.39 h**	**11/07/07 08.16 h**	**1417**				**28/11/07 10.37 h**	**29/11/07 10.32 h**	**1435**	**05/07/08 09.26 h**	**06/07/08 08.56 h**	**1410**	**01/12/08 09.45 h**	**02/12/08 09.48 h**	**1443**	**29/06/09 10.29 h**	**30/06/09 09.59 h**	**1410**
S48 MOUEM	**11/07/07 08.46 h**	**12/07/07 08.27 h**	**1421**				**29/11/07 09.31 h**	**30/11/07 09.15 h**	**1424**	**07/07/08 08.34 h**	**08/07/08 08.48 h**	**1454**	**02/12/08 09.59 h**	**03/12/08 09.56 h**	**1437**	**27/06/09 11.35 h**	**28/06/09 11.48 h**	**1453**
S49 MOSKI	**10/07/07 11.07 h**	**11/07/07 10.27 h**	**1400**				**28/11/07 09.57 h**	**29/11/07 09.51 h**	**1434**	**05/07/08 11.30 h**	**06/07/08 11.04 h**	**1414**	**Absent**	**Absent**		**29/06/09 11.01 h**	**30/06/09 10.51 h**	**1430**
S50 OBEGL	**11/07/07 09.23 h**	**12/07/07 08.45 h**	**1402**				**28/11/07 11.14 h**	**29/11/07 10.56 h**	**1420**	**Absent**	**Absent**		**30/11/08 09.26 h**	**01/12/08 09.26 h**	**1440**	**27/06/09 09.44 h**	**28/06/09 09.46 h**	**1442**
S51 AMBBE	**11/07/07 10.05 h**	**12/07/07 09.41 h**	**1416**				**Absent**	**Absent**		**Absent**	**Absent**		**Absent**	**Absent**		**Absent**	**Absent**	
S52 OBAHON	**10/07/07 09.27 h**	**11/07/07 08.53 h**	**1406**				**29/11/07 11.38 h**	**30/11/07 11.40 h**	**1442**	**06/07/08 08.50 h**	**07/07/08 08.23 h**	**1413**	**29/11/08 08.54 h**	**30/11/08 09.16 h**	**1462**	**05/07/09 10.49 h**	**06/07/09 10.49 h**	**1440**
S53 ASSBR	**11/07/07 12.16 h**	**12/07/07 11.23 h**	**1387**				**30/11/07 09.33 h**	**01/12/07 09.13 h**	**1420**	**06/07/08 09.18 h**	**07/07/08 08.48 h**	**1410**	**29/11/08 11.29 h**	**30/11/08 11.30 h**	**1441**	**28/06/09 10.49 h**	**29/06/09 10.19 h**	**1410**
S54 MBANI	**12/07/07 08.39 h**	**13/07/07 08.37 h**	**1438**				**29/11/07 10.48 h**	**30/11/07 10.56 h**	**1448**	**05/07/08 09.06 h**	**06/07/08 08.39 h**	**1413**	**30/11/08 09.43 h**	**01/12/08 09.54 h**	**1451**	**28/06/09 12.25 h**	**29/06/09 11.55 h**	**1410**
S55 TADMA	**11/07/07 10.43 h**	**12/07/07 10.14 h**	**1409**				**Absente**	**Absente**		**07/07/08 09.01 h**	**08/07/08 09.01 h**	**1440**	**30/11/08 10.16 h**	**01/12/08 10.19 h**	**1443**	**08/07/09 08.52 h**	**09/07/09 08.53 h**	**1441**
S56 OKOYV	**12/07/07 09.14 h**	**13/07/07 08.58 h**	**1424**				**29/11/07 09.54 h**	**30/11/07 09.43 h**	**1429**	**Absente**	**Absente**		**29/11/08 11.43 h**	**30/11/08 11.42 h**	**1439**	**29/06/09 12.08 h**	**30/06/09 11.39 h**	**1411**
S57 MBAMAR	**12/07/07 09.52 h**	**13/07/07 09.40 h**	**1428**				**Absente**	**Absente**		**07/07/08 09.34 h**	**08/07/08 09.34 h**	**1440**	**Absente**	**Absente**		**Absente**	**Absente**	
S58 ITOIK	**12/07/07 10.28 h**	**13/07/07 10.06 h**	**1418**				**06/12/07 10.03 h**	**07/12/07 10.01 h**	**1038**	**Absente**	**Absente**		**Absente**	**Absente**		**Absente**	**Absente**	
S59 EBOPR	**13/07/07 10.55 h**	**14/07/07 10.27 h**	**1412**				**Absent**	**Absent**		**Absent**	**Absent**		**Absent**	**Absent**		**Absent**	**Absent**	
S60 OBABL	**13/07/07 10.10 h**	**14/07/07 09.51 h**	**1421**				**Absent**	**Absent**		**07/07/08 11.20 h**	**08/07/08 11.02 h**	**1422**	**Absent**	**Absent**		**Absent**	**Absent**	
S61 NGAAD	**10/07/07 11.43 h**	**11/07/07 11.42 h**	**1439**				**Décédée**	**Décédée**		**Décédée**	**Décédée**		**Décédée**	**Décédée**		**Décédée**	**Décédée**	
S62 ELEWE	**12/07/07 11.37 h**	**13/07/07 11.11 h**	**1414**				**Absent**	**Absent**		**Absent**	**Absent**		**Absent**	**Absent**		**Absent**	**Absent**	
S63 DIMWI	**13/07/07 11.28 h**	**14/07/07 11.00 h**	**1412**				**28/11/07 09.17 h**	**29/11/07 09.15 h**	**1438**	**08/07/08 09.14 h**	**09/07/08 09.10 h**	**1436**	**Absent**	**Absent**		**Absent**	**Absent**	
S64 IKARO	**18/07/07 07.24 h**	**19/07/07 07.24 h**	**1440**				**Absent**	**Absent**		**Absent**	**Absent**		**Absent**	**Absent**		**Absent**	**Absent**	
S65 NGAPA	**14/07/07 09.26 h**	**15/07/07 08.57 h**	**1411**				**02/12/07 11.13 h**	**03/12/07 11.16 h**	**1443**	**07/07/08 10.43 h**	**08/07/08 10.27 h**	**1424**	**25/11/08 10.21 h**	**26/11/08 10.11 h**	**1430**	**02/07/09 09.34 h**	**03/07/09 09.34 h**	**1440**
S66 IKOME	**14/07/07 08.50 h**	**15/07/07 08.20 h**	**1410**				**01/12/07 10.51 h**	**02/12/07 10.41 h**	**1430**	**04/07/08 08.45 h**	**05/07/08 09.15 h**	**1470**	**25/11/08 08.55 h**	**26/11/08 08.58 h**	**1443**	**02/07/09 09.01 h**	**03/07/09 09.01 h**	**1440**
S67 ATIDI	**14/07/07 10.02 h**	**15/07/07 09.32 h**	**1410**				**01/12/07 10.01 h**	**02/12/07 09.47 h**	**1426**	**06/07/08 09.52 h**	**07/07/08 09.22 h**	**1410**	**25/11/08 09.56 h**	**26/11/08 09.43 h**	**1427**	**Absente**	**Absente**	
S68 YANRE	**14/07/07 10.42 h**	**15/07/07 10.17 h**	**1415**				**03/12/07 10.56 h**	**04/12/07 10.51 h**	**1435**	**09/07/08 09.22 h**	**10/07/08 09.25 h**	**1443**	**03/12/08 09.46 h**	**04/12/08 09.51 h**	**1445**	**08/07/09 08.22 h**	**09/07/09 08.22 h**	**1440**
S69 NTSJE	**14/07/07 11.24 h**	**15/07/07 10.55 h**	**1411**				**01/12/07 11.21 h**	**02/12/07 11.23 h**	**1442**	**04/07/08 10.10 h**	**05/07/08 10.10 h**	**1440**	**Absente**	**Absente**		**Absente**	**Absente**	
S70 OKABE	**15/07/07 08.39 h**	**16/07/07 08.17 h**	**1418**				**03/12/07 10.10 h**	**04/12/07 10.05 h**	**1435**	**06/07/08 11.12 h**	**07/07/08 10.58 h**	**1426**	**03/12/08 10.10 h**	**04/12/08 10.42 h**	**1472**	**29/06/09 09.46 h**	**30/06/09 09.16 h**	**1410**

S71 MAKMA	**15/07/07 09.18 h**	**16/07/07 08.54 h**	**1416**				**01/12/07 10.22 h**	**02/12/07 11.01 h**	**1479**	**01/12/07 10.22 h**	**02/12/07 11.01 h**	**1469**	**Absent**	**Absent**		**Absente**	**Absente**	
S72 NGAMI	**15/07/07 09.50 h**	**16/07/07 09.23 h**	**1413**				**02/12/07 10.02 h**	**03/12/07 09.59 h**	**1437**	**04/07/08 09.24 h**	**05/07/08 09.24 h**	**1440**	**24/11/08 09.49 h**	**25/11/08 09.41 h**	**1432**	**Absente**	**Absente**	
S73 NGAED	**15/07/07 10.41 h**	**16/07/07 10.21 h**	**1420**				**02/12/07 11.33 h**	**03/12/07 11.28 h**	**1435**	**08/07/08 10.06 h**	**09/07/08 09.57 h**	**1431**	**01/12/08 09.06 h**	**02/12/08 09.00 h**	**1434**	**27/06/09 10.54 h**	**28/06/09 10.56 h**	**1442**
S74 TSEEL	**15/07/07 11.25 h**	**16/07/07 11.10 h**	**1425**				**02/12/07 09.46 h**	**03/12/07 09.39 h**	**1433**	**02/12/07 09.46 h**	**03/12/07 09.39 h**	**1433**	**26/11/08 10.28 h**	**27/11/08 10.31 h**	**1443**	**Absente**	**Absente**	
S75 NGOEL	**16/07/07 08.47 h**	**17/07/07 08.21 h**	**1414**				**03/12/07 09.52 h**	**04/12/07 09.54 h**	**1442**	**08/07/08 10.44 h**	**09/07/08 10.28 h**	**1426**	**26/11/08 09.22 h**	**27/11/08 09.22 h**	**1440**	**Absente**	**Absente**	
S76 OKOJA	**16/07/07 10.14 h**	**17/07/07 10.13 h**	**1439**				**02/12/07 10.51 h**	**03/12/07 10.44 h**	**1433**	**08/07/08 11.17 h**	**09/07/08 10.59 h**	**1422**	**Absente**	**Absente**		**Absente**	**Absente**	

Le Tableau 27 présente l'analyse de la durée des enregistrements polysomnographiques au cours des diverses sessions expérimentales. Il met en évidence une durée d'enregistrement plus faible lors de la session d'enregistrement avant traitement qu'au cours des autres sessions. Ceci n'est pas étonnant si on considère les conditions inconfortables rencontrées lors de l'investigation de mai 2005 dans la Cuvette et lors de celle qui s'est tenue à Mpouya en novembre 2005. De plus, la patiente S19 ONDMA ayant alors eu un accès palustre, l'enregistrement avait dû être interrompu (904 minutes) afin de permettre son hospitalisation. De fait, si on exclue les données de 2005, la durée des enregistrements polysomnographiques lors de l'investigation précédant le traitement devient alors égale à 1415,5 min ± 1,87 (ESM).

Les enregistrements obtenus en juillet 2009 constituent la fin du processus de recherche sur le sommeil sur le terrain. Les patients en vie et n'étant pas perdus de vue ont en effet complété le processus de suivi post-thérapeutique à 24 mois. Au total, 76 patients y ont participé (70 d'entre eux ont aussi été inclus dans le protocole « CD-19 » à un moment ou à un autre du processus de diagnostic et de suivi post-thérapeutique).

Tableau 27 – Durée moyenne en minutes des enregistrements polysomnographiques au cours des différentes sessions expérimentales

Calculs	Avant traitement	Suivi à 1-3 mois	Suivi à 6 mois	Suivi à 12 mois	Suivi à 18 mois	Suivi à 24 mois
Nombre de tracés analysés	76	17	63	63	53	46
Durée moyenne	1375,3	1417,9***	1415,2**	1413,5***	1423,4***	1429,3***$$
Ecart-type	77,0	13,3	51,5	26,0	27,2	21,3
Erreur standard à la moyenne (ESM)	8,84	3,22	6,48	3,27	3,74	3,10

*Différence significative avec les données obtenues avant traitement : ** P<0,01 ; *** P<0,001.*

4.1.2.- Le syndrome polysomnographique

La série complète des hypnogrammes tirés de l'interprétation des enregistrements polysomnographiques est donnée en Annexe 11. L'hypnogramme est une représentation sous forme d'histogramme présentant la succession temporelle des états de veille et de sommeil (éveil ; sommeil orthodoxe et ses 4 stades, stades 1 et 2 et stades 3 et 4 ou sommeil lent profond ; sommeil paradoxal). Chaque page de l'Annexe 11 présente les hypnogrammes obtenus chez un même sujet au cours du processus de diagnostic et de suivi post-thérapeutique. A droite de l'hypnogramme sont indiqués le comptage leucocytaire (cellules/µL) et celui des rosettes CD-19 (rosettes/µL) dans le LCR, ainsi que le nombre de SOREMs.

Les hypnogrammes ont été interprétés selon les critères suivants :

i) « Normal » ou sommeil normal : l'hypnogramme présente un épisode majeur de sommeil pendant la nuit avec ou sans sieste à la mi-journée ; le sommeil est bien structuré, le sommeil paradoxal étant précédé de sommeil orthodoxe pendant au moins 15 minutes.
ii) « Frag 1 » ou fragmentation de niveau 1 : l'hypnogramme présente un épisode majeur de sommeil pendant la nuit avec ou sans sieste à la mi-journée ; le sommeil nocturne est fragmenté, mais la structure des épisodes de sommeil est normale.
iii) « Frag 1 + SOREM » : l'hypnogramme présente un épisode majeur de sommeil pendant la nuit avec ou sans sieste à la mi-journée ; le sommeil nocturne est fragmenté et un épisode de sommeil débute par une SOREM, c'est-à-dire une phase de sommeil paradoxal avec latence inférieure à 15 minutes.
iv) « Frag 2 » : l'hypnogramme présente une dérégulation circadienne des épisodes de sommeil et d'éveil avec plusieurs épisodes de sommeil ; cependant, la structure interne des épisodes de sommeil est normale.
v) « Frag 2 + SOREM » : l'hypnogramme présente une dérégulation circadienne des épisodes de sommeil et d'éveil avec plusieurs épisodes de sommeil ; un ou plusieurs épisodes de sommeil débutent par une SOREM.
vi) « Frag 1 + mSOREM » : l'hypnogramme présente un épisode majeur de sommeil au cours de la nuit avec ou sans sieste à la mi-journée ; le sommeil nocturne est fragmenté et un épisode de sommeil survenant aux petites heures du matin débute par une SOREM.
vii) « mSOREM » (morning SOREM ou du matin) : l'hypnogramme présente un épisode majeur de sommeil au cours de la nuit avec ou sans sieste à la mi-journée ; le sommeil nocturne n'est pas fragmenté, sauf pour un dernier épisode qui survient aux petites heures du matin et débute par une SOREM.

Un seul patient (S29 OBABE) a présenté une SOREM en début de nuit sans autre altération du sommeil. Cette catégorie n'a donc pas été incluse dans les critères de catégorisation du sommeil.

Le Tableau 28 présente les résultats obtenus à partir de l'analyse des hypnogrammes selon ces critères. Apparaissent également les données relatives au comptage cellulaire et au comptage des cellules CD19 positives (rosettes).

Tableau 28 – Analyse du sommeil chez chaque patient en suivant la classification exposée ci-dessus pour les patients au stade 1, au stade intermédiaire et au stade 2 au cours des phases de diagnostic et du processus de suivi post-thérapeutique

Anonymat	Stade TTT	Prétraitement	Suivi à 1-3 mois	Suivi à 6 mois	Suivi à 12 mois	Suivi à 18 mois	Suivi à 24 mois	Suivi à 30 mois et plus	Commentaires
S1 ETABI	SI 0 TTT	N 6c		Absent	Absent	Absent	Absent		Patient de la Cuvette non traité, perdu de vue
S2 OKOFL	1 P	N 2c		Absente	N 2c	Absente	Absente		Patient de la Cuvette : difficultés logistiques majeures, arrêt du suivi
S3 OKEME	2 M	Frag 2 60c		Absente	Absente	Absente	Absente		Patient de la Cuvette perdue de vue
S4 EKACO	1 P	N 1c	N 3c	Absent	Absent	Absent	Absent		Patient de la Cuvette : difficultés logistiques majeures, arrêt du suivi
S5 DIACH	1 P	N 1c		Absente	N 5c	Absente	Absente		Patiente de la Cuvette : difficultés logistiques majeures, arrêt du suivi
S6 OSSJE	1 P	N 5c		N, Frag 1 1c	Décédé				Dépistage passif, décédé d'une affection intercurrente due au VIH
S7 SAMGE	SI P	N 6c	N 3c	N 1c	N 1c, 0 LB	N 1c, 0 LB	N 1c		Guérie
S8 BOUCH	SI P	N 6c	N 8c	N 3c	Frag 1 10c, 0 LB	Frag, 2 SOREM (+ 1 mSOREM) 3c, 0 LB	N 4c, 0 LB		Conflit conjugal extrême (13-18 mois) ; guérie
S9 OLAOL	SI P	Frag. 1, 1 SOREM 6c	N 2c	N 2c	N 4c	Frag, 1 SOREM 4c, 0 LB	N 3c, 0 LB		Guérie
S10 OKASO	1 P	N 4c	N 13c	N 5c	N 4c, 1 LB	N 8c, 1 LB	N 9c, 1 LB		A présenté un syndrome neurologique non dû à la THA
S11 NGUPA	SI P	Frag 2, 1 SOREM 9c		Frag 2 6c	Frag 2, 2 SOREM 10c	Frag 1 66c, 7 LB	Frag 2, 1 SOREM 64c, 16 LB	**Rechute, voir ligne suivante**	Toxicomanie au chanvre, **Rechute**, traitée à Gamboma (mélarsoprol) du 05-18/12/2008
S11 NGUPA 2e traitement	2 M			Frag 1 3c, 0 LB	Frag 2, 1 SOREM 2c, 0 LB	Frag 2, 1 SOREM 2c, 0 LB			Toujours à suivre
S12 MAKAG	1 P	Frag. 1, 1 SOREM 3c		N 1c	1 mSOREM 1c	1 mSOREM 1c	1 mSOREM 1c, 0 LB		Guérie ; présente des mSOREM fréquemment
S13 PEMCH	SI P	N 8c		N 1c	N 1c	N 1c	N 4c, 0LB		Guérie

S14 DOUHU	1 P	N 2c	N 6c	N 2c	N 5c	N 3c, 0LB	N 3c, 0LB		Guéri
S15 MBACL	2 E	1 mSOREM 88c	N 11c	N Hématies	N 28c, 1 LB	N 56c, 16 LB	**Rechute, voir ligne suivante**		**Rechute**, traitée à Gamboma (mélarsoprol) du 05-18/12/2008
S15 MBACL 2e traitement	2 M			N 4c, 0 LB	N enceinte	N 1c, 0 LB			Toujours à suivre
S16 MBOAR	1 P	N 4c		Frag 1 4c	N 2c	N 3c	N 3c, 1 LB		Guéri
S17 NGAMA	1 P	N 5c		N 3c	N 1c	N 1c	N 1c, 0 LB		Guérie
S18 MOLGO	1 P	N 2c	N 3c	N 1c	N 2c, 1 LB	N 2c, 0 LB			Guéri
S19 ONDMA	SI P	N 6c		N 5c	N 2c	N 5c	N enceinte		Guérie
S20 TAMNA	SI P	N 15c		N enceinte	mSOREM 1c	Frag 1 1c	Absente		A quitté Mpouya pour Kinshasa, perdue de vue
S21 OTAAN	SI P	Frag 1, 1 mSOREM 8c		1 mSOREM 2c	N 1c	Frag1 2c	N 2c		Enregistré au village à 12 mois en postopératoire
S22 IKEPR	1 P	N 5c	N 8c	N 3c	N 5c	Absent	N 1c, 0 LB		A manqué la session 12/2007 en raison d'un accident du travail grave
S23 PEACH	SI E	Frag 1, 1 SOREM 14c	N 41c	Frag. 1, 2 SOREM 17c	N 12c	N 40c	Absent		**Rechute**, refuse le traitement
S24 BASLE	SI	N 7c	N 4c	N 2c	N 2c	N 1c	N enceinte		Guérie
S25 EBISE	2 M	Frag 1, 1 SOREM 318c		N 10c	mSOREM 3c	N 4c	Frag 1 2c, 0 LB		Guéri
S26 IKELI	1 P	N 3c	N 5c	N 1c	N 2c	N 3c	N 1c		Guéri
S27 NGAJI	SI P	N 6c	N 2c	N 2c	N 1c	N 1c	N enceinte		Guérie
S28 ALIBA	1 P	Frag 2 2c	Frag 2 6c	Frag 1 3c	Frag 1 1c, 0 LB	N 2c, 0 LB	Frag 2 2c, 0 LB		Toxicomanie au chanvre
S29 OBABE	1 P	N 5c	1 SOREM 2c	1 SOREM 1c	2 SOREM 2c	2 SOREM 1c, 0 LB			Autre pathologie (narcolepsie ?)
S30 ONDAU	1 P	N 3c	N 1c	N 1c	N 1c	N 3c, 0 LB	N 2c, 0 LB		Guéri
S31 BOKDE	2 E	N 25c		Frag 1 2c	N 2c, 0 LB	N 3c, 0 LB	N 1c, 0 LB		Dépistage passif
S32 ITOMA	1 P	Frag 1 2c		N 1c	N enceinte	N enceinte	N enceinte	N enceinte	Allaitement de plusieurs enfants

S33 IBAMA	1 P	N 2c		N 2c	N 2c, 0 LB	N enceinte	Absente	N 2c, 0LB	Guérie
S34 MONCL	1 P	N 2c		N enceinte	N 3c, 0LB	N 2c, 0LB	N 1c, 0LB	N 3c, 0LB	Guérie
S35 EVEFE	1 P	Frag 1, mSOREM 3c		Frag 1, mSOREM 3c, 0LB	Frag 1, mSOREM 3c, 0LB	Absent	N 3c, 0LB	Frag2, 1SOREM 2c, 0LB	Pasteur : prières nocturnes
S36 AKOPA	1 P	Frag 1 1c		Frag 1 3c, 0 LB	Frag 1 1c, 0 LB	Frag 1 1c, 0 LB	Frag 1 1c, 0 LB		Patient âgé de 65 ans
S37 ONDYV	1 P	Frag 1 1c		Frag 1 1c, 0 LB	N 1c, 0 LB	Frag 1 2c, 0 LB	N 2c, 0 LB		Guérie
S38 NDOFE	1 P	Frag 1, mSOREM 1c		N 1c, 0 LB	N 1c, 0 LB	N 1c, 0 LB	Frag 1 3c, 0 LB		Guérie
S39 AYAVI	SI P	Frag 1 16c		Frag 1, mSOREM enceinte	Frag 1, mSOREM enceinte	Frag 2 36c, 12 LB	Décédée		Patiente décédée au village à la suite d'une rechute vraisemblable
S40 ISSCO	SI P	Frag 1 9c		Frag 1 5c, 0 LB	Frag 1 4c, 1 LB	Frag 1 4c, 0 LB	Frag 1 3c, 0 LB		Guérie
S41 CALMO (AT, M ?)	1 P	N 1c		N Hématies, 0 LB	Frag 1, 1 SOREM 56c, 8 LB	N 59c, 35 LB	Rechute, voir ligne suivante		**Rechute**, traitée à Mpouya (éflornithine) du 02/07-16/07/08
S41 CALMO 2e traitement	2 E			N 10c, 0 LB	Frag 1 2c, 0 LB				Toujours à suivre
S42 EGNEL	1 P	N 1c		N 1c, 0 LB	N 1c, 0 LB	N enceinte	N enceinte		Guérie
S43 ELEGE	1 P	N 1c		N 3c, 0 LB	N 3c, 0 LB	Frag 1, mSOREM 5c	N 1c, 0 LB		Guéri
S44 NKIHU	1 P	N 1c		N 2c, 0 LB	N 2c, 0 LB	Absente	Absente	N 1c, 0 LB	Le mari ne veut pas qu'elle se déplace sur Mpouya
S45 NGANA	1 P	N 3c, 0 LB		N 3c, 0 LB	N 3c, 0 LB	N 3c, 0 LB	Absente		Guérie
S46 DOUCH	1 P	N 2c, 0 LB		N enceinte	Absente	N 1c, 0 LB	N 1c, 0 LB		Guérie
S47 OBAHOB	1 P	N 2c, 0 LB		N 3c, 0 LB	N 1c, 0 LB	N 2c, 0 LB	N 1c, 0 LB		Latence courte du SP (18 min) à 24 mois, guérie
S48 MOUEM	1 P	Frag 1, SOREM 4c, 0 LB		Frag 1 3c, 0 LB	Frag 1 2c, 0 LB	Frag 1, 1 SOREM 1c, 0 LB	Frag 1, 1 SOREM 2c, 0 LB		VIH + Guérie pour la THA
S49 MOSKI	1 P	N 2c, 0 LB		N 1c, 0 LB	Frag 1, mSOREM 1c, 0 LB	Absent	Frag 1, 1 SOREM 1c, 0 LB		Latence courte du SP (18 min) à 11 mois, guéri
S50 OBEGL	1 P	N 1c, 0 LB		N 1c, 0 LB	Absent	N 3c, 0 LB	N 1c, 0 LB		Guéri
S51 AMBBE	SI P	N 7c, 0 LB		Absent	Absent	Absent	Absent		Refus de participer au suivi

S52 OBAHON	SI P	N 8c, 0 LB		N 6c, 0 LB	N 1c, 0 LB	N 4c, 0 LB	N 2c, 0 LB		Guéri
S53 ASSBR	SI P	Frag 1 14c, 0 LB		N 2c, 0 LB	N 2c, 0 LB	N 4c, 0 LB	N 1c, 0 LB		Latence courte du SP (18 min) à 11 mois, guérie
S54 MBANI	1 P	Frag 1 1c, 0 LB		N 1c, 0 LB	N 1c, 0 LB	N 1c, 0 LB	N 1c, 0 LB		Latence du SP courte (16 min) en milieu de nuit au diagnostic, guérie
S55 TADMA	1 P	N 4c, 0 LB		Absente	N 2c, 0 LB	N 2c, 0 LB	N 1c, 0 LB		Guérie
S56 OKOYV	1 P	Frag 1, mSOREM 3c, 0 LB		N 3c, 0 LB	Absente	N 2c, 0 LB	Frag 1 3c, 0 LB		Guérie
S57 MBAMAR	1 P	Frag 1 1c, 0 LB		Absente	Frag 1, 2 SOREM 1c, 0 LB	Absente	Absente		Habite Kinshasa, perdue de vue
S58 ITOIK	1 P	N 3c		N 3c, 0 LB	Absente	Absente	Absente		A déménagé et ne peut plus être contactée
S59 EBOPR	1 P	N 2c, 0 LB		Absent	Absent	Absent	Absent		Refus de participer au suivi
S60 OBABL	1 P	Frag 1 4c, 0 LB		Absent	Frag 1 5c, 0 LB	Absent	Absent		Travaille comme bûcheron dans la forêt de la région d'Impfondo
S61 NGAAD	2 clin M	Frag 2, 4 SOREM enceinte		Décédée					Patiente **décédée** au cours du traitement après l'enregistrement
S62 ELEWE	1 P	N 4c, 0 LB		Absent	Absent	Absent	Absent		Refus de participer au suivi
S63 DIMWI	SI P	N 14c, 4 LB		N 4c, 0 LB	N 5c, 0 LB	Absent	Absent		Le père ne veut pas qu'il se déplace sur Mpouya
S64 IKARO	SI P	N 7c, 0 LB		Absent	Absent	Absent	Absent		Refus de participer au suivi
S65 NGAPA	1 P	Frag 1 2c, 0 LB		Frag 1 1c, 0 LB	Frag 1 1c, 0 LB	Frag 1 3c, 0 LB	Frag 1 1c, 0 LB		Femme âgée d'au moins 65 ans
S66 IKOME	2 M	N 34c, 10 LB		N 4c, 1 LB	N 5c, 0 LB	N 2c, 1 LB	N 2c, 0 LB		Guérie
S67 ATIDI	1 P	N 5c, 0 LB		N 3c, 0 LB	N 2c, 0 LB	N 2c, 0 LB	Absent		Guérie
S68 YANRE	2 M	Frag 2, 2 SOREM 404c, 30 LB		Frag 1, 1 SOREM 10c, 1 LB	Frag 1, 1 SOREM 5c, 1 LB	Frag 1, 1 SOREM 10c, 3 LB	N 3c, 0 LB		Toujours à suivre
S69 NTSJE	1 P	N 5c, 0 LB		N 2c, 0 LB	N 1c, 0 LB	Absente	Absente		Refuse le suivi
S70 OKABE	1 P	Frag 1 5c, 0 LB		N 3c, 0 LB	N 2c, 0 LB	N 3c, 0 LB	Frag. 1 1c, 0 LB		Guérie
S71 MAKMA	2 M	Frag. 1, 1 SOREM 76c, 9 LB		N 6c, 0 LB	Absent	Absent	Absent		Travailleur itinérant perdu de vue

S72 NGAMI	1 P	N 2c, 0 LB		N 2c, 0 LB	N 2c, 0 LB	N 2c, 0 LB	Absente		Guérie
S73 NGAED	2 E	N 27c, 13 LB		N 10c, 2 LB	N enceinte	Frag 1 60c, 2 LB	**Rechute, voir ligne suivante**		**Rechute**
S73 NGAED 2e traitement	2 M	N 27c, 13 LB		N 10c, 2 LB	N enceinte	Frag 1, 1 SOREM 60c, 2 LB			A suivre impérativement
S74 TSEEL	2 M	Frag 2, 2 SOREM 177c, 23 LB		Frag 2, 2 SOREM 177c, 23 LB	Absente	N 4c, 1 LB	Absente		Guérie
S75 NGOEL	1 P	N 2c, 0 LB		N 2c, 0 LB	N 2c, 0 LB	N 1c, 0 LB	Absente		Guérie
S76 OKOJA	1 P	N 2c, 0 LB		N 2c, 0 LB	N 1c, 0 LB	Absente	Absente		Refuse de poursuivre le suivi
E20 KOLNG	1 P	Hors protocole				Frag 2, 2 SOREM 23c, 2 LB	N 3c		Enfant de S62 MBANI : rechute traitée à Brazzaville en 12/2008

1 : stade 1 : SI : stade intermédiaire ; 2 : stade 2 ; TTT : traitement ; P : pentamidine ; E : éflornithine ; M : mélarsoprol ; c : nombre de cellules/µL de liquide céphalorachidien ; LB : nombre de lymphocytes B (technique des anticorps anti-CD19)/µL de liquide céphalorachidien ; N, Frag. 1, Frag. 2, SOREM, mSOREM : voir la légende dans le texte (page 127).

Le Tableau 29 présente les analyses au niveau de chaque groupe de patients classés selon leur stade évolutif. Avant traitement, les patients au stade 1 ont montré des caractéristiques du sommeil normales dans leur majorité (42 sur 47, soit 93,9 %). Comme nous le verrons avec la progression de notre analyse, on peut en effet classer les catégories suivantes dans la normalité : Normal, Frag 1, Frag 1 + mSOREM et mSOREM. Un patient (S28 ALIBA) a eu un sommeil très fragmenté (Frag 2). Ce patient est un gros fumeur de chanvre local. Deux patients ont présenté une SOREM lors d'une nuit de sommeil fragmenté et deux patients ont présenté une SOREM du matin (S35 EVEFE, un pasteur qui se lève la nuit pour prier ; et S38 NDOFE), ces deux patients ne montrant par ailleurs aucune autre altération du cycle veille-sommeil.

Au cours du suivi post-thérapeutique également, la majorité des patients au stade 1 a présenté un sommeil normal : 97,4 % 6 mois après traitement ; 94,7 % après 12 mois; 90 % après 18 mois; et 89,3 % après 24 mois. Une des patientes, S12 MAKAG, qui avait présenté une SOREM avant traitement, a montré de façon répétée une SOREM du matin au cours du suivi. Un autre patient, S29 OBABE, âgé de 60 ans à l'inclusion dans le protocole, a présenté une SOREM au début de chacune des nuits de suivi. Cependant, ce patient étant normal sur le plan de la biologie de la THA, il est permis d'invoquer une autre pathologie telle que la narcolepsie par exemple. S28 ALIBA, le fumeur de chanvre, a souvent montré une désorganisation nycthémérale du cycle veille-sommeil. Bien entendu, tous ces patients présentaient par ailleurs un comptage leucocytaire du LCR normal.

Notons aussi que les catégories Frag 1 + mSOREM et mSOREM, comme nous l'avons déjà mentionné, ne devraient pas être considérées comme pathologiques. A titre d'exemple, le patient S35 EVEFE, prieur nocturne, a toujours eu une SOREM du matin avec ou sans fragmentation du sommeil. Parmi d'autres auteurs, nous avons montré (Buguet *et al*., 1995) que les interruptions provoquées du sommeil peuvent induire la survenue de SOREM surtout aux petites heures du matin.

Tableau 29 – Analyse du sommeil chez tous les patients selon la classification exposée ci-dessus (page 106) chez les patients au stade 1, au stade intermédiaire et au stade 2 au cours des phases de diagnostic et du processus de suivi post-thérapeutique

Stade et durée du suivi après traitement	Normal	Frag 1	Frag 1 + SOREM	Frag 2	Frag 2 + SOREM	Frag 1 + mSOREM	mSOREM	Total
Stade 1								
Prétraitement	34	8	2	1		4		47
1-3 mois	7							7
6 mois	29	7	1			1		38
12 mois	28	5	1		1	2	1	38
18 mois	22	3	3			1	1	30
24 mois et plus	19	5	2	1			1	28
Stade intermédiaire								
Prétraitement	11	3	3		1	1		19
1-3 mois	6							6
6 mois	11	1	1	1		1	1	16
12 mois	11	2			1	1	1	16
18 mois	8	4	1	1	1			15
24 mois et plus	10	1			1			12
Stade 2								
Prétraitement	3		2	1	3		1	10
1-3 mois	1							1
6 mois	5	1	1		1			8
12 mois	4	0	1				1	6
18 mois	5	1	1					7
24 mois et plus	3	1						4

Les patients au stade intermédiaire ont également majoritairement présenté un sommeil normal avant traitement (15 patients sur 18, soit 78,9 %). Trois d'entre eux ont eu une SOREM en milieu de nuit après un long éveil. Un patient (S11 NGUPA), un gros fumeur de chanvre local, a présenté une fragmentation du sommeil majeure de type circadien. Cependant, en raison d'un syndrome biologique compatible avec le stade intermédiaire, il a été traité par pentamidine. Il a ensuite évolué vers l'aggravation et le stade 2. On peut penser que cette évolution aurait pu être évitée si, au moment du diagnostic, les critères polysomnographiques avaient été adoptés par la communauté scientifique. Il est également intéressant de noter que le syndrome polysomnographique a précédé de plusieurs mois la dégradation biologique. De plus, ce patient ne s'est pas traité dès la dégradation des critères biologiques et ne l'a fait qu'avec un retard de 6 mois. Après le traitement de la rechute par le mélarsoprol, les signes biologiques se sont normalisés, mais les troubles du cycle veille-sommeil ont persisté. Il est possible qu'il s'agisse de séquelles. Il est aussi possible que la persistance d'un syndrome polysomnographique soit prédictrice d'une évolution vers une nouvelle aggravation. Il est donc impératif de suivre ce patient plus avant. La patiente S8 BOUCH, épouse de S28 ALIBA, a vécu une détérioration de son couple avec de violentes altercations, surtout lors de la session du 18^{e} mois après traitement. Elle a très mal dormi, présentant une fragmentation importante du sommeil nocturne accompagnée de la survenue d'une SOREM. Son cas peut être

considéré comme appartenant à la catégorie des éveils provoqués par le stress. Dès que sa situation matrimoniale a été réglée, elle a retrouvé un sommeil normal (six mois plus tard).

Contrairement aux patients précédents, 7 patients au stade 2 sur 10 ont présenté des altérations majeures du cycle veille-sommeil. Trois examens polysomnographiques se sont révélés normaux. Cependant, parmi ces derniers patients, le cas de S31 BOKDE, dépistée passivement à Mpouya où elle avait été conduite par son mari, doit être considéré à part. Le comptage cellulaire était de 25 cellules/µL de LCR au moment du diagnostic et est revenu à la normale dès le traitement. Par contre, le sommeil de cette patiente a toujours été normal. Il est permis de se demander si, dans des cas limites comme celui-ci, le traitement par la pentamidine ne pourait pas être suffisant. Les deux autres patients dont l'examen polysomnographique était normal ont présenté un syndrome biologique très perturbé avec un comptage cellulaire et de rosettes CD19 élevé dans le LCR. Il s'agit de deux cas exceptionnels dans notre longue série de patients au stade 2 examinés par polysomnographie depuis 1988. La seule explication que nous ayons actuellement est en rapport avec la variabilité biologique.

4.1.3.- Cas particulier de l'enfant E20 KOLNG

En raison des critères d'exclusion de notre protocole, les enfants de moins de 12 ans d'âge n'ont pas été inclus dans l'étude polysomnographique, bien qu'ils aient été suivis à la charge du protocole. Nous avons cependant été confrontés avec le cas particulier de E20 KOLNG, une fillette de 30 mois chez qui la décision de réaliser un examen polysomnographique à visée diagnostique a été prise lors d'une suspicion de rechute. L'enfant avait été diagnostiquée en juin 2007 comme étant au stade 1 de la THA. Elle avait donc été traitée par pentamidine et suivie pendant 18 mois à Mpouya au moyen des tests biologiques conventionnels.

En décembre 2008 (suivi à 18 mois), la mère de l'enfant a rapporté que, depuis 4 mois, la petite présentait des épisodes fébriles intermittents, accompagnés de somnolence diurne, une certaine apathie, une irritabilité et de l'indifférence. Cependant, les examens biologiques conventionnels restaient normaux, avec notamment un comptage cellulaire du LCR de 5 cellules/µL. Par ailleurs, lors de son séjour à Mpouya, l'enfant semblait bien intégrée dans son groupe d'âge. L'enfant et sa mère ont donc été reconduits dans leur village en pirogue, les investigateurs qui les accompagnaient poursuivant alors le voyage sur Brazzaville par voie fluviale.

Trois jours plus tard, la mère conduisait l'enfant au CHU de Brazzaville en raison du développement d'une somnolence diurne excessive. A son admission dans le service de neurologie, elle présentait un œdème facial, des adénopathies cervicales et des signes neurologiques avec somnolence, atteinte extrapyramidale, indifférence, ralentissement idéomoteur et désintérêt pour l'environnement. Cependant, le personnel médical restant réticent à l'idée d'une nouvelle ponction lombaire cinq jours après la précédente, un examen polysomnographique diurne de 8 heures a été pratiqué. Il a révélé l'existence d'un syndrome polysomnographique majeur avec perturbation de l'alternance veille-sommeil et survenue de deux SOREMs. Devant ces perturbations, une nouvelle ponction lombaire a été pratiquée. L'examen du LCR montrait alors 23 cellules/µL avec 2 lymphocytes B/µL par la technique des anticorps anti-CD19. Le diagnostic de stade 2 a donc été posé et l'enfant a été traitée par mélarsoprol. A l'issue du traitement, un examen polysomnographique de 24 heures (Figure 37) montrait un cycle veille-sommeil normal (Figure 38).

Figure 37 – L'enfant E20 KOLNG lors de l'enregistrement polysomnographique réalisé en juillet 2009 (photo Alain BUGUET)

En juillet 2009, la polysomnographie (Figure 38) et les examens biologiques étaient revenus à la normale (CATT sang +, CATT sérum 1/8, pas de trypanosome dans les ganglions et la centrifugation en tube capillaire, 1 cellule/µL au comptage leucocytaire du LCR dont aucun lymphocyte B (technique des anticorps anti-CD19).

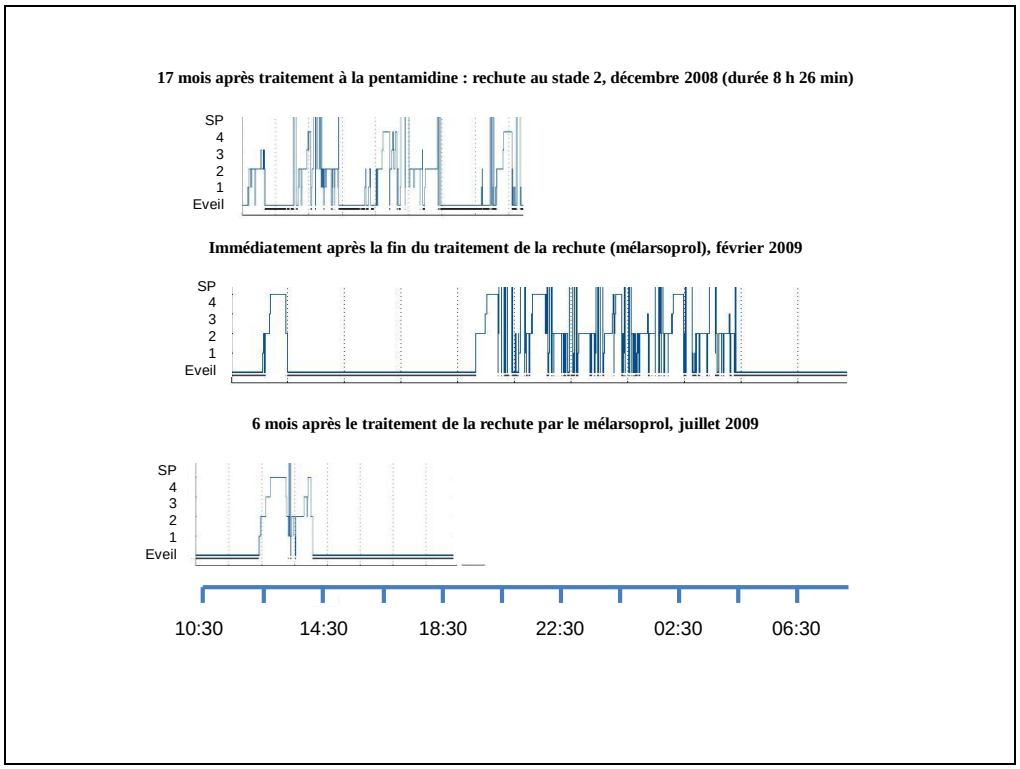


Figure 38 – Hypnogrammes à partir des enregistrements polysomnographiques réalisés de jour avant traitement de la rechute au stade 2 et 6 mois après traitement au mélarsoprol (haut et bas) et pendant 22 heures immédiatement après la fin du traitement (milieu) chez la patiente E20 KOLNG. Les enregistrements de jour ont débuté à 11:45 h (premier enregistrement) et à 10:20 h (suivi à 6 mois) : l'enregistrement de 22 heures a débuté à 11:32 h et s'est terminé à 09:30 h le lendemain. Les hypnogrammes donnent la succession temporelle des états d'éveil (W), de sommeil orthodoxe (stades 1, 2, 3, et 4 : 1, 2, 3, 4 ou I, II, III, IV) et de sommeil paradoxal (PS). Le syndrome polysomnographique est évident avant traitement sur l'hypnogramme de décembre 2008, avec survenue itérative de 4 épisodes de sommeil dont deux débutent par des SOREMs. Le sommeil est redevenu normal immédiatement après le traitement par le mélarsoprol, comme le montre la structure du sommeil et de l'éveil sur tout le nycthémère. Le retour à la normalité est confirmé lors de l'enregistrement de jour pratiqué 6 mois après traitement en juillet 2009.

La non-concordance des deux examens du LCR à quelques jours d'intervalle en décembre 2008 pose bien le problème de la variabilité du comptage cellulaire d'un examen à l'autre et d'une lecture à une autre, déjà soulignés en 1922 par Lefrou et Ouzilleau. Le cas de cette enfant met également l'emphase sur la nécessité d'inclure plus d'un test diagnostique aux standards recommandés par l'Organisation mondiale de la santé et par les PNLTHA des différents états de la zone d'endémie. Comme le souligne Kennedy (2008), la polysomnographie n'étant pas une méthode invasive doit être considérée comme un candidat d'intérêt pour limiter les imprécisions diagnostiques et lors du suivi post-thérapeutique.

4.2.- Les caractéristiques des enregistrements polysomnographiques réalisés au CHU de Brazzaville

Les caractéristiques des enregistrements polysomnographiques réalisés au CHU de Brazzaville sont données dans le Tableau 30. Au total, 66 enregistrements ont été pratiqués chez 30 patients. Trois patients n'ont eu qu'un seul enregistrement, car ils sont décédés en cours de traitement. Il faut y ajouter le patient S164 BINBO, qui était sorti de l'hôpital après le traitement, alors que se déroulait l'investigation sur le terrain rendant indisponibles les enregistreurs polygraphiques. Dix-huit patients n'ont eu que deux enregistrements, avant et immédiatement après traitement. Deux patients ont été suivis à 12 mois (4 enregistrements) et six autres à 6 mois (3 enregistrements). Il est certain que l'absence de financement propre au suivi des patients au CHU est préjudiciable, car il est impossible d'aider les patients à couvrir leurs frais de voyage et de séjour à Brazzaville, donc de les inciter à revenir au CHU de Brazzaville pour leur contrôle.

Tableau 30 – Dates et horaires des enregistrements polysomnographiques recueillis chez les patients hospitalisés au CHU de Brazzaville

N° anonymat	Lieu d'examen	Appareil utilisé et dates et heures de l'enregistrement polysomnographique	Place de l'enregistrement et commentaires
S78 OSSHE	Brazzaville	Temec 1 : du 06/08/07 à 10.15 h au 07/08/07 à 10.30 h	Avant traitement
	Brazzaville	Temec 1 : du 25/08/07 à 10.43 h au 26/08/07 à 10.44 h	Immédiatement après traitement
	Brazzaville	Temec 3 : du 15/05/08 à 10.00 h au 16/05/08 à 11.40 h	6 mois après traitement
S79 NSIRO	Brazzaville	Temec 1 : du 09/08/07 à 08.44 h au 10/08/07 à 07.44 h	Avant traitement ; décédé avant la fin du traitement. Décollement de C4 et EMG 4 min YF impossible
S80 NKOTH	Brazzaville	Temec 3 : du 21/08/07 à 09.45 h au 22/08/07 à 10.20 h	Avant traitement
	Brazzaville	Temec 3 : du 06/09/07 à 10.54 h au 07/09/07 à 10.55 h	Immédiatement après traitement
	Brazzaville	Temec 1 : du 25/03/08 à 09.18 h au 26/03/09 à 10.50 h	6 mois après traitement
	Brazzaville	Temec 1 : du 18/09/08 à 08.58 h au 19/09/08 à 09.30 h	12 mois après traitement
S81 OKOMA	Brazzaville	Temec 1 : du 29/08/07 à 08.28 h au 30/08/08 à 09.45 h	Avant traitement. 4 min YF impossible (pleurs et vertige)
	Brazzaville	Temec 3 : du 17/09/07 à 11.29 h au 18/09/07 à 11.48 h	Immédiatement après traitement
	Brazzaville	Temec 3 : du 25/03/08 à 09.55 h au 26/03/09 à 10.55 h	6 mois après traitement
S82 AKIDI	Brazzaville	Temec 1 : du 04/09/07 à 10.05 h au 05/09/07 à 10.15 h	Avant traitement
	Brazzaville	Temec 1 : du 20/09/07 à 09.20 h au 21/09/07 à 10.48 h	Immédiatement après traitement
	Brazzaville	Temec 3 : du 21/03/08 à 10.52 h au 22/03/08 à 10.33 h	6 mois après traitement
S83 MVOKE	Brazzaville	Temec 3 : du 04/09/07 à 09.09 h au 05/09/07 à 09.10 h	Avant traitement
	Brazzaville	Temec 3 : du 20/09/07 à 08.31 h au 21/09/07 à 08.32 h	Immédiatement après traitement
	Brazzaville	Temec 1 : du 21/03/08 à 10.05 h au 22/03/08 à 10.29 h	6 mois après traitement
S84 MAMBE	Brazzaville	Temec 1 : du 22/09/07 à 09.23 h au 23/09/07 à 08.30 h	Avant traitement
	Brazzaville	Temec 1 : du 23/10/07 à 10.05 h au 24/10/07 à 11.04 h	Immédiatement après traitement
	Brazzaville	Temec 1 : du 10/04/08 à 10.01 h au 11/04/08 à 10.30 h	6 mois après traitement
	Brazzaville	Temec 1 : du 11/10/08 à 09.20 h au 12/10/08 à 10.23 h	12 mois après traitement
S85 IKONI	Brazzaville	Temec 3 : du 05/10/07 à 09.42 h au 06/10/07 à 09.46 h	Avant traitement, décédé avant la fin du traitement
S86 NGODE	Brazzaville	Temec 1 : du 03/10/07 à 10.06 h au 04/10/07 à 09.51 h	Avant traitement
	Brazzaville	Temec 1 : du 19/10/07 à 10.15 h au 20/10/07 à 11.11 h	Immédiatement après traitement
	Brazzaville	Temec 3 : du 13/04/08 à 10.23 h au 14/04/08 à 15.30 h	6 mois après traitement
S87 AKONA	Brazzaville	Temec 1 : du 22/02/08 à 09.50 h au 23/02/08 à 11.09 h	Avant traitement ; décédée avant la fin du traitement

S88 NGORO	Brazzaville	Temec 1 : du 29/02/08 à 08.54 h au 01/03/08 à 10.00 h	Avant traitement 4 min YF impossible
	Brazzaville	Temec 1 : du 02/04/08 à 08.08 h au 03/04/08 à 09.42 h	Immédiatement après traitement
S89 MASHE	Brazzaville	Temec 3 : du 11/03/08 à 10.13 h au 12/03/08 à 11.00 h	Avant traitement 4 min YF impossible
	Brazzaville	Temec 3 : du 09/04/08 à 08.42 h au 10/04/08 à 09.28 h	Immédiatement après traitement 4 min YF impossible
S90 ONDRO	Brazzaville	Temec 1 : du 11/03/08 à 10.57 h au 12/03/08 à 11.00 h	Avant traitement
	Brazzaville	Temec 1 : du 28/03/08 à 11.34 h au 29/03/08 à 13.00 h	Immédiatement après traitement
	Brazzaville	Temec 4 : du 01/10/08 à 09.39 h au 02/10/08 à 09.34 h	6 mois après traitement
S91 MPIRA	Brazzaville	Temec 3 : du 10/04/08 à 09.21 h au 11/04/08 à 10.00 h	Avant traitement
	Brazzaville	Temec 3 : du 28/04/08 à 08.24 h au 29/04/08 à 08.34 h	Immédiatement après traitement
S92 ONDRA	Brazzaville	Temec 1 : du 11/04/08 à 09.52 h au 12/04/08 à 09.30 h	Avant traitement
	Brazzaville	Temec 1 : du 30/04/08 à 08.15 h au 01/05/08 à 09.05 h	Immédiatement après traitement
S93 ONDDU	Brazzaville	Temec 1 : du 20/05/08 à 11.57 h au 21/05/08 à 12.29 h	Avant traitement
	Brazzaville	Temec 1 : du 06/06/08 à 10.09 h au 07/06/08 à 09.24 h	Immédiatement après traitement
S94 ELEST	Brazzaville	Temec 3 : du 21/05/08 à 09.16 h au 22/05/08 à 10.15 h	Avant traitement
	Brazzaville	Temec 3 : du 07/06/08 à 09.21 h au 08/06/08 à 10.46 h	Immédiatement après traitement
S130 MOUGA	Brazzaville	Temec 1 : du 09/08/08 à 10.48 h au 10/08/08 à 11.46 h	Avant traitement décollement P3, P4
	Brazzaville	Temec 1 : du 27/08/08 à 09.40 h au 28/08/08 à 10.05 h	Immédiatement après traitement
S131 MOKED	Brazzaville	Temec 1 : du 13/08/08 à 09.46 h au 14/08/08 à 09.10 h	Avant traitement décollement de toutes les électrodes à 6 h
	Brazzaville	Temec 3 : du 29/08/08 à 10.53 h au 30/08/08 à 09.34 h	Immédiatement après traitement
S132 BOULU	Brazzaville	Temec 3 : du 13/08/08 à 10.26 h au 14/08/08 à 09.18 h	Avant traitement décollement P3, P4 le matin
	Brazzaville	Temec 1 : du 31/08/08 à 08.33 h au 01/09/08 à 10.18 h	Immédiatement après traitement
S133 OKOCOR	Brazzaville	Temec 1 : du 20/08/08 à 09.46 h au 21/08/08 à 11.03 h	Avant traitement décollement P3, P4 et C4 le matin
	Brazzaville	Temec 1 : du 06/09/08 à 08.51 h au 07/09/08 à 07.36 h	Immédiatement après traitement
S134 EFFDE	Brazzaville	Temec 3 : du 23/08/08 à 09.14 h au 24/08/08 à 07.55 h	Avant traitement décollement P3, P4 et C3 le matin
	Brazzaville	Temec 3 : du 09/09/08 à 11.43 h au 10/09/08 à 11.35 h	Immédiatement après traitement
S135 BALCO	Brazzaville	Temec 3 : du 31/08/08 à 09. 41 h au 01/09/08 à 10.21 h	Avant traitement
	Brazzaville	Temec 3 : du 09/08/08 à 14.11 h au 10/09/08 à 13.31 h	Immédiatement après traitement
S136 TALEM	Brazzaville	Temec 3 : du 19/09/08 à 09. 26 h au 20/09/08 à 16.21 h	Avant traitement
	Brazzaville	Temec 3 : du 08/10/08 à 08.56 h au 09/10/08 à 08.50 h	Immédiatement après traitement
S137 EDZAD	Brazzaville	Temec 1 : du 23/09/08 à 09.36 h au 24/09/08 à 09.57 h	Avant traitement
	Brazzaville	Temec 4 : du 15/10/08 à 09.00 h au 16/10/08 à 09.00 h	Immédiatement après traitement
S138 KIBCH	Brazzaville	Temec 3 : du 26/09/08 à 09.17 h au 27/09/08 à 09.31 h	Avant traitement
	Brazzaville	Temec 2 : du 15/10/08 à 09.29 h au 16/10/08 à 09.54 h	Immédiatement après traitement
S139 MAYCA	Brazzaville	Temec 3 : du 15/10/08 à 10.26 h au 16/10/08 à 11.32 h	Avant traitement
	Brazzaville	Temec 3 : du 05/11/08 à 09.20 h au 06/11/08 à 10.23 h	Immédiatement après traitement
S162 MALPR	Brazzaville	Temec 2 : du 17/02/09 à 09.52 h au 18/02/09 à 10.24 h	Avant traitement
	Brazzaville	Temec 4 : du 06/03/09 à 11.41 h au 07/03/09 à 10.42 h	Immédiatement après traitement
S163 YOMRO	Brazzaville	Temec 4 : du 01/03/09 à 10.50 h au 02/03/09 à 11.08 h	Avant traitement
	Brazzaville	Temec 4 : du 23/03/09 à 10.15 h au 24/03/09 à 10.16 h	Immédiatement après traitement
S164 BINBO	Brazzaville	Temec 1 : du 06/08/09 à 08.37 h au 07/08/09 à 08.54 h	Avant traitement
	Brazzaville	Temec 2 : du 22/08/09 à 08.15 h au 23/08/09 à 08.23 h	Immédiatement après traitement

Temec 1 à 4 : appareils de polysomnographie mis à disposition du service de neurologie du CHU ; 4 min YF : épreuve des 4 minutes yeux fermés avec consigne de ne pas dormir destinée à l'analyse spectrale du signal électroencéphalographique (EEG) d'éveil ; C3 : électrode EEG centrale gauche ; C4 : électrode EEG centrale droite ; P3 : électrode EEG pariétale gauche ; P4 : électrode EEG pariétale droite ; EMG : électromyographie.

L'interprétation des tracés polysomnographiques de ces patients est très difficile et doit donc être réalisée par un expert. La Figure 39 est un exemple de la complexité du syndrome polysomnographique, qui s'accompagne par ailleurs de troubles de la morphologie du tracé électroencéphalographique d'éveil (ralenti) et de sommeil (disparition des éléments morphologiques caractéristiques du stade 2 de sommeil orthodoxe). Les deux patients ont été examinés avant traitement et immédiatement après. Avant traitement, ils ont tous deux présenté un syndrome polysomnographique complet avec dérégulation circadienne de l'alternance entre les épisodes de sommeil et les épisodes d'éveil et avec la survenue de SOREMs. Les patients ont été traités par éflornithine. On peut remarquer que les perturbations du cycle veille-sommeil ont été peu

améliorées immédiatement à l'issue du traitement. Cependant, avant que des conclusions puissent être tirées, il conviendra que tous les enregistrements aient été interprétés. En particulier, la comparaison des résultats obtenus avec les données antérieurement acquises chez des patients traités au mélarsoprol, montrant notamment une amélioration rapide en cours de traitement (Buguet *et al.*, 1999a), ne pourra être conduite qu'à cette condition.

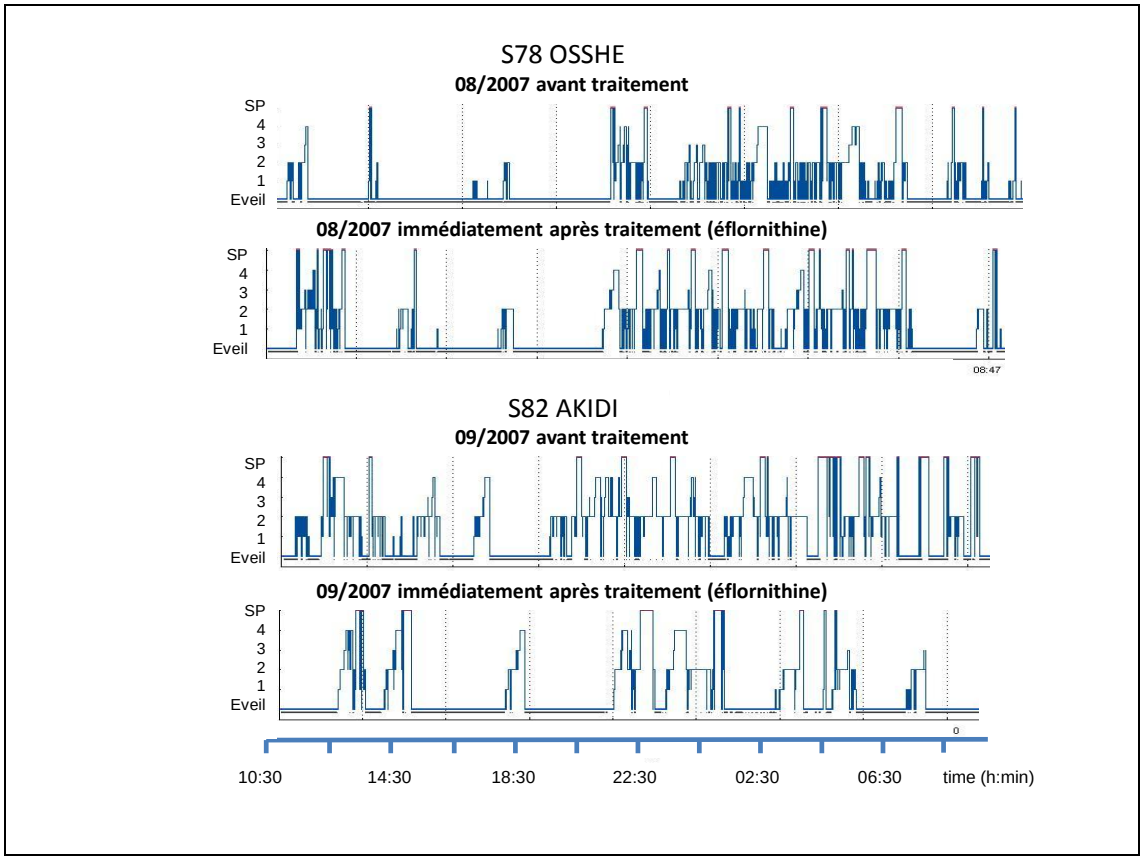


Figure 39 – Hypnogrammes obtenus chez deux patients au stade 2 examinés au CHU de Brazzaville avant traitement et immédiatement après traitement par l'éflornithine montrant la distribution temporelle des états de sommeil (stades 1 à 4 de sommeil orthodoxe ; sommeil paradoxal : SP) et de l'éveil au cours de l'enregistrement polysomnographique de 24 heures.

4.3.– Les questionnaires

4.3.1.- Le questionnaire de Horne et Östberg (matidinalité/vespéralité) chez les patients

Le Tableau 31 donne les valeurs obtenues pour le questionnaire de matidinalité-vespéralité en comparant les données de la première complétion du questionnaire par les patients et celles qui ont de nouveau été acquises lors des investigations successives. Jusqu'en décembre 2007, les données de la littérature indiquant que le questionnaire de Horne et Östberg serait invariant, correspondant à une « personnalité génétique » de l'individu, les questionnaires n'étaient remplis qu'une seule fois avant traitement ou six mois après traitement. Depuis, une impression s'est faite jour selon laquelle les patients au stade 2 semblaient moins matinaux. Nous avons donc entrepris de faire compléter le questionnaire au cours de chaque session de suivi post-thérapeutique. L'évolution potentielle du score de matidinalité/vespéralité au cours du suivi post-thérapeutique a donc été examinée chez les patients qui pouvaient servir de leur propre contrôle. Ainsi, la comparaison avec l'examen conduit avant traitement et lors de chacune des sessions de suivi a été possible de S32 ITOMA à S76 OKOJA. Chez les patients de la Cuvette, seuls les examens avant traitement ont été réalisés. Chez les patients dépistés en décembre 2005 la comparaison n'a pu être faite qu'entre la première et la dernière session de suivi. La patiente S31 BOKDE a complété le questionnaire au cours des sessions de suivi à 12, 18 et 24 mois.

Tableau 31– Résultats obtenus avec le questionnaire de matidinalité-vespéralité lors de la première passation du test et lors du processus de suivi post-thérapeutique

N° anonymat	Questionnaire de matidinalité-vespéralité (première passation)*		Suivi post-thérapeutique à 6 mois		Suivi post-thérapeutique à 12 mois		Suivi post-thérapeutique à 18 mois		Suivi post-thérapeutique à 24 mois	
	score	type	score	type	score	type	score	type	score	type
S1 ETABI	21	Matinal modéré	NF	NF	NF	NF		Absent		Absent
S2 OKOFL	18	Matinal modéré	NF	NF	NF	NF		Absente		Absente
S3 OKEME	16	Intermédiaire	NF	NF	NF	NF		Absente		Absente
S4 EKACO	23	Matinal extrême	NF	NF	NF	NF		Absent		Absent
S5 DIACH	22	Matinal extrême	NF	NF	NF	NF		Absente		Absente
S6 OSSJE	NF	NF	NF	NF		**Décédé**		**Décédé**		**Décédé**
S7 SAMGE	22	Matinal extrême	NF	NF	NF	NF	NF	NF	23	Matinal extrême
S8 BOUCH	21	Matinal modéré	NF	NF	NF	NF	NF	NF	23	Matinal extrême
S9 OLAOL	21	Matinal modéré	NF	NF	NF	NF	NF	NF	20	Matinal modéré
S10 OKASO	21	Matinal modéré	23	Matinal extrême	NF	NF	NF	NF	18	Matinal modéré
S11 NGUPA	24	Matinal extrême	NF	NF	NF	NF	NF	NF	24	Matinal extrême
S12 MAKAG	21	Matinal modéré	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
S13 PEMCH	22	Matinal extrême	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
S14 DOUHU	22	Matinal extrême	NF	NF	NF	NF	NF	NF	24	Matinal extrême
S15 MBACL	24	Matinal extrême	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
S16 MBOAR	24	Matinal extrême	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
S17 NGAMA	20	Matinal modéré	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
S18 MOLGO	22	Matinal extrême	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
S19 ONDMA	22	Matinal extrême	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
S20 TAMNA	17	Intermédiaire	NF	NF	NF	NF		Absente	NF	NF
S21 OTAAN	24	Matinal extrême	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
S22 IKEPR	22	Matinal extrême	NF	NF	NF	NF		Absent	22	Matinal extrême
S23 PEACH	24	Matinal extrême	NF	NF	NF	Absente		Absente	NF	Absente
S24 BASLE	24	Matinal extrême	NF	NF	NF	NF	NF	NF	23	Matinal extrême
S25 EBISE	NF		20	Matinal modéré	NF	NF	NF	NF	NF	NF
S26 IKELI	22	Matinal extrême	NF	NF	NF	NF	NF	NF	24	Matinal extrême
S27 NGAJI	22	Matinal extrême	NF	NF	NF	NF	NF	NF	23	Matinal extrême
S28 ALIBA	24	Matinal extrême	NF	NF	NF	NF	NF	NF	24	Matinal extrême
S29 OBABE	25	Matinal extrême	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
S30 ONDAU	18	Intermédiaire	NF	NF	NF	NF	NF	NF	23	Matinal extrême
S31 BOKDE	NF	NF	NF	NF	22	Matinal extrême	24	Matinal extrême	22	Matinal extrême
S32 ITOMA	15	Intermédiaire	NF	NF	17	Intermédiaire	24	Matinal extrême	17	Intermédiaire
S33 IBAMA	17	Intermédiaire	17	Intermédiaire	NF	Absente	24	Matinal extrême	NF	Absente
S34 MONCL	17	Intermédiaire	17	Intermédiaire	22	Matinal extrême	24	Matinal extrême	22	Matinal extrême
S35 EVEFE	17	Intermédiaire	17	Intermédiaire	23	Matinal extrême		Absent	23	Matinal extrême
S36 AKOPA	19	Matinal modéré	19	Matinal modéré	20	Matinal modéré	22	Matinal extrême	20	Matinal modéré

S37 ONDYV	19	Matinal modéré	19	Matinal modéré	18	Matinal modéré	NF	NF	18	Matinal modéré
S38 NDOFE	16	Intermédiaire	16	Intermédiaire	23	Matinal extrême	19	Matinal modéré	23	Matinal extrême
S39 AYAVI	18	Matinal modéré	18	Matinal modéré	NF	**Décédée**		**Décédée**	NF	**Décédée**
S40 ISSCO	18	Matinal modéré	18	Matinal modéré	22	Matinal extrême	24	Matinal extrême	22	Matinal extrême
S41 CALMO	17	Intermédiaire	17	Intermédiaire	23	Matinal extrême	NF	NF	23	Matinal extrême
S42 EGNEL	17	Intermédiaire	17	Intermédiaire	17	Intermédiaire	24	Matinal extrême	17	Intermédiaire
S43 ELEGE	22	Matinal extrême	22	Matinal extrême	23	Matinal extrême	24	Matinal extrême	23	Matinal extrême
S44 NKIHU	18	Matinal modéré	18	Matinal modéré	NF	Absente	NF	Absente	NF	Absente
S45 NGANA	16	Intermédiaire	24	Matinal extrême	24	Matinal extrême	NF	NF	NF	Absente
S46 DOUCH	19	Matinal modéré	NF	Absente	NF	Absente	23	Matinal extrême	22	Matinal extrême
S47 OBAHOB	21	Matinal modéré	18	Matinal modéré	18	Matinal modéré	19	Matinal modéré	20	Matinal modéré
S48 MOUEM	21	Matinal modéré	23	Matinal extrême	23	Matinal extrême	23	Matinal extrême	23	Matinal extrême
S49 MOSKI	20	Matinal modéré	24	Matinal extrême	24	Matinal extrême	NF	Absent	23	Matinal extrême
S50 OBEGL	18	Matinal modéré	NF	Absent	NF	Absent	NF	NF	15	Intermédiaire
S51 AMBBE	17	Intermédiaire	NF	Absent	NF	Absent	NF	Absent	NF	Absent
S52 OBAHON	19	Matinal modéré	18	Matinal modéré	18	Matinal modéré	23	Matinal extrême	NF	NF
S53 ASSBR	18	Matinal modéré	18	Matinal modéré	18	Matinal modéré	23	Matinal extrême	22	Matinal extrême
S54 MBANI	20	Matinal modéré	24	Matinal extrême	24	Matinal extrême	15	Intermédiaire	23	Matinal extrême
S55 TADMA	22	Matinal extrême	NF	Absente	NF	NF	22	Matinal extrême	23	Matinal extrême
S56 OKOYV	28	Matinal extrême	NF	NF	NF	Absente	23	Matinal extrême	23	Matinal extrême
S57 MBAMAR	22	Matinal extrême	19	Absente	19	Matinal modéré	22	Absente	NF	Absente
S58 ITOIK	14	Intermédiaire	NF	NF	NF	Absente	NF	Absente	NF	Absente
S59 EBOPR	21	Matinal modéré	NF	Absent	NF	Absent	NF	Absent	NF	Absent
S60 OBABL	17	Intermédiaire	NF	Absent	17	Intermédiaire	NF	Absent	NF	Absent
S61 NGAAD	NF	**Décédée**	NF	**Décédée**	NF	**Décédée**		**Décédée**		**Décédée**
S62 ELEWE	23	Matinal extrême	NF	Absent	NF	Absent	NF	Absent	NF	Absent
S63 DIMWI	23	Matinal extrême	20	Matinal modéré	NF	Absent	NF	Absent	NF	Absent
S64 IKARO	15	Intermédiaire	NF	Absent	NF	Absent	NF	Absent	NF	Absent
S65 NGAPA	20	Matinal modéré	24	Matinal extrême	24	Matinal extrême	23	Matinal extrême	24	Matinal extrême
S66 IKOME	23	Matinal extrême	24	Matinal extrême	24	Matinal extrême	23	Matinal extrême	21	Matinal modéré
S67 ATIDI	22	Matinal extrême	24	Matinal extrême	24	Matinal extrême	23	Matinal extrême	NF	Absente
S68 YANRE	15	Intermédiaire	16	Intermédiaire	16	Intermédiaire	19	Matinal modéré	23	Matinal extrême
S69 NTSJE	22	Matinal extrême	24	Matinal extrême	24	Matinal extrême	NF	Absente	NF	Absent
S70 OKABE	15	Intermédiaire	NF	NF	NF	NF	23	Matinal extrême	NF	NF
S71 MAKMA	18	Matinal modéré	NF	NF	NF	NF	NF	Absent	NF	Absent
S72 NGAMI	15	Intermédiaire	17	Intermédiaire	17	Intermédiaire	17	Intermédiaire	NF	Absent
S73 NGAED	15	Intermédiaire	19	Matinal modéré	19	Matinal modéré	22	Matinal extrême	22	Matinal extrême
S74 TSEEL	15	Intermédiaire	NF	NF	NF	NF	22	Matinal extrême	NF	Absent
S75 NGOEL	NF	NF	19	Matinal modéré	19	Matinal modéré	23	Matinal extrême	NF	Absent
S76 OKOJA	22	Matinal extrême	18	Matinal modéré	18	Matinal modéré	NF	Absente	NF	Absent

*NF : examen non fait ; * chez certains patients, la première passation n'a pas été réalisée avant traitement, mais lors du premier examen de suivi à 3 mois*

La comparaison statistique a été étudiée en utilisant un test de t pour mesures appariées (en intra-sujet).

Le Tableau 32 expose les valeurs obtenues au cours de chaque session. Les patients sont dans leur majorité « du matin », souvent extrêmement matinaux. La valeur de score la plus faible est égale à 14 (Intermédiaire), la plus élevée étant de 28 (matinal extrême). Les valeurs obtenues lors de la session précédant le traitement sont les plus faibles. Elles sont significativement différentes de celles des sessions de suivi à 12, 18 et 24 mois. Les scores de la session de suivi à 6 mois sont également différents de ceux des sessions suivantes. Il est donc possible d'évoquer une action de la maladie du sommeil sur le type de personnalité circadienne, les patients tendant alors à être moins matinaux. La comparaison entre les stades, conduite avant traitement par une analyse de variance, montre une tendance (P=0,0918) indiquant que les patients au stade 1 ont un score plus élevé que les patients au stade 2 (19,3 ± 0,53, SEM, vs. 17,0 ± 1,29). Il n'existe aucune différence entre les patients au stade 1 ou au stade 2 et les patients au stade intermédiaire (18,7 ± 0,90).

Tableau 32 – Score du questionnaire de Horne et Östberg au cours des différentes sessions expérimentales

Scores	Avant traitement	Suivi à 6 mois	Suivi à 12 mois	Suivi à 18 mois	Suivi à 24 mois
Nombre de scores	43	54	29	27	36
Moyenne	18,7	20,7	20,7$^{**\$}$	22,1$^{***\$\$}$	21,8$^{**\$\$}$
Ecart-type	3,0	2,7	2,9	2,3	2,2
Erreur standard à la moyenne (ESM)	0,46	0,37	0,53	0,44	0,38

Différence significative avec les données obtenues avant traitement : * P<0,05 ; ** P<0,01 ; *** P<0,001. Différence significative avec les données obtenues lors du suivi à 6 mois : $^{\$}$ P<0,05 ; $^{\$\$}$ P<0,01.

Le Tableau 33 expose les valeurs obtenues pour chaque stade évolutif de la THA.

Tableau 33 – Score du questionnaire de Horne et Östberg au cours des différentes sessions expérimentales chez les patients au stade 1, au stade intermédiaire et au stade 2

Stade		Avant traitement	Suivi à 6 mois	Suivi à 12 mois	Suivi à 18 mois	Suivi à 24 mois
Stade 1	Nombre de scores	32	30	20	17	24
	Moyenne ± ESM	19,3 ± 0,53	20,5 ± 0,52	20,7 ± 0,63$^{*\$}$	21,8 ± 0,65*	21,6 ± 0,54$^{*\$}$
Stade intermédiaire	Nombre de scores	10	17	5	5	8
	Moyenne ± ESM	18,7 ± 0,90	21,0 ± 0,59	21,2 ± 1,36	23,2 ± 0,20	22,4 ± 0,42
Stade 2	Nombre de scores	6	7	4	5	4
	Moyenne ± ESM	17,0 ± 1,29	20,7 ± 1,17	20,3 ± 1,75	22,0 ± 0,84	22,0 ± 0,41

Différence significative avec les données obtenues avant traitement : * P<0,05. Différence significative avec les données obtenues lors du suivi à 6 mois : $^{\$}$ P<0,05.

Des comparaisons ont été conduites par un test de t pour mesures appariées chez les patients au stade 1, qui étaient assez nombreux pour permettre l'utilisation d'un test paramétrique. Les patients deviennent plus matinaux à partir du suivi à 12 mois, la différence restant significative entre le score réalisé avant traitement et les sessions de suivi à 18 mois et à 24 mois. Les sessions de suivi à 12 et 24 mois diffèrent également de la session de suivi à 6 mois. Les patients au stade intermédiaire et au stade 2 n'étaient pas assez nombreux à compléter tous les examens au cours des différentes sessions pour qu'un test statistique puisse être réalisé.

4.3.2.- Le questionnaire de sommeil et le questionnaire de Horne et Östberg (matidinalité/vespéralité) chez les volontaires sains

Le Tableau 34 donne l'exploitation du questionnaire portant sur les habitudes de sommeil des volontaires sains. Les caractéristiques biométriques des sujets se trouvent dans le Tableau 56 (page 193).

Tableau 34 – Questionnaire sur les habitudes de sommeil des volontaires sains ayant eu une polysomnographie (voir légende dans le texte ci-dessous)

N° anonymat	Signes de névrose infantile	Antécédents et troubles du sommeil	Stimulant, alcool (/jour)	Couche ; lever (h)	Qualité du sommeil	Réveil (nombre, causes)	Sommeil diurne (horaire, /j)	SAS, PLMS	Rêves
T23 IKESE	NF	NF	NF	NF	NF	NF	F	NF	NF
T24 IBOMI	Cauchemars (de 1/an à 20 ans)	non	Coca 1-2	23 ; 6	bon	2 : miction, mange	12-13 h, 1/j	non	Oui, neutre
T25 AKOBO	Somniloquie		Café 1-2 Alcool 1-2	21 ; 5	bon	1 : miction, boire	30 min à 15 h, 1/j	non	Oui, agréable
T26 NKOBE	Somniloquie, énurésie, terreurs nocturnes, cauchemars	Insomnie (décès femme et enfant il y a 8 mois)	Bière 4/j	21-22 ; 5	Insomnie matinale	1 : miction	3/j	non	non
T27 MBAJE			Coca 1/j	22 ; 6	bon	1 : miction	15-16 h, 1/sem	ronfle	Oui, neutre
T28 MOKPA	Somniloquie, énurésie		Whisky 1/j	19 ; 6	End. 1 h, moyen	1 : miction	14-15.30 h, 1/j	non	Oui, désagréable
T29 DIBAR	Somnambulisme, somniloquie, énurésie,		Café 1/j, thé 2/j, coca 1/j	21 ; 6	moyen	1 :	3 siestes (12, 18, 20 h)/j	PLMS	Oui, désagréable
T30 MPORE	terreurs nocturnes, cauchemars		Café 1-2/j, alcool 1-2/j	21 ; 5	bon		non	ronfle	Oui, neutre
T31 OTSYO	Somniloquie, énurésie, terreurs nocturnes, cauchemars (1/mois jusqu'à 10 ans)		Thé 1-2/j	19 ; 5	bon	1 : miction	non	ronfle, étouffe	Oui, désagréable
T32 NGABO	Tous symptômes sauf ' »head banging »' (jusqu'à 13 ans)		Coca, bière 1-4/j, alcool 3/j	23 ; 5.30	End. 2 h ; bon	1 : boire	non	non	non
T33 PANRO	Cauchemars		Café 1-2/j Coca 1/m	20 ; 8	bon	non	12-13 h, 1/sem	non	Oui, agréable
T34 MONYA			Thé 1-5/j, bière 2/j	22 ; 7	moyen	1 : miction	12-13 h, 1/j	non	Oui, neutre
T35 ATTAN			Café 1/j, thé 1/j, bière 4/j, alcool 2/j	20 ; 6	bon	0	12-13 h, 1/j	PLMS	Oui, neutre
T36 KABMO			Coca, rare	21 ; 5.30	bon	2 : miction	15-16 h, 4/sem	non	Oui, 2/nuit, agréable
T37 INESY			Coca 1/j, pastis 1/j, vin (matin)/j	20 ; 6	bon	non	14-15, 2/sem	non	Oui, 3/sem, désagréable
T38 NDACH			Café 1-2/j, Coca 1/sem, bière 2/sem	20; 6	moyen	1: miction	15-16 h, 1/j	non	Oui, neutre
T39 NAVSA	Somniloquie, terreurs nocturnes, cauchemars (jusqu'à 10 ans, 1/nuit)		Café 1-2/j, thé 1-2/j, Coca 1-2/j	19 ; 5	End. 1 h, moyen	2 : miction	15-16 h, 1/j	non	Oui, désagréable
T40 OKOBE				20 ; 6	bon	non	non	non	non
T41 ANDGA			Coca 1/m, bière 2/j	22 ; 6	End. 1 h, moyen	non	15-16 h, 1/j	non	non
T42 MONLO			Coca 1/m, bière 1/sem	21 ; 6	bon	non	non	non	non
T43 MBORA			Coca 3/sem,	20 ; 6	bon	0-1, miction	14-16 h, 1/j	non	Oui, neutre

			bière 1/m						
T44 BILBE			Coca 2/sem	20 ; 6	bon	non	15-16 h, 1/j	non	non
T52 BIKAR	non	non	non	20 ; 6	bon	non	non	PLMS	non
T53 NYAFE	non	non	Whisky 1/sem	20 ; 6	bon	2, milieu de nuit	non	non	Oui, désagréable
T54 ALORI	non	non	Coca 1/sem	21 ; 5	bon	± 1 : miction	12-13 h, 3/sem	non	2/nuit, agréable
T55 MONST	non	non	Coca 1/j	20 ; 6	bon	± 1 : miction	14-17 h, 1/j	non	Oui, agréable
T56 AKIJA	non	non	Coca 1/m	20 ; 6	bon	± 1	non	non	2/nuit, agréable
T57 OBORE	non	non	non						
T58 OBOGU	non	Cauchemars	Café 1/j, thé 1/j, Coca 1 /sem	21.30 ; 9	bon	3 : miction	non	non	Oui, agréable
T59 MONRO	Terreurs nocturnes, cauchemars	non	Café 1/sem Bière 1/j Alcool 1/j	22 ; 6	bon	1 : miction	16-17 h 1/j	non	Oui, agréable
T60 NKOGU	Somniloquie, énurésie	non	Coca 1/m Bière 1/m	21 ; 8	bon	1 : miction	14-15 h 1/j	non	Oui, désagréable
T61 NGOHE	non	non	Café 1/sem Bière 3/m	21 ; 6	bon	1	12-14 h 4/sem	non	non
T62 NGAAL	Cauchemars	non	Café, Coca, bière, alcool : 1/m	22 ; 6	bon	non	non	non	Oui, agréable
T63 NGAFO	non	non	Coca 1/m	22 ; 6	bon	1 : miction	14-16 h, 1/j	non	Oui, agréable
T64 AWAJC	Somniloquie, cauchemars, énurésie	Oui, THA traitée par mélarsoprol	Coca 1/m	21 ; 6	moyen	5-6	12-13 h, ± 1/j	Ronfle, gène conjoint	Oui, désagréable
T65 OKOCL	Cauchemars	Cauchemars	Café, thé	20 ; 5	bon	2 : miction	non	non	Oui, agréable
T66 MIEDI	Cauchemars		Coca 1/sem Alcool 1/sem	21 ; 6	bon	1 : miction	1h ±, 1/j	non	Oui, désagréable
T67 ANZLO	non	non	Café, coca, thé	23 ; 5.30	bon	3 : miction	1/j, 1.30 h	oui	Oui, agréable
T68 AKONG	Cauchemars	non	Café ±, thé ±, Coca ±, bière 1/m, alccol 1/sem	20 ; 5	moyen	2 : miction	1 h ±, /j	Ronfle, gène conjoint	Oui, agréable
T69 BOKVI	Somniloquie, terreurs nocturnes	non	non	20 ; 6	bon	non	non	non	non
T70 MAMFR	non	Oui, endormissement	Coca 1/m	21 ; 6	bon	non	14-16 h, 1/j	non	Oui, agréable
T71 BONHE	Somniloquie, cauchemars, énurésie	Oui, endormissement	Café, thé, Coca, bière	22 ; 6	bon	2 : miction, boire	1 h, 1/j	non	Oui, neutre
T72 OBAER	Cauchemars	non	Café, thé, Coca	20 ; 5	bon	1 : miction	1 h, 1/j	non	Oui, neutre
T73 EKAWI	Somniloquie, cauchemars	Oui, endormissement	Thé, Coca, bière, alcool	22 ; 5	bon	2 : miction	1 h, 1/j	non	Oui, désagréable
T74 BODSU	non	non	Bière et alcool 1/sem	21 ; 6	bon	non	non	non	Oui, agréable
T75 NGUCH	Terreurs nocturnes, énurésie	non	Coca, bière	22 ; 5	bon	1 : miction	non	non	Oui, agréable
T76 IBABE	non	non	Thé, Coca, bière alcool ±	19 ; 5	bon	1 : miction, boire	non	non	Oui, désagréable
T77 NKOLE	Somnambulisme, énurésie	Oui, endormissement	Café ±, Coca, bière ±	21 ; 5	bon	2 : miction, boire	1 h, 1/j	non	Oui, désagréable

End. : endormissement ; /J : nombre par jour ; /sem : nombre par semaine ; /m : nombre par mois ; Coca : Coca Cola ; SAS : troubles respiratoires à type de syndrome d'apnée du sommeil ; PLMS : mouvements anormaux des membres inférieurs pendant le sommeil.

En moyenne, les 48 sujets qui ont complété le questionnaire se couchent habituellement à 20:50 h ± 9 min 25 s (médiane : 20:49 h) et se lèvent à 05:54 h ± 6 min 40 s (médiane : 05:49 h). La durée moyenne passée au lit est donc de 9 h ± 12 min. La sieste est fréquemment pratiquée (71,2 % des sujets) et dure 66 ± 6 min en moyenne, la durée maximale rapportée ayant été de 3 heures. Les souvenirs de rêve sont fréquents. Ils sont surtout en relation avec la vie de tous les jours. Un sujet masculin a rapporté des rêves érotiques fréquents, un autre des rêves d'argent. Dans l'ensemble, sur le plan subjectif, les rêves sont neutres (8 rapports), agréables (16) ou désagréables (12).

Les sujets passent donc plus de temps au lit que les malades, sans doute en raison d'une moyenne d'âge plus jeune (28,2 ± 1,9 ans ; valeur médiane 25,5 ans ; extrêmes 12 et 55 ans) que les 76 patients qui ont participé aux enregistrements polysomnographiques (32,4 ± 1,6 ans ; valeur médiane 29,5 ans ; extrêmes 12 et 65 ans).

Le Tableau 35 donne les résultats du questionnaire de matidinalité-vespéralité chez les sujets volontaires sains ayant eu un enregistrement polysomnographique.

Tableau 35 - Résultats obtenus au questionnaire de matidinalité-vespéralité par les volontaires sains ayant eu un enregistrement polysomnographique

N° anonymat	**Questionnaire de matidinalité-vespéralité**	
	score	**type**
T23 IKESE	NF	NF
T24 IBOMI	17	Intermédiaire
T25 AKOBO	24	Matinal extrême
T26 NKOBE	23	Matinal extrême
T27 MBAJE	20	Matinal modéré
T28 MOKPA	21	Matinal modéré
T29 DIBAR	16	Intermédiaire
T30 MPORE	22	Matinal extrême
T31 OTSYO	19	Intermédiaire
T32 NGABO	24	Matinal extrême
T33 PANRO	21	Matinal modéré
T34 MONYA	16	Intermédiaire
T35 ATTAN	23	Matinal extrême
T36 KABMO	22	Matinal extrême
T37 INESY	22	Matinal extrême
T38 NDACH	20	Matinal modéré
T39 NAVSA	24	Matinal extrême
T40 OKOBE	22	Matinal extrême
T41 ANDGA	21	Matinal modéré
T42 MONLO	24	Matinal extrême
T43 MBORA	18	Matinal modéré
T44 BILBE	24	Matinal extrême
T52 BIKAR	23	Matinal extrême
T53 NYAFE	14	Intermédiaire
T54 ALORI	20	Matinal modéré
T55 MONST	18	Matinal modéré
T56 AKIJA	16	Intermédiaire
T57 OBORE	NF	NF
T58 OBOGU	16	Intermédiaire
T59 MONRO	NF	NF
T60 NKOGU	20	Matinal modéré
T61 NGOHE	18	Matinal modéré
T62 NGAAL	20	Matinal modéré
T63 NGAFO	19	Matinal modéré
T64 AWAJC	21	Matinal modéré
T65 OKOCL	24	Matinal extrême
T66 MIEDI	24	Matinal extrême
T67 ANZLO	16	Intermédiaire
T68 AKONG	20	Matinal modéré

T69 BOKVI	20	Matinal modéré
T70 MAMFR	20	Matinal modéré
T71 BONHE	18	Matinal modéré
T72 OBAER	15	Intermédiaire
T73 EKAWI	15	Intermédiaire
T74 BODSU	20	Matinal modéré
T75 NGUCH	21	Matinal modéré
T76 IBABE	18	Matinal modéré
T77 NKOLE	13	Intermédiaire

Le score moyen est de 19,8 ± 0,45, indiquant un profil moyen « matinal modéré ». Comme pour les patients, le caractère matinal extrême (14/48 sujets) ou matinal modéré (20/48) prédomine et aucun sujet n'est « du soir ». Dans ce cas également, la moyenne d'âge plus jeune des sujets joue sans doute un rôle. En effet, les adolescents et les jeunes adultes de Mpouya sont scolarisés au Collège d'enseignement général, souvent jusqu'à 22 ans. Ils n'ont donc pas à se lever tôt pour aller aux champs, contrairement aux patients adultes.

4.3.3.- Le questionnaire de Horne et Östberg : comparaison entre les patients et les sujets volontaires sains

La comparaison entre le score obtenu par les 45 témoins et celui des patients est donnée dans le Tableau 36.

Tableau 36 – Comparaison entre les patients au cours des différentes sessions avant traitement et lors du suivi post-thérapeutique et les sujets volontaires sains pour le test de matidinalité-vespéralité

Scores	**Patients avant traitement**	**Patients, suivi à 6 mois**	**Patients, suivi à 12 mois**	**Patients, suivi à 18 mois**	**Patients, suivi à 24 mois**	**Témoins volontaires sains**
Nombre de scores	43	54	29	27	36	45
Moyenne	18,7**	20,7	20,7	22,1*	21,8$	19,8
Ecart-type	3,0	2,7	2,9	2,3	2,2	3,03
Erreur standard à la moyenne (ESM)	0,46	0,37	0,53	0,44	0,38	0,45

*Différence significative avec les données obtenues chez les témoins volontaires sains : * P<0,05 ; ** P<0,01 ; $P=0,0776.*

Les patients ont été moins du matin que les sujets volontaires sains lors de la passation du test avant traitement. Cependant, ils ont eu un score plus élevé (donc plus matinal) que les sujets témoins lors des sessions à 18 et à 24 mois. Il semble donc bien que la maladie ait changé le type circadien des patients.

4.3.4.- L'échelle de somnolence de Stanford

L'échelle de somnolence de Stanford (Stanford Sleepiness Scale) a été présentée aux patients pour l'analyse de la qualité subjective du sommeil lors de la nuit enregistrée par polysomnographie. Le Tableau 37 présente les résultats obtenus au cours de la session avant traitement et des sessions de suivi post-thérapeutique à 3, 6, 12, 18 et 24 mois. Les patients ont très bien dormi d'un sommeil très reposant lors de la nuit d'enregistrement polysomnographique, étant sans doute bien habitués aux conditions expérimentales. Cependant, on est en droit de se demander si des difficultés de compréhension n'ont pas influencé les réponses au questionnaire. Il n'est pas certain que les questions, même traduites en lingala, soient bien comprises malgré les affirmations des patients. A la lecture du Tableau 37, il est évident qu'aucune analyse statistique fiable ne peut être envisagée.

L'échelle de somnolence de Stanford n'a pas été recueillie chez les volontaires sains, pour des raisons purement logistiques liées à l'absence de compliance des sujets immédiatement après le déséquipement des électrodes polysomnographiques.

Tableau 37 – Résultats obtenus avec l'échelle de somnolence de Stanford au réveil de la nuit d'enregistrement polysomnographique au cours des différentes investigations

N° anonymat	Score avant traitement	Score au suivi à 3 mois	Score au suivi à 6 mois	Score au suivi à 12 mois	Score au suivi à 18 mois	Score au suivi à 24 mois
S1 ETABI	1	NF	NF	NF	NF	NF
S2 OKOFL	1	NF	NF	NF	NF	NF
S3 OKEME	**1**	NF	NF	NF	NF	NF
S4 EKACO	1	NF	NF	NF	NF	NF
S5 DIACH	1	NF	NF	NF	NF	NF
S6 OSSJE	NF	NF	NF	NF	NF	NF
S7 SAMGE	NF	1	1	1	1	1
S8 BOUCH	NF	2	1	1	1	1
S9 OLAOL	NF	1	1	3	1	1
S10 OKASO	NF	1	1	1	1	1
S11 NGUPA	NF	NF	2	5	1	1
S12 MAKAG	NF	NF	1	1	1	1
S13 PEMCH	NF	NF	1	1	1	1
S14 DOUHU	NF	1	1	1	1	NF
S15 MBACL	NF	1	1	1	1	1
S16 MBOAR	NF	NF	1	1	1	4
S17 NGAMA	NF	NF	1	2	2	1
S18 MOLGO	NF	2	1	1	1	NF
S19 ONDMA	NF	NF	1	1	6	1
S20 TAMNA	NF	NF	1	1	1	NF
S21 OTAAN	NF	NF	1	1	1	1
S22 IKEPR	NF	1	1	1	NF	NF
S23 PEACH	NF	5	1	1	1	NF
S24 BASLE	NF	1	3	6	1	5
S25 EBISE	NF	NF	3	2	1	1
S26 IKELI	NF	1	1	1	1	3
S27 NGAJI	NF	1	1	1	1	1
S28 ALIBA	NF	1	1	1	1	5
S29 OBABE	NF	1	1	6	1	NF
S30 ONDAU	NF	1	1	6	1	1
S31 BOKDE	NF	NF	NF	4	1	1
S32 ITOMA	2	NF	6	NF	1	1
S33 IBAMA	2	NF	1	1	1	1
S34 MONCL	2	NF	1	1	4	1
S35 EVEFE	6	NF	6	1	1	1
S36 AKOPA	2	NF	1	1	1	1
S37 ONDYV	2	NF	1	1	1	1
S38 NDOFE	2	NF	1	1	1	1
S39 AYAVI	3	NF	1	1	1	NF
S40 ISSCO	2	NF	1	1	1	1
S41 CALMO	2	NF	2	1	1	1
S42 EGNEL	4	NF	6	1	1	1
S43 ELEGE	2	NF	6	1	1	1
S44 NKIHU	2	NF	1	1	1	NF
S45 NGANA	1	NF	1	1	1	NF
S46 DOUCH	1	NF	1	1	1	1
S47 OBAHOB	1	NF	6	1	1	1
S48 MOUEM	1	NF	1	1	1	1
S49 MOSKI	1	NF	1	1	NF	1
S50 OBEGL	1	NF	1	1	1	1
S51 AMBBE	1	NF	1	1	NF	NF
S52 OBAHON	1	NF	1	1	1	NF
S53 ASSBR	1	NF	NF	1	1	1
S54 MBANI	1	NF	NF	1	1	1
S55 TADMA	1	NF	NF	1	1	1

S56 OKOYV	1	NF	1	1	1	1
S57 MBAMAR	1	NF	NF	1	NF	NF
S58 ITOIK	1	NF	1	1	NF	NF
S59 EBOPR	1	NF	NF	NF	NF	NF
S60 OBABL	1	NF	NF	1	NF	NF
S61 NGAAD	NF	NF	NF	NF	NF	NF
S62 ELEWE	1	NF	NF	NF	NF	NF
S63 DIMWI	1	NF	1	1	NF	NF
S64 IKARO	1	NF	NF	NF	NF	NF
S65 NGAPA	1	NF	1	1	1	1
S66 IKOME	1	NF	NF	1	1	1
S67 ATIDI	3	NF	NF	6	1	NF
S68 YANRE	1	NF	1	1	1	1
S69 NTSJE	1	NF	NF	1	1	NF
S70 OKABE	1	NF	1	1	1	NF
S71 MAKMA	1	NF	NF	NF	NF	NF
S72 NGAMI	6	NF	NF	1	1	NF
S73 NGAED	1	NF	1	1	1	1
S74 TSEEL	1	NF	1	1	1	NF
S75 NGOEL	NF	NF	1	1	1	NF
S76 OKOJA	6	NF	NF	6	NF	NF

5.- L'analyse des orexines

Une étude préliminaire a été conduite sur les échantillons de LCR obtenus chez 32 patients lors d'une investigation en Angola qui a eu lieu en 2003. La concentration des orexines (ou hypocrétines) a été comparée à celle de patients atteints de narcolepsie et d'autres affections neurologiques non infectieuses (Figure 40).

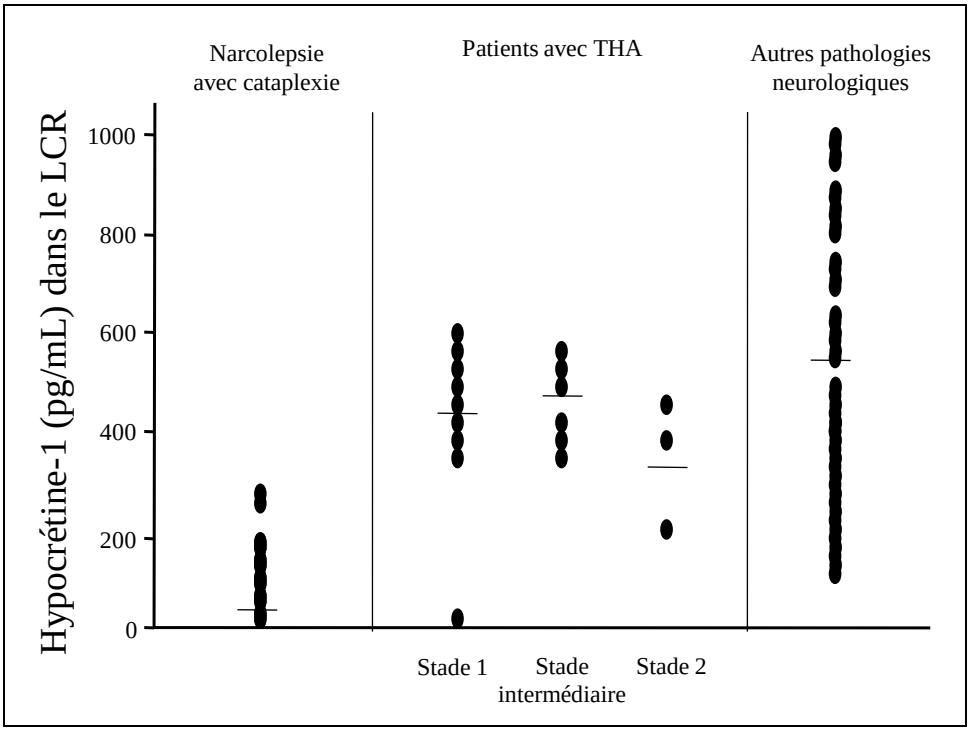


Figure 40 – Concentration de l'hypocrétine-1 (orexine A) dans le LCR de patients atteints de THA comparés à 23 patients narcoleptiques et à 53 patients atteints de maladies neurodégénératives, auto-immunes et/ou neurovasculaires.

L'analyse de la Figure 40 montre bien que les orexines ne sont pas impliquées dans le déclenchement d'attaques de sommeil avec SOREM chez les patients atteints de THA. Nous avons

répliqué ces données chez les patients examinés à Mpouya. Le Tableau 38 présente les données obtenues au diagnostic et pendant les premières investigations de suivi post-thérapeutique.

Tableau 38 - Concentration de l'hypocrétine-1 (orexine A) en pg/mL dans le LCR de 25 patients atteints de THA examinés au Congo au moment du diagnostic et/ou du suivi post-thérapeutique jusqu'à 6 mois.

N° Anonymat	Diagnostic	Suivi à 1-3 mois	Suivi à 6 mois
S4 EKACO		618	
S6 OSSJE		NF	538
S7 SAMGE	643	569	652
S8 BOUCH	587	659	619
S9 OLAOL	647	652	575
S10 OKASO	341	432	459
S11 NGUPA	604	NF	659
S12 MAKAG	556	NF	NF
S13 PEMCH	631	NF	560
S14 DOUHU	324	298	379
S15 MBACL	547	609	609
S16 MBOAR	556	NF	540
S17 NGAMA	614	NF	606
S18 MOLGO	632	635	602
S19 ONDMA	579	NF	624
S20 TAMNA	456	NF	NF
S21 OTAAN	520	NF	524
S22 IKEPR	373	329	402
S23 PEACH	548	563	592
S24 BASLE	613	625	609
S25 EBISE	378	457	443
S26 IKELI	626	577	584
S27 NGAJI	678	681	668
S28 ALIBA	NF	NF	NF
S29 OBABE	542	474	478
S30 ONDAU	495	481	473
S31 BOKDE	NF	NF	506
Moyenne	**543**	**536,1**	**552,9**
Ecart-type	**103,2**	**119,4**	**83,8**
ESM	**21,5**	**30,8**	**17,9**

Les données démontrent bien que les orexines ne sont pas impliquées dans la THA, que ce soit avant ou après traitement. Une analyse statistique a confirmé cette impression.

Le dosage de la prolactine du LCR pratiqué sur les mêmes échantillons n'a également montré aucune influence de la THA. Il en va de même des analyses de l'histamine, alors que les neurones de l'hypothalamus postérieur qui la produisent sont impliqués dans la régulation de l'éveil (Lin et *al*., 1994).

D'autres analyses sont prévues sur des échantillons de LCR et de plasma qui n'ont pas encore été transférées sur la France.

6.- Méthode dot-blot pour la détection d'anticorps anti-neurofilament et anti-galactocérébrosides associés au stade neurologique de la THA

Le Tableau 39 donne les valeurs de concentration des protéines totales dans le LCR, de celle des immuloglobulines IgM, ainsi que la positivité et la négativité du LCR pour les anticorps anti-NF et anti-GalC. Il donne aussi la prédiction obtenue à partir des résultats de la détection des anticorps anti-NF et anti-GalC en termes de stade évolutif de la maladie.

Pour notre groupe de patients, il est évident que la sensibilité de la technique n'a pas permis de confirmer les résultats obtenus précédemment par l'équipe de l'Université de Limoges (Girard et *al*., 2003a ; Courtioux *et al*., 2005).

Tableau 39 - Valeurs de concentration des protéines totales dans le LCR, de celle des immuloglobulines IgM, ainsi que la positivité et la négativité du LCR pour les anticorps anti-NF et anti-GalC et la prédiction qui en résulte en termes de stade évolutif de la maladie

Numéro d'anonymat	Age	Recherche de trypanosomes	Cytorachie/ µL	Protéines totales g/L	LCR IgM mg/L	LCR anti-NF	LCR anti-GalC	Stade selon les anti-NF et anti-GalC
S1 ETABI	31	T0	6	NF	NF	NF	NF	
S2 OKOFL	28	T0	2	NF	NF	NF	NF	
S3 OKEME	30	T0	60	NF	NF	NF	NF	
S4 EKAKO	32	T0	1	NF	NF	NF	NF	
S5 DIACH	24	T0	1	NF	NF	NF	NF	
S6 OSSJE	42	T0	5	NF	NF	NF	NF	
S7 SAMGE	38	T0	4	0,197	NF	POS	NEG	SI ou 2
S8 BOUCH	40	T0	6	0,259	0	POS	POS	SI ou 2
S9 OLAOL	14	T0	6	0,164	0	POS	POS	SI ou 2
S10 OKASO	16	T0	4	0,233	0	POS	POS	SI ou 2
S11 NGUPA	35	T0	9	0,242	0	POS	NEG	SI ou 2
S12 MAKAG	40	T0	3	0,167	3,3	POS	POS	SI ou 2
S13 PEMCH	32	T0	8	0,369	2,9	POS	POS	SI ou 2
S14 DOUHU	12	T0	2	0,139	0	POS	POS	SI ou 2
S15 MBACL	23	T0	88, T+	0,298	6	POS	NEG	SI ou 2
S16 MBOAR	55	T0	4	0,315	5,9	POS	NEG	SI ou 2
S17 NGAMA	65	T0	2	0,208	0	POS	POS	SI ou 2
S18 MOLGO	38	T0	2	0,275	0	POS	POS	SI ou 2
S19 ONDMA	15	T0	6	0,199	NF	POS	POS	SI ou 2
S20 TAMNA	25	T0	15	0,175	0	POS	NEG	SI ou 2
S21 OTAAN	59	T0	8	0,249	2,8	POS	POS	SI ou 2
S22 IKEPR	20	T0	5	0,366	4,3	POS	NEG	SI ou 2
S23 PEACH*	36	T0	14	0,488	3,5	NEG	NEG	Non interprétable
S24 BASLE	18	T0	7	0,191	0	POS	POS	SI ou 2
S25 EBISE	39	T0	318	0,604	191,5	POS	POS	SI ou 2
S26 IKELI	19	T0	3	0,315	0	POS	POS	SI ou 2
S27 NGAJI	15	T0	6	0,271	5,8	POS	POS	SI ou 2
S28 ALIBA	65	T0	2	0,274	0	POS	NEG	SI ou 2
S29 OBABE	49	T0	5	0,259	0	POS	POS	SI ou 2
S30 ONDAU	24	T0	3	0,172	0	POS	POS	SI ou 2

T0/T+ : absence/présence de trypanosomes ; POS : positif ; NEG : négatif ; MF : présence de microfilaires ; # : sérologie HIV positive ; SI : stade intermédiaire ; 2 : stade 2 neurologique ; LCR, protéines totales g/L : normale < 0,450 g/L ; LCR, IgM mg/L : normale < 1 mg/L. ***Remarque :*** *la recherche des anticorps anti-NF et antiGalC dans le LCR de S1 ETABI, S2 OKOFL, S3 OKEME, S4 EKAKO, S5 DIACH, S6 OSSJE n'a pas été réalisée, en raison de la quantité insuffisante du prélèvement.*

7.- Anticorps dirigés contre les épitopes nitrosylés sériques

Dans le sérum des sujets volontaires sains (Tableau 40), il y a une absence des différents anticorps testés (anti-tryptophane, anti-tyrosine, anti-cystéine, anti-NO tyrosine, anti-NO cystéine).

Le Tableau 41 donne les valeurs de densité optique obtenues chez les patients. Nous avons considéré le critère d'une différence supérieure à deux écarts-types pour comparer les valeurs obtenues chez les malades et les sujets sains.

Chez les 14 malades au stade 1, l'absence d'augmentation des anticorps est notée 6 fois pour les anticorps anti-tryptophane, 5 fois pour les anticorps anti-cystéine, 6 fois pour les anticorps anti-NO cystéine, 6 fois pour les anticorps anti-tyrosine et 6 fois pour les anticorps anti-NO tyrosine. Dans l'ensemble, les négativités sont observées pour les mêmes patients.

Tableau 40 – Valeurs des densités optiques pour les anticorps anti-tryptophane (W), anti-cystéine (cys), anti-NO-cystéine (NO-cys), anti-tyrosine (tyr) et anti-NO tyrosine (NO-tyr) exprimées en unités de densité optique chez les volontaires sains

N° anonymat	W-G-BSA	cys-G-BSA	NO-cys-G-BSA	tyr-G-BSA	NO-tyr-G-BSA
T1 OKAPR	0,359	0,283	0,281	0,313	0,318
T3 DIMDI	0,364	0,249	0,243	0,279	0,298
T4 OSSPA	0,345	0,223	0,216	0,263	0,293
T5 ONDEH	0,34	0,229	0,219	0,268	0,299
T6 BOKMI	0,319	0,232	0,222	0,277	0,281
T7 NDIME	0,339	0,255	0,227	0,285	0,297
T8 MOUMA	0,394	0,298	0,317	0,321	0,38
T9 DZAOK	0,342	0,242	0,25	0,301	0,321
T10 MINLY	0,339	0,254	0,253	0,299	0,325
T11 ODZOF	0,369	0,237	0,236	0,294	0,329
T12 ODOSY	0,387	0,315	0,357	0,338	0,399
T15 MONEU	0,341	0,229	0,228	0,281	0,323
T16 MIEFR	0,344	0,258	0,245	0,292	0,327
T17 MOHE	0,375	0,244	0,242	0,269	0,306
T18 ELEJE	0,358	0,251	0,248	0,279	0,299
T19 KEVMA	0,373	0,268	0,286	0,345	0,336
T20 MIEFR	0,344	0,275	0,264	0,309	0,331
T21 SELRE	0,336	0,247	0,248	0,304	0,318
T22 ETOPA	0,315	0,25	0,244	0,301	0,333

Tableau 41 – Valeurs des densités optiques pour les anticorps anti-tryptophane (W), anti-cystéine (cys), anti-NO-cystéine (NO-cys), anti-tyrosine (tyr) et anti-NO tyrosine (NO-tyr) exprimées en unités de densité optique chez les patients

N° anonymat	Stade	W-G-BSA	cys-G-BSA	NO-cys-G-BSA	tyr-G-BSA	NO-tyr-G-BSA
S1 ETABI	SI	0,763	0,643	0,604	0,593	0,628
S2 OKOFL	1	0,604	0,612	0,587	0,562	0,654
S3 OKEME	2	0,759	0,700	0,757	0,671	0,743
S4 EKACO	1	0,546	0,458	0,391	0,431	0,463
S7 SAMGE	SI	0,467	0,299	0,235	0,256	0,295
S8 BOUCH	SI	0,464	0,274	0,196	0,238	0,251
S9 OLAOL	SI	0,714	0,589	0,562	0,532	0,623
S10 OKASO	1	0,384	0,285	0,193	0,242	0,271
S11 NGUPA	SI	0,533	0,559	0,654	0,621	0,711
S12 MAKAG	1	0,517	0,665	0,824	0,737	0,806
S13 DOUHU	SI	0,300	0,214	0,209	0,252	0,268
S14 PEMCH	1	0,427	0,391	0,464	0,445	0,524
S15 MBACL	2	0,298	0,221	0,214	0,264	0,259
S16 MBOAR	1	0,300	0,221	0,209	0,256	0,292
S17 NGAMA	1	0,343	0,240	0,213	0,254	0,294
S18 MOLGO	1	0,350	0,273	0,283	0,310	0,323
S19 ONDMA	SI	0,777	0,607	0,664	0,682	0,743
S20 TAMNA	SI	0,374	0,244	0,233	0,265	0,286
S21 OTAAN	SI	0,397	0,266	0,263	0,305	0,347
S22 IKEPR	1	0,588	0,439	0,466	0,511	0,597
S23 PEACH	SI	0,414	0,290	0,293	0,347	0,405
S24 BASLE	SI	0,617	0,710	0,827	0,747	0,882
S25 EBISE	2	0,343	0,252	0,232	0,291	0,336
S26 IKELI	1	0,560	0,553	0,646	0,577	0,672
S27 NGAJI	1	0,650	0,629	0,671	0,651	0,741
S28 ALIBA	1	0,645	0,789	0,832	0,915	0,966
S29 OBABE	1	0,324	0,234	0,220	0,269	0,298
S30 ONDAU	1	0,381	0,236	0,211	0,270	0,283

Chez les 11 patients au stade intermédiaire, l'absence d'augmentation de la densité optique est observée 2 fois pour les anticorps anti-tryptophane, 5 fois pour les anticorps anti-cystéine, 6 fois pour les anticorps anti-NO cystéine, 5 fois pour les anticorps anti-tyrosine et 5 fois pour les anticorps anti-NO tyrosine. Les anticorps anti-tryptophane augmentent donc chez presque tous les patients, les autres anticorps semblant moins sensibles. Dans le cas d'absence d'augmentation de la production d'anticorps, celle-ci survient en général pour tous les anticorps et chez les mêmes patients.

Deux des trois malades classés au stade 2, ne montrent aucune augmentation des anticorps. Cependant, le très faible nombre de patients n'autorise aucune analyse statistique. Celle-ci est possible pour les patients au stade 1 et au stade intermédiaire. La comparaison entre les groupes (stade 1, stade 2, stade intermédiaire, classés selon les critères cliniques et biologiques conventionnels, et volontaires sains) pour les valeurs obtenues pour les différents anticorps est donnée dans le Tableau 42, qui présente aussi les valeurs moyennes, les écarts-types, l'erreur standard de la moyenne pour chaque groupe de sujets et le niveau de signification statistique lorsqu'une différence existe entre un groupe de patients et celui des sujets sains.

Aucune différence significative n'est notée entre les groupes de patients. Par rapport aux valeurs de densité optique observées chez les volontaires sains, celles des patients, tous groupes confondus, sont plus élevées pour les anticorps anti-tryptophane (test de t de Student : p=0,0003 pour les patients au stade 1 ; p<0,0001 pour les patients au stade intermédiaire ; p=0,0371 pour les patients au stade 2) et les anticorps anti-cystéine (p=0,0004, p=0,0005 et p= 0,0213, respectivement). La significativité statistique est moindre pour les autres anticorps, mais elle est toujours présente pour les trois catégories de patients. Les résultats obtenus sont les suivants : pour les anticorps anti-NO-cystéine (p=0,0015 pour les patients au stade 1 ; p=0,0026 pour les patients au stade intermédiaire ; p=0,0327 pour les patients au stade 2) ; pour les anticorps anti-tyrosine (p=0,0020, p=0,0034 et p=0,0251, respectivement) ; et pour les anticorps anti-NO-tyrosine (p=0,0011, p=0,0026 et p=0,0318, respectivement).

Tableau 42 – Valeurs moyennes (± écart-type et erreur standard de la moyenne, ESM) de la densité optique pour les anticorps anti-tryptophane (W), anti-cystéine (cys), anti-NO-cystéine (NO-cys), anti-tyrosine (tyr) et anti-NO tyrosine (NO-tyr) exprimée en unités de densité optique chez chaque groupe de sujets : volontaires sains (Témoins), patients au stade 1, au stade 2 et au stade intermédiaire (SI).

Groupe	Valeurs	W-G-BSA	cys-G-BSA	NO-cys-G-BSA	tyr-G-BSA	NO-tyr-G-BSA
Témoins n=19	moyenne	0,352	0,255	0,254	0,296	0,322
	Ecart-type	0,021	0,024	0,035	0,023	0,029
	ESM	0,005	0,006	0,008	0,005	0,007
Stade 1 n=14	moyenne	0,473***	0,430***	0,444**	0,459**	0,513**
	Ecart-type	0,127	0,191	0,234	0,210	0,230
	ESM	0,034	0,051	0,063	0,056	0,062
SI n=11	moyenne	0,529****	0,427***	0,431**	0,440**	0,494**
	Ecart-type	0,165	0,191	0,232	0,196	0,227
	ESM	0,050	0,058	0,070	0,059	0,069
Stade 2 n=3	moyenne	0,467*	0,391*	0,401*	0,409*	0,446*
	Ecart-type	0,254	0,268	0,308	0,228	0,260
	ESM	0,147	0,155	0,178	0,131	0,150

*Différence significative avec les valeurs obtenues chez les volontaires sains avec :**** p<0,0001 ;*** p<0,001 ; **p<0,01 ; *p<0,05*

L'absence d'anticorps chez les témoins et leur présence chez les patients indiquent l'intérêt de ce test après optimisation de la préparation des antigènes, telles que des modifications de la procédure de couplage ou la réalisation de porteurs de 2 acides aminés.

Il faut noter que ce test, lors d'une première étude, s'est révélé très positif sur des sujets au stade 2 avec signes neurologiques. Des études supplémentaires sur un plus grand nombre de patients, en particulier sur des patients au stade 2 bien référencés, sont indispensables.

8.– L'analyse du monoxyde d'azote (NO) chez l'animal et l'homme

8.1.– La mesure du NO chez le modèle rat Wistar infecté par *T. b. brucei*

La Figure 41 montre les données obtenues dans le sang des rats Wistar (Amrouni *et al.*, sous presse dans PLoS One pour 2010). Dans le sang, les valeurs de NO ont diminué chez les rats infectés par rapport aux animaux de contrôle (en pourcentage des valeurs de contrôle) à partir de J10 (dixième jour après infection : 77.80 ± 6.49 % ; n=5 ; $p<0.05$), la diminution s'amplifiant à J16 (54.47 ± 3.83 % ; n=6 ; $p<0.001$) et à J22 (40.29 ± 5.76 % ; n=4; $p<0.0001$) après infection.

Dans le système nerveux central (Figure 42), la comparaison avec les animaux de contrôle révèle une augmentation du NO au niveau du noyau périfornical de l'hypothalamus, qui n'est pas significative à J10 (132.49 ± 12.21 % ; n = 6), mais qui le devient à J16 (190.38 ± 24.42 % ; n=5 ; $p<0.05$). Cependant, à J22, les valeurs de NO retournent à des niveaux de contrôle (103.64 ± 5.85 % ; n=6).

Les données exposées dans les Figures 41 et 42 représentent la moyenne de la concentration du NO en pourcentage des valeurs obtenues chez les animaux témoins de contrôle ± ESM.

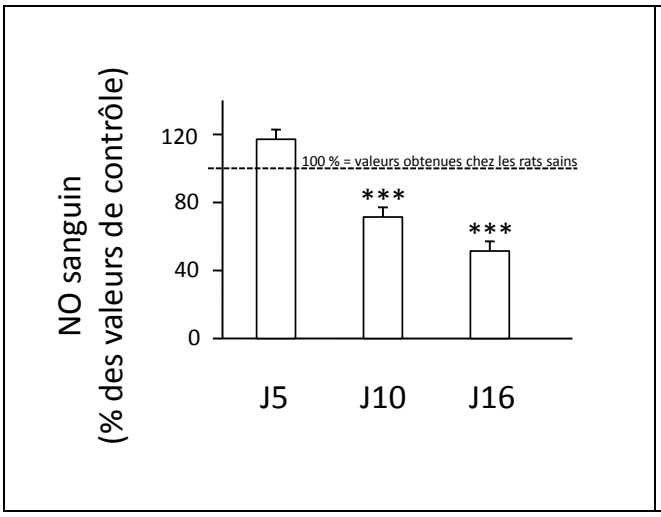


Figure 41 –Valeurs du NO mesurées par voltamétrie impulsionnelle différentielle sur le sang prélevé par voie intracardiaque chez le rat Wistar infecté par* T. b. brucei *à 5, 10 et 16 jours après infection.

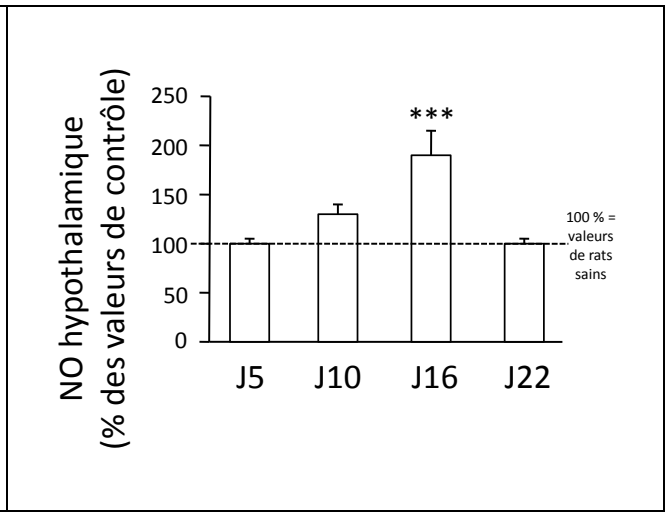


Figure 42 –Valeurs du NO mesurées par voltamétrie impulsionnelle différentielle dans le noyau périfornical de l'hypothalamus chez le rat Wistar infecté par* T. b. brucei *à 5, 10, 16 et 22 jours après infection.

Les valeurs ont été comparées par un test *T* de Wilcoxon, avec *** P<0,0001. Ces résultats montrent bien le déséquilibre existant entre le compartiment périphérique et le compartiment central cérébral. Ils démontrent aussi que les variations du NO sanguin et du NO cérébral obtenues chez le rat Wistar sont comparables à celles qui ont été antérieurement observées chez le rat Sprague Dawley infecté par la même souche de parasites (Buguet *et al*., 1996 ; Buguet *et al*., 2002).

8.2.- La mesure du NO chez l'homme

La Figure 43 montre le poste de travail sur la mesure du NO dans les échantillons humains lors des investigations sur le terrain. La photographie de gauche a été prise lors de la deuxième investigation. Elle montre l'utilisation mixte d'une table traçante et du micro-ordinateur. Sur la photographie de droite, plus récente, la table traçante a disparu en raison de l'amélioration constante du logiciel d'acquisition.

Figure 43 – Dispositif de mesure du NO (le Biopulse® Radiometer-Tacussel est sur la droite). Légende dans le texte ci-dessus (photos Bernard BOUTEILLE).

La Figure 44 montre que la concentration du NO dans le sang est plus élevée chez les sujets sains que chez les patients au moment du diagnostic avant traitement. Après traitement, la concentration du NO retourne à des valeurs voisines de celles des volontaires sains.

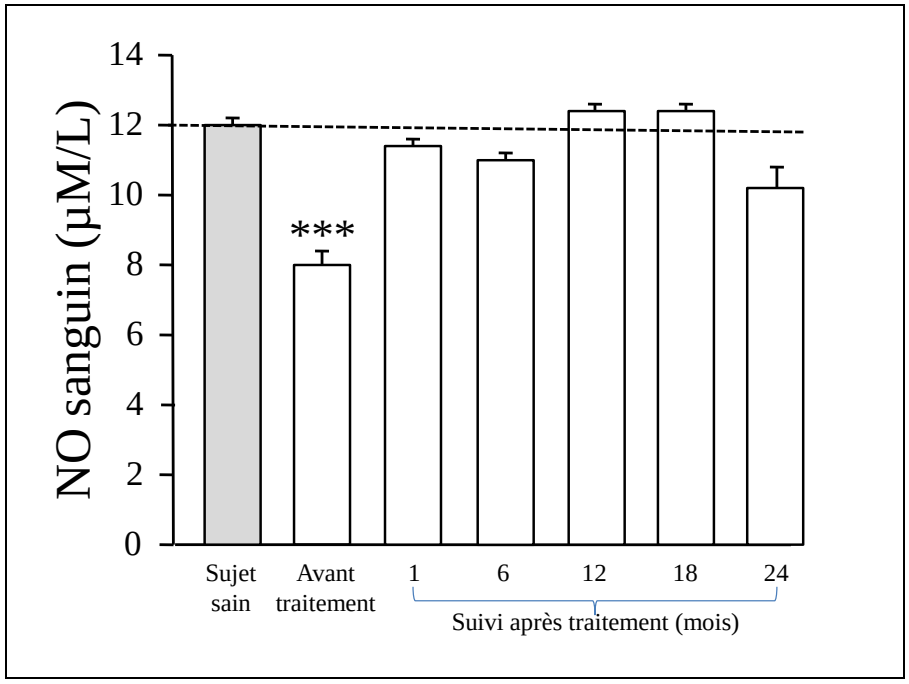


Figure 44 – Concentration du NO (µM/L) mesurée par voltamétrie impulsionnelle différentielle dans le sang de sujets volontaires sains et de patients avant traitement au moment du diagnostic et au cours du suivi post-thérapeutique. La statistique obtenue par le test T de Wilcoxon de comparaison des médianes pour mesures appariées donne ***P<0,0001.

Dans le LCR prélevé par ponction lombaire, la valeur de la concentration du NO est 4 à 6 fois plus faible que dans le sang. La Figure 45 est un exemple démonstratif de cette différence sur un des voltamogrammes obtenus chez les patients. La mesure dans la solution tampon PBS montre l'absence totale de signal voltamétrique sous une tension de 650 mV.

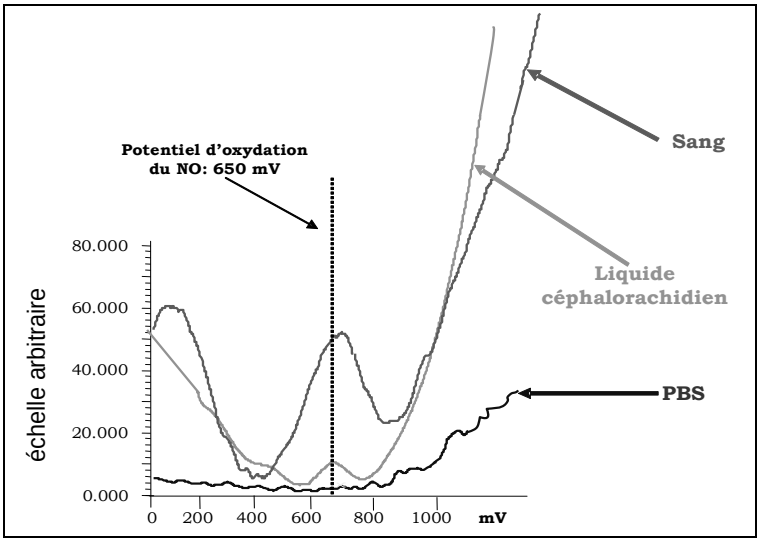


Figure 45 – Comparaison entre la mesure du NO dans le sang (oxydation sous un potentiel de 650 mV) et le LCR (oxydation sous un potentiel de 650 mV) chez une patiente de Mpouya (patiente S20 TAMNA) au stade intermédiaire par rapport à la mesure faite dans une solution tampon de PBS (absence de signal voltamétrique).

Dans le LCR des patients, la concentration du NO varie en fonction du stade évolutif (Figure 46). Elle est significativement plus élevée chez les patients au stade intermédiaire par rapport aux patients au stade 2 (test t pour mesures appariées, P<0,0001). Les valeurs de NO dans le LCR des patients au stade 2 diminuent mais sont très variables d'un patient à l'autre. Cette hétérogénéité pourrait être un reflet de la faible taille de l'échantillon de patients à ce stade, qui pourrait faire la place à l'influence d'autres pathologies susceptibles d'accroître le NO cérébral comme par exemple le neuropaludisme (Buguet *et al*., 1999b ; Kaiser *et al*., 2006). Par ailleurs, le LCR est prélevé par ponction lombaire, en un site éloigné des lieux de production du NO. Lors d'investigations conduites chez le rat Sprague Dawley infecté par *T. b. brucei*, nous avons en effet montré une valeur du NO plus faible dans le LCR des ventricules latéraux qu'au niveau du cortex cérébral (Buguet *et al*., 1996).

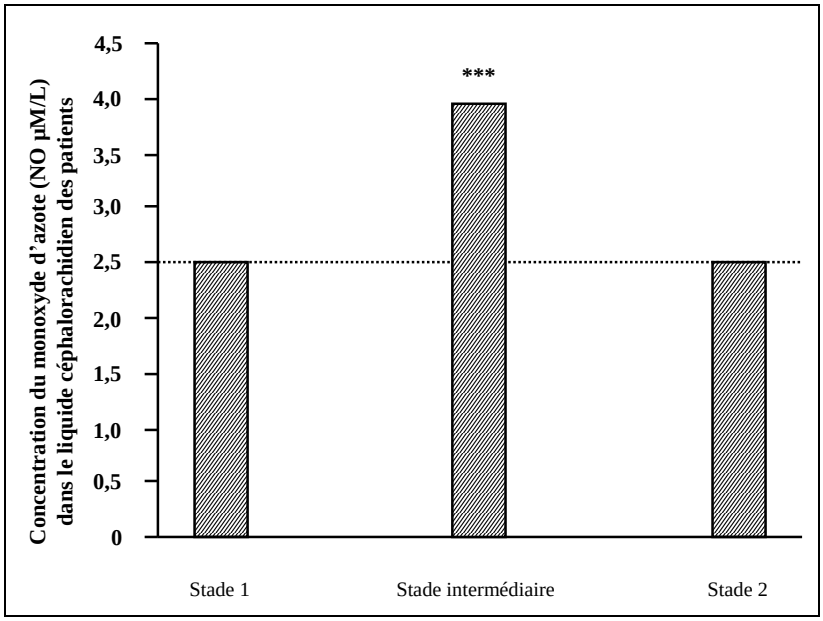


Figure 46 - Concentration du NO (µM/L) mesurée par voltamétrie impulsionnelle différentielle dans le liquide céphalorachidien de patients au stade 1, au stade intermédiaire et au stade 2 avant traitement au moment du diagnostic. La statistique donne ***P<0,0001.

9.– L'analyse du type de cellules présentes dans le LCR des patients : anticorps anti-CD19

9.1.– Données brutes obtenues au cours du suivi thérapeutique

La quantité de données obtenues est telle qu'il est nécessaire de les présenter dans des tableaux séparés, les Tableaux 43 à 48.

9.1.1.- Résultats obtenus chez les patients dépistés jusqu'en juin 2007

Toutes les analyses ont été réalisées à Mpouya. Le lot de microbilles Dynabeads® CD 19 pan B (Dynal Biotech Oslo, Norvège) utilisé porte la référence G73 100 2009-01, sauf pour les examens réalisés en juin-juillet 2009 (lot H62 100 2010-09).

Tableau 43– Données obtenues lors des examens sur le terrain de juin-juillet 2007 et de novembre-décembre 2007 au cours du processus de diagnostic et de suivi post-thérapeutique des patients dépistés avant 2008 pour le comptage cellulaire conventionnel (Nage. cell/µL : cellule de Nageotte ; KOVA cell/µL : cellule KOVA) et le comptage sélectif des lymphocytes B (CD19) par la technique des billes Dynabeads® dans le LCR des patients en suivi post-traitement.

Patients	sexe	Age	Examen réalisé en juin-juillet 2007							Examen réalisé en novembre-décembre 2007						
			Stade	Suivi mois	Nage. cell/µL	T	KOVA cell/µL	KOVA GR/µL	KOVA CD19/µL	Stade	Suivi mois	Nage. cell/µL	T	KOVA cell/µL	KOVA GR/µL	KOVA CD19/µL
S7 SAMGE	F	38	FE	14	1	T0	1	0	0	FE	19	1	T0	0	0	0
S8 BOUCH	F	40	UE	16	10	T0	3	0	0	FE	21	3	T0	0	0	0
S9 OLAOL	F	14	FE	16	4	T0	NF	NF	NF	FE	21	4	T0	0	0	0
S10 OKASO	M	16	FE	15	4	T0	2	0	0	FE	20	8	T0	9	0	1
S11 NGUPA	M	35	R2	18	66	T0	120	0	7	R2	23	64	T+	32	0	16
S12 MAKAG	F	40	ENC	18	NF	NF	NF	NF	NF	CC	23		T0	0	24	0
S13 PEMCH	F	34	UE	18	8	T0	NF	NF	NF	CC	23	4	T0	0	0	0
S14 DOUHU	M	12	FE	16	5	T0	6	0	0	FE	21	3	T0	0	0	0
S15 MBACL	F	23	R2	16	28	T0	11	0	1	R2	21	55	T0	56	0	16
S16 MBOAR	M	56	FE	17	3	T0	NF	NF	NF	CC	22	3	T0	4	0	1
S17 NGAMA	F	65	FE	19	1	T0	NF	NF	NF	CC	24	1	T0	0	0	0
S18 MOLGO	M	38	FE	16	2	T0	0	0	1	CC	21	2	T0	0	600	0
S19 ONDMA	F	15	FE	19	5	T0	4	0	0	ENC	23	NF	NF	NF	NF	NF
S20 TAMNA	F	25	FE	17	1	T0	NF	NF	NF	NP						
S21 OTAAN	M	59	FE	18	2	T0	NF	NF	NF	FE	23	1	T0	0	0	0
S22 IKEPR	M	20	FE	16	5	T0	NF	NF	NF	NP						
S23 PEACH	F	36	UE	14	12	T0	10	0	1	FE	19	40	T0	35	4	4
S24 BASLE	F	18	FE	15	2	T0	1	0	0	FE	20	1	T0	0	250	0
S25 EBISE	M	39	FE	19	4	T0	NF	NF	NF	CC	24	2	T0	4	0	1
S26 IKELI	M	19	FE	16	2	T0	NF	NF	NF	FE	21	3	T0	2	0	0
S27 NGAJI	F	15	FE	15	1	T0	NF	NF	NF	FE	20	1	T0	0	750	0
S28 ALIBA	M	65	FE	16	1	T0	1	0	0	FE	21	2	T0	0	0	0
S29 OBABE	M	49	FE	19	2	T0	NF	NF	NF	CC	24	1	T0	0	0	0
S30 ONDAU	M	24	FE	16	1	T0	NF	NF	NF	FE	21	3	T0	0	5	0
S31 BOKDE	F	30	FE	7	2	T0	NF	NF	NF	FE	12	2	T0	0	0	0
S32 ITOMA	F	19	FE	6	1	T0	NF	NF	NF	ENC	11	NF	NF	NF	NF	NF
S33 IBAMA	F	13	FE	6	2	T0	NF	NF	NF	FE	11	1	T0	0	6	0
S34 MONCL	F	36	FE	6	2	T0	NF	NF	NF	FE	11	3	T0	0	0	0
S35 EVEFE	M	36	UE	6	6	T0	3	0	0	FE	11	1	T0	0	0	0
S36 AKOPA	M	64	FE	6	3	T0	5	0	0	FE	11	1	T0	0	0	0
S37 ONDYV	F	42	FE	6	1	T0	1	0	0	FE	11	1	T0	0	5	0
S38 NDOFE	F	33	FE	6	1	T0	1	0	0	FE	11	1	T0	0	0	0
S39 AYAVI	F	33	UE	6	16	T0	NF	NF	NF	ENC	11	NF	NF	NF	NF	NF
S40 ISSCO	F	62	FE	6	5	T0	3	0	0	FE	11	4	T0	0	0	1
S41 CALMO	M	49	UE	6	6	T0	2	500	0	R2	11	56	T0	62	1	8

S42 EGNEL	F	33	FE	6	1	T0	0	0	0	FE	11	1	T0	0	0	0
S43 ELEGE	M	51	FE	6	3	T0	6	0	0	FE	11	3	T0	0	0	0
S44 NKIHU	F	32	FE	6	2	T0	1	0	0	FE	11	2	T0	0	0	0
S45 NGANA	F	20	1	0	3	T0	2	2	0	FE	5	2	T0	3	2	0
S46 DOUCH	F	19	1	0	2	T0	1	>500	0	ENC	5	NF	NF	NF	NF	NF
S47 OBAHO	F	15	1	0	2	T0	2	0	0	FE	5	3	T0	3	4	0
S48 MOUEM	F	30	1	0	4	T0	3	0	0	FE	5	3	T0	3	0	0
S49 MOSKI	M	27	1	0	2	T0	1	0	0	FE	5	1	T0	0	25	0
S50 OBEGL	M	22	1	0	1	T0	1	0	0	FE	5	1	T0	0	0	0
S51 AMBBE	M	21	SI	0	7	T0	5		0	NP						
S52 OBAHON	M	44	SI	0	8	T0	4	0	0	FE	5	6	T0	5	0	0
S53 ASSBR	F	37	SI	0	14	T0	3	0	0	FE	5	2	T0	1	3500	0
S54 MBANI	F	27	1	0	1	T0	1	0	0	FE	5	1	T0	1	0	0
S55 TADMA	F	49	1	0	4	T0	3		0	NP						
S56 OKOYV	F	35	1	0	3	T0	1	0	0	FE	5	3	T0	2	0	0
S57 MBAMAR	F	65	1	0	1	T0	2		0	NP						
S58 ITOIK	F	21	1	0	3	T0	NF	NF	NF	FE	5	3	T0	3	4	0
S59 EBOPR	M	32	1	0	2	T0	3		0	NP						
S60 OBABL	M	25	1	0	4	T0	1		0	NP						
S61 NGAAD	F	30	2 (clin)	0	DCD											
S62 ELEWE	M	28	1	0	4	T0	12		0	NP						
S63 DIMWI	M	13	SI	0	14	T0	12	0	4	FE	5	4	T0	2	5	0
S64 IKARO	M	37	SI	0	7	T0	NF	NF	NF	NP						
S65 NGAPA	F	65	1	0	2	T0	1	>500	0	FE	5	1	T0	0	9	0
S66 IKOME	F	29	2	0	34	T0	25	0	10	FE	5	4	T0	4	1	1
S67 ATIDI	F	23	1	0	5	T0	2	0	0	FE	5	1	T0	2	0	0
S68 YANRE	F	12	2	0	404	T0	NF	0	30	FE	5	10	T0	9	0	1
S69 NTSJE	F	14	1	0	5	T0	2	250	0	FE	5	2	T0	2	2	0
S70 OKABE	F	19	1	0	5	T0	4	0	0	FE	5	3	T0	1	0	0
S71 MAKMA	M	31	2	0	76	T0	72	0	9	FE	5	6	T0	6	0	1
S72 NGAMI	F	26	1	0	2	T0	5	0	0	FE	5	2	T0	1	0	0
S73 NGAED	F	24	2	0	27	T0	10	0	13	FE	5	10	T0	10	5	2
S74 TSEEL	F	27	2	0	177	T0	140	0	23	R2	5	20	T0	18	3	10
S75 NGOEL	F	37	1	0	2	T0	1	0	0	FE	5	2	T0	1	40	0
S76 OKOJA	F	27	1	0	2	T0	0	0	0	FE	5	2	T0	1	1	0

cell/µL : nombre de cellules par µL de LCR ; CD19/µL : nombre de rosettes par µL de LCR ; GR : présence d'hématies ; NF : examen non fait ; NP : patient non présenté ; ENC : femme enceinte (pas de ponction lombaire) ; 1 : stade 1 au diagnostic ; 2 : stade 2 au diagnostic ; IS : stade intermédiaire au diagnostic ; FE : « Favourable Evolution », patient en évolution favorable présentant les signes biologiques du stade 1 ; UE : « Unfavourable Evolution », patient en évolution non favorable présentant un syndrome biologique similaire à celui du stade intermédiaire ; R2 : rechute au stade 2 ; CC : « Completely Cured », patient suivi pendant 2 ans et déclaré guéri ; T0 : pas de trypanosome dans le prélèvement ; T+ : présence de trypanosome(s) dans le prélèvement.

Tableau 44 – Suite des résultats (examens réalisés en juin-juillet 2008 et en novembre-décembre 2008) obtenus sur le terrain lors du processus de diagnostic et de suivi des patients dépistés avant 2008 pour le comptage cellulaire conventionnel (Nage. cell/µL : cellule de Nageotte ; KOVA cell/µL : cellule KOVA) et le comptage sélectif des lymphocytes B (CD19) par la technique des billes Dynabeads® dans le LCR des patients en suivi post-traitement.

Patients	**Examen réalisé en juin-juillet 2008**								**Examen réalisé en novembre-décembre 2008**						
	Stade	**Suivi mois**	**Nage. cell/µL**	**Nage. CD19/ µL**	**T**	**KOVA cell/µL**	**KOVA GR/µL**	**KOVA CD19/ µL**	**Stade**	**Suivi mois**	**Nage. cell/µL**	**T**	**KOVA cell/µL**	**KOVA GR/µL**	**KOVA CD19/µL**
S7 SAMGE	CC	24	1	NF	T0	NF	NF	NF							
S8 BOUCH	CC	26	4	NF	T0	3	0	0							
S9 OLAOL	CC	26	3	0	T0	2	0	0							
S10 OKASO*	NP								FE	32	9	T0			1

S11 NGUPA	FE	28	3	0	T0	2	0	0	FE	34	2	T0			0
S14 DOUHU	CC	26	2	0	T0	1	0	0							
S15 MBACL	CC	26	4	0	T0	3	0	0	ENC	32	NF	NF	NF	NF	NF
S20 TAMNA	NP								NP						
S22 IKEPR	CC	28	1	0	T0	0	0	0	NP						
S23 PEACH	NP								NP						
S24 BASLE	ENC	25	NF	NF	NF	NF	NF	NF	CC						
S26 IKELI	CC	26	1	0	T0	2	0	0	CC						
S27 NGAJI	ENC	25	NF	NF	NF	NF	NF	NF	CC						
S28 ALIBA	CC	26	2	0	T0	1	0	0	CC						
S30 ONDAU	CC	26	2	0	T0	2	0	0							
S31 BOKDE	FE	17	3	NF	T0	2	0	0	CC	23	1	T0			0
S32 ITOMA	ENC	16	NF	NF	NF	NF	NF	NF	ENC	22	NF	NF	NF	NF	NF
S33 IBAMA	ENC	16	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NP						
S34 MONCL	FE	16	2	0	T0	1	0	0	CC	22	1	T0			0
S35 EVEFE	NP								CC	22	3	T0			0
S36 AKOPA	FE	16	1	0	T0	1	0	0	CC	22	2	T0			0
S37 ONDYV	FE	16	2	0	T0	1	0	0	CC	22	2	T0			0
S38 NDOFE	FE	16	2	0	T0	2	0	0	CC	22	3	T0			0
S39 AYAVI	R2	16	36	15	T0	28	0	12	Décédé						
S40 ISSCO	FE	16	4	0	T0	3	0	0	CC	22	3	T0			0
S41 CALMO	R2	16	59	42	T0	51	0	35	FE	22	10	T0			0
S42 EGNEL	ENC	16	NF	NF	NF	NF	NF	NF	ENC	22	NF	NF	NF	NF	NF
S43 ELEGE	FE	16	5	NF	T0	NF	100	NF	CC	22	1	T0			0
S44 NKIHU	NP								NP						
S45 NGANA	FE	11	3	1	T0	2	0	1	FE	17	2	T0			0
S46 DOUCH	NP								FE	17	1	T0			0
S47 OBAHO	FE	11	1	0	T0	3	0	0	FE	17	2	T0			0
S48 MOUEM	FE	11	2	0	T0	3	0	0	FE	17	1	T0			0
S49 MOSKI	FE	11	1	1	T0	1	0	1	NP						
S50 OBEGL	NP								FE	17	3	T0			0
S51 AMBBE	NP								NP						
S52 OBAHON	FE	11	1	0	T0	1	0	0	FE	17	4	T0			0
S53 ASSBR	FE	11	2	0	T0	1	0	0	FE	17	4	T0			0
S54 MBANI	FE	11	1	0	T0	0	0	0	FE	17	1	T0			0
S55 TADMA	FE	11	2	0	T0	2	0	0	FE	17	2	T0			0
S56 OKOYV	NP								FE	17	2	T0			0
S57 MBAMAR	FE	11	1	0	T0	0	0	0	NP						
S58 ITOIK	NP								NP						
S59 EBOPR	NP								NP						
S60 OBABL	FE	11	5	0	T0	3	0	0	NP						
S61 NGAAD															
S62 ELEWE	NP								NP						
S63 DIMWI	FE	11	5	0	T0	3	0	0	NP						
S64 IKARO	NP								NP						
S65 NGAPA	FE	11	1	0	T0	3	0	0	FE	17	3	T0			0
S66 IKOME	FE	11	5	0	T0	3	0	0	FE	17	2	T0			1
S67 ATIDI	FE	11	2	0	T0	3	0	0	FE	17	2	T0			0
S68 YANRE	FE	11	5	0	T0	3	0	0	FE	17	10	T0			3
S69 NTSJE	FE	11	1	0	T0	4	0	0	NP						
S70 OKABE	FE	11	2	0	T0	2	0	0	FE	17	3	T0			0
S71 MAKMA	NP								NP						
S72 NGAMI	FE	11	2	0	T0	2	0	0	FE	17	3	T0			0
S73 NGAED	ENC	11	27	NF	NF	NF	NF	NF	R2	17	60	T0			2

S74 TSEEL	NP		177						FE	17	4	T0			1
S75 NGOEL	FE	11	2	0	T0	3	0	0	FE	17	1	T0			0
S76 OKOJA	FE	11	1	0	T0	1	0	0	NP						

*cell/µL : nombre de cellules par µL de LCR ; CD19/µL : nombre de rosettes par µL de LCR ; GR : présence d'hématies ; NF : examen non fait ; NP : patient non présenté ; ENC : femme enceinte (pas de ponction lombaire) ; 1 : stade 1 au diagnostic ; 2 : stade 2 au diagnostic ; IS : stade intermédiaire au diagnostic ; FE : « Favourable Evolution », patient en évolution favorable présentant les signes biologiques du stade 1 ; UE : « Unfavourable Evolution », patient en évolution non favorable présentant un syndrome biologique similaire à celui du stade intermédiaire ; R2 : rechute au stade 2 ; CC : « Completely Cured », patient suivi pendant 2 ans et déclaré guéri ; T0 : pas de trypanosome dans le prélèvement ; T+ : présence de trypanosome(s) dans le prélèvement. * S10 OKASO présente un tableau clinique et biologique particulier alors que la sérologie CATT est entièrement négativée et qu'aucun trypanosome n'est détecté. Ce patient souffre certainement d'une atteinte neurologique non encore diagnostiquée, indépendante de la THA.*

Tableau 45 – Suite des résultats (examens réalisés en juin-juillet 2009) obtenus sur le terrain lors du processus de suivi des patients dépistés avant 2008 pour le comptage cellulaire conventionnel (Nageotte cell/µL : cellule de Nageotte ; KOVA cell/µL : cellule KOVA) et le comptage sélectif des lymphocytes B (CD19) par la technique des billes Dynabeads® dans le LCR des patients en suivi post-traitement.

Patients	**Examen réalisé en juin-juillet 2009**					
	Stade	**Suivi mois**	**Nageotte cell/µL**	**Nageotte hématies**	**T**	**KOVA CD19/µL**
S11 NGUPA	FE	41	2	0	T0	0
S15 MBACL	FE	39	1	0	T0	0
S32 ITOMA	CC	29	3	0	T0	0
S33 IBAMA	CC	29	1	0	T0	0
S34 MONCL	CC	29	3	0	T0	0
S35 EVEFE	CC	29	2	0	T0	0
S41 CALMO	FE	29	2	0	T0	0
S44 NKIHU	CC	29	1	0	T0	0
S46 DOUCH	CC	24	1	0	T0	0
S47 OBAHOB	CC	24	1	0	T0	0
S48 MOUEM	CC	24	2	0	T0	0
S49 MOSKI	CC	24	1	0	T0	0
S50 OBEGL	CC	24	1	0	T0	0
S52 OBAHON	CC	24	2	0	T0	0
S53 ASSBR	CC	24	1	0	T0	0
S54 MBANI	CC	24	1	0	T0	0
S55 TADMA	CC	24	1	0	T0	0
S56 OKOYV	CC	24	3	3	T0	0
S65 NGAPA	CC	24	1	0	T0	0
S66 IKOME	CC	24	2	0	T0	0
S68 YANRE	FE	24	3	0	T0	0
S70 OKABE	CC	24	1	0	T0	0
S73 NGAED	FE	24	1	0	T0	0

cell/µL : nombre de cellules par µL de LCR ; CD19/µL : nombre de rosettes par µL de LCR ; GR : présence d'hématies ; NF : examen non fait ; NP : patient non présenté ; ENC : femme enceinte (pas de ponction lombaire) ; 1 : stade 1 au diagnostic ; 2 : stade 2 au diagnostic ; IS : stade intermédiaire au diagnostic ; FE : « Favourable Evolution », patient en évolution favorable présentant les signes biologiques du stade 1 ; UE : « Unfavourable Evolution », patient en évolution non favorable présentant un syndrome biologique similaire à celui du stade intermédiaire ; R2 : rechute au stade 2 ; CC : « Completely Cured », patient suivi pendant 2 ans et déclaré guéri ; T0 : pas de trypanosome dans le prélèvement ; T+ : présence de trypanosome(s) dans le prélèvement.

9.1.2.– Résultats obtenus chez les patients dépistés en juin 2008

Chez les patients diagnostiqués comme étant parasités par le trypanosome lors de la campagne de dépistage de juin 2008 réalisée par le PNLTHA, le diagnostic de stade évolutif a été réalisé par l'analyse du LCR après ponction lombaire pratiquée à Mpouya fin juin afin de permettre le traitement de ces patients. Le suivi à 6 mois après traitement a eu lieu en novembre-décembre 2008. Le Tableau 46 présente les données obtenues chez ces patients. Le lot de microbilles Dynabeads® CD 19 pan B (Dynal Biotech Oslo, Norvège) utilisé porte la référence H62 100 2010-09.

Tableau 46 – Résultats obtenus sur le terrain chez les patients dépistés en juin 2008 pour le comptage cellulaire conventionnel (Nageotte cell/µL : cellule de Nageotte ; KOVA cell/µL : cellule KOVA) et le comptage sélectif des lymphocytes B (CD19) par la technique des billes Dynabeads® dans le LCR des patients au cours de la phase de diagnostic (juin-juillet 2008) et lors du suivi post-traitement à 6 mois (novembre-décembre 2008)

Patients	sexe	Age	Examen réalisé en juin-juillet 2008								Examen réalisé en novembre-décembre 2008							
			Stade	Suivi mois	Nageotte cell/µL	Nageotte CD19/µL	T	KOVA cell/µL	KOVA GR/µL	KOVA CD19/µL	Stade	Suivi mois	Nageotte cell/µL	Nageotte CD19/µL	T	KOVA cell/µL	KOVA GR/µL	KOVA CD19/µL
S95 OMBHO	F	31	SI	0	8	0	T0	9	0	0	FE	6	1	NF	T0	NF	0	0
S96 NFZJU	F	55	1	0	3	0	T0	2	0	0	FE	6	2	NF	T0	NF	0	0
S97 ANTEL	F	52	2	0	24	0	T0	21	20	0	FE	6	1	NF	T0	NF	0	0
S98 NZOJO	F	54	SI	0	8	0	T0	5	0	0	FE	6	4	NF	T0	NF	0	0
S99 NGAJE	F	54	SI	0	7	0	T0	4	0	0	FE	6	1	NF	T0	NF	0	0
S100 MOUER	F	39	1	0	2	0	T0	5	0	0	NP							
S101 OBOMI	M	52	1	0	1	0	T0	2	0	0	FE	6	1	NF	T0	NF	0	0
S102 EYEMA	F	37	1	0	4	0	T0	4	0	0	FE	6	3	NF	T0	NF	0	0
S103 NGAPE	F	32	1	0	2	0	T0	4	0	0	FE	6	2	NF	T0	NF	0	0
S104 NGUND	M	39	2	0	336	128	T+	329	0	138	FE	6	8	NF	T0	NF	0	0
S105 NGABR	F	19	1	0	5	sang	T0	5	100	1	FE	6	1	NF	T0	NF	0	0
S106 NGANO	M	54	2	0	223	103	T+	216	0	95	R2	6	13	NF	T0	NF	0	10
S107 MOKPA	M	32	SI	0	6	0	T0	4	0	0	NP							
S108 MBOMO	M	42	2	0	312	80	T+	307	0	89	R2	6	18	NF	T0	NF	0	8
S109 LIKAL	M	31	SI	0	7	0	T0	5	0	0	FE	6	2	NF	T0	NF	0	0
S110 YAVNA	F	34	1	0	2	0	T0	1	0	0	NP							
S111 IKAJO	M	6	1	0	1	0	T0	2	0	0	FE	6	2	NF	T0	NF	0	0
S112 ONDCA	F	63	1	0	5	0	T0	4	0	0	**Décédée**							
S113 ABOCH	F	24	1	0	1	0	T0	2	0	0	FE	6	1	NF	T0	NF	0	0
S114 ESSGU	M	3	1	0	1	0	T0	1	0	0	NP							
S115 EYOCL	F	29	1	0	2	0	T0	1	0	0	FE	6	2	NF	T0	NF	0	0
S116 NGAMA	F	55	1	0	1	0	T0	0	0	0	FE	6	1	NF	T0	NF	0	0
S117 BAOCH	F	45	1	0	3	0	T0	4	0	0	FE	6	1	NF	T0	NF	0	0
S118 OKOSA	M	12	2	0	105	23	T+	109	0	25	FE	6	5	NF	T0	NF	0	0
S119 ZOBSI	M	45	1	0	2	0	T0	1	0	0	FE	6	2	NF	T0	NF	100	0
S120 ITOLA	F	7	1	0	5	0	T0	5	0	0	FE	6	2	NF	T0	NF	0	0
S121 OKEBL	F	38	1	0	3	0	T0	5	0	0	FE	6	1	NF	T0	NF	0	0
S122 PAMBA	F	25	1	0	4	0	T0	3	0	0	ENC	6	NF	NF	NF	NF	NF	NF

S123 YOKMA	M	36	2	0	726	250	T+	715	0	242	R2	6	22	NF	T0	NF	0	5
S124 OBOMA	F	48	1	0	3	0	T0	1	0	0	FE	6	1	NF	T0	NF	0	0
S125 MBOAN	F	43	SI	0	6	0	T0	5	0	0	FE	6	1	NF	T0	NF	0	0
S126 ELERO	F	22	NP								SI	0	6	NF	T0	NF	0	0
S127 MBOHE	M	30	NP								1	0	2	NF	T0	NF	0	0
S128 LOTMA	F	40	NP								SI	1	6	NF	T0	NF	0	1
S129 BONJL	M	29	NP								2	1	55	NF	T+	NF	0	14

cell/µL : nombre de cellules par µL de LCR ; CD19/µL : nombre de rosettes par µL de LCR ; GR : présence d'hématies ; NF : examen non fait ; NP : patient non présenté ; ENC : femme enceinte (pas de ponction lombaire) ; 1 : stade 1 au diagnostic ; 2 : stade 2 au diagnostic ; IS : stade intermédiaire au diagnostic ; FE : « Favourable Evolution », patient en évolution favorable présentant les signes biologiques du stade 1 ; UE : « Unfavourable Evolution », patient en évolution non favorable présentant un syndrome biologique similaire à celui du stade intermédiaire ; R2 : rechute au stade 2 ; CC : « Completely Cured », patient suivi pendant 2 ans et déclaré guéri ; T0 : pas de trypanosome dans le prélèvement ; T+ : présence de trypanosome(s) dans le prélèvement.

Chez les patients diagnostiqués comme étant atteints de THA lors de la campagne de dépistage de juin 2008 réalisée par le PNLTHA, le suivi à 12 mois après traitement a eu lieu en juillet 2009. Le Tableau 47 présente les données obtenues chez ces patients. Le lot de microbilles Dynabeads® CD 19 pan B (Dynal Biotech Oslo, Norvège) utilisé porte la référence H62 100 2010-09.

Tableau 47 – Suite des résultats obtenus sur le terrain chez les patients dépistés en juin 2008 pour le comptage cellulaire conventionnel (Nageotte cell/µL : cellule de Nageotte) et le comptage sélectif des lymphocytes B (CD19) par la technique des billes Dynabeads® dans le LCR des patients lors du suivi post-traitement à 12 mois (juillet 2009)

Patients	Examen réalisé en juin-juillet 2009					
	Stade	Suivi mois	Nageotte cell/µL	Nageotte (hématies)	T	KOVA CD19/µL
S95 OMBHO	FE	12	3	0	T0	0
S96 NFZJU	FE	12	2	hématies	T0 (C)	NF, hématies
S97 ANTEL	FE	12	1	0	T0	0
S98 NZOJO	FE	12	1	0	T0	0
S99 NGAJE	FE	12	1	0	T0	0
S100 MOUER	NP					
S101 OBOMI	FE	12	3	0	T0	0
S102 EYEMA	FE	12	3	0	T0	0
S103 NGAPE	FE	12	2	0	T0	0
S104 NGUND	NP					
S105 NGABR	FE	12	2	0	T0	0
S106 NGANO	FE	12	3	0	T0	1
S107 MOKPA	FE	12	2	0	T0	0
S108 MBOMO	NP					
S109 LIKAL	FE	12	2	rares hématies	T0	0
S110 YAVNA	FE	12	2	0	T0	0
S111 IKAJO	FE	12	1	0	T0	0
S112 ONDCA	NP					
S113 ABOCH	ENC	12	NF	NF	NF	NF
S114 ESSGU	NP					
S115 EYOCL	FE	12	2	0	T0	0
S116 NGAMA	FE	12	1	0	T0	0
S117 BAOCH	FE	12	2	0	T0	0
S118 OKOSA	FE	12	2	0	T0	0
S119 ZOBSI	FE	12	2	rares hématies	T0	0
S120 ITOLA	FE	12	6	0	T0 (C)	1
S121 OKEBL	FE	12	1	0	T0	0
S122 PAMBA	FE	12	1	0	T0	0
S123 YOKMA	FE	12	8	0	T0 (C)	2
S124 OBOMA	FE	12	2	0	T0	0
S125 MBOAN	FE	12	2	0	T0	0
S126 ELERO	ENC	12	NF	NF	NF	NF
S127 MBOHE	FE	12	2	0	T0	0
S128 LOTMA	FE	12	2	0	T0	0
S129 BONJL	FE	6	8	0	T0 (C)	6

cell/µL : nombre de cellules par µL de LCR ; CD19/µL : nombre de rosettes par µL de LCR ; GR : présence d'hématies ; NF : examen non fait ; NP : patient non présenté ; ENC : femme enceinte (pas de ponction lombaire) ; 1 : stade 1 au diagnostic ; 2 : stade 2 au diagnostic ; IS : stade intermédiaire au diagnostic ; FE : « Favourable Evolution », patient en évolution favorable présentant les signes biologiques du stade 1 ; UE : « Unfavourable Evolution », patient en évolution non favorable présentant un syndrome biologique similaire à celui du stade intermédiaire ; R2 : rechute au stade 2 ; CC : « Completely Cured », patient suivi pendant 2 ans et déclaré guéri ; T0 : pas de trypanosome dans le prélèvement ; T+ : présence de trypanosome(s) dans le prélèvement.

9.1.3.– Résultats obtenus chez les patients dépistés en juin 2009

Chez les patients diagnostiqués comme étant atteints de THA lors de la campagne de dépistage de juin 2009 réalisée par le PNLTHA, le diagnostic de stade évolutif a été réalisé par l'analyse du LCR après ponction lombaire pratiquée à Mpouya fin juin ou début juillet afin de permettre le traitement de ces patients. Le Tableau 48 présente les données obtenues chez ces patients au moment du diagnostic de stade. Le lot de microbilles Dynabeads® CD 19 pan B (Dynal Biotech Oslo, Norvège) utilisé porte la référence H62 100 2010-09.

Tableau 48 – Résultats obtenus sur le terrain chez les patients dépistés en juin 2009 pour le comptage cellulaire conventionnel (Nageotte cell/µL : cellule de Nageotte) et le comptage sélectif des lymphocytes B (CD19) par la technique des billes Dynabeads® dans le LCR des patients lors du suivi post-traitement à 12 mois (juillet 2009). Aucun prélèvement n'était hématique

Patients	Examen réalisé en juin-juillet 2009				
	Stade	Suivi mois	Nageotte cell/µL	T	KOVA CD19/µL
S140 ITOGE	2	0	398	T+	40
S141 KOYGL	1	0	4	0	1
S142 MALOR	SI	0	8	0	1
S143 NGACY	NP				
S144 ENGME	1	0	2	0	0
S145 BOUJO	1	0	2	0	0
S146 BOTAL	1	0	3	0	1
S147 BOZCH	1	0	3	0	0
S148 MOUSO	2	0	364	T+	80
S149 BOZLE	1	0	1	0	0
S150 BOKPR	1	0	1	0	0
S151 SAMBE	1	0	2	0	0
S152 BINBO	NP				
S153 EBOGH	NP				
S154 EBORO	1	0	3	0	1
S155 EBOYA	1	0	2	0	0
S156 NGOPI	1	0	1	0	0
S157 LEBAT	SI	0	7	0	2
S158 MONVI	2	0	20	0	1
S159 NDZSI	2	0	386	T+	71
S160 AKOPH	1	0	1	0	0
S161 OBAYV	SI	0	15	0	1
S162 IBOFR	2	0	108	T+	18
S163 MANPR	1	0	3	0	0
S164 OBAOC	SI	0	6	0	1

cell/µL : nombre de cellules par µL de LCR ; CD19/µL : nombre de rosettes par µL de LCR ; GR : présence d'hématies ; NF : examen non fait ; NP : patient non présenté ; ENC : femme enceinte (pas de ponction lombaire) ; 1 : stade 1 au diagnostic ; 2 : stade 2 au diagnostic ; IS : stade intermédiaire au diagnostic ; FE : « Favourable Evolution », patient en évolution favorable présentant les signes biologiques du stade 1 ; UE : « Unfavourable Evolution », patient en évolution non favorable présentant un syndrome biologique similaire à celui du stade intermédiaire ; R2 : rechute au stade 2 ; CC : « Completely Cured », patient suivi pendant 2 ans et déclaré guéri ; T0 : pas de trypanosome dans le prélèvement ; T+ : présence de trypanosome(s) dans le prélèvement.

9.2. Analyse des résultats

La lecture et le comptage des rosettes CD19 au microscope optique a été très facile. La Figure 47 montre bien la très bonne visibilité et la facilité du comptage des rosettes à faible grossissement.

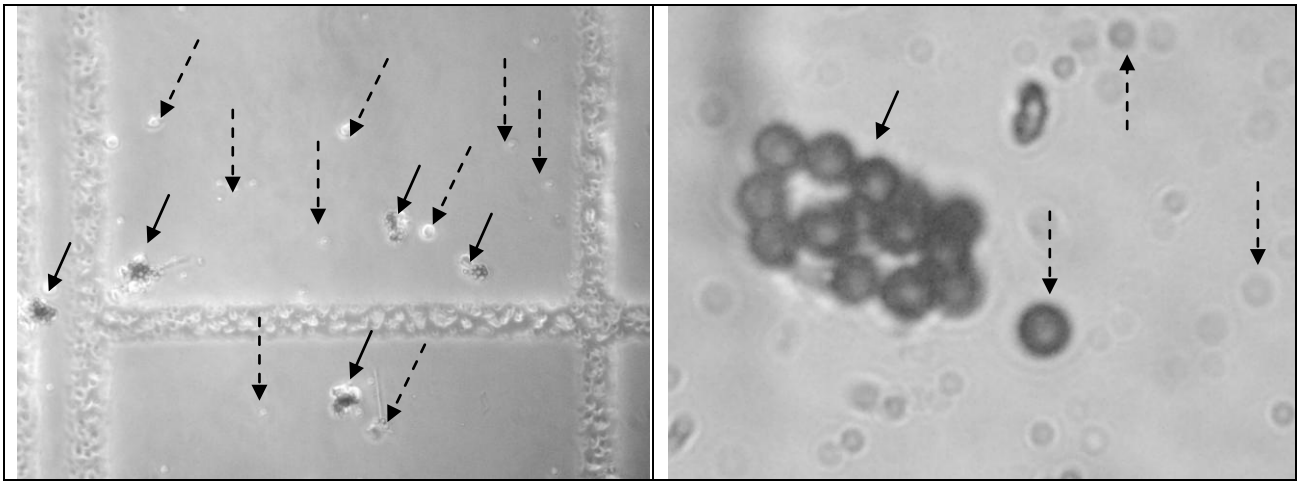


*Figure 47 – **Photographie de gauche : examen au microscope optique à faible grossissement montrant des rosettes (flèches pleines inclinées) formées par des microbilles Dynabeads® CD19 pan B et un lymphocyte B chez un patient au stade 2, ainsi que des billes libres (orangées initialement, flèches pointillées verticales) et des lymphocytes T (non marqués par les billes, flèches pointillées inclinées) dans du LCR placé sur une cellule KOVA® (à gauche).***
Photographie de droite : zoom montrant bien les microbilles Dynabeads® CD19 pan B libres (flèches pointillées verticales) et les microbilles liées au lymphocyte B formant une rosette (flèche pleine). Les photographies (Buguet) ont été prises lors de l'analyse du LCR d'un patient au stade 2 examiné à Mpouya, en utilisant un appareil photo numérique Optio E40 Pentax dont l'objectif a été positionné sur la pièce oculaire du microscope.

9.2.1.- Corrélation entre les lectures faites à la cellule de Nageotte et à la cellule KOVA®

Au cours de la procédure initiale de diagnostic des Groupes I et II (patients dépistés respectivement en juin 2007 et juin 2008), le comptage leucocytaire a été réalisé sur cellule de Nageotte et sur cellule KOVA® afin de vérifier que les lectures étaient compatibles. De fait, la lecture des préparations au microscope a été hautement corrélée ($n=49$; $r=0.999$; $P<0.001$). Une relation similaire a été obtenue avec le comptage des rosettes CD19 ($r=0.996$; $P<0.001$). En conséquence, dans un but de simplification, les rosettes n'ont été comptées que sur cellule KOVA®, le comptage leucocytaire conventionnel étant réalisé sur cellule de Nageotte, technique préférée du technicien microscopiste, et/ou cellule KOVA®.

9.2.2.- Analyse au moment du diagnostic initial du stade évolutif

Le panneau gauche de la Figure 48 donne les valeurs individuelles obtenues chez 71 patients des trois Groupes de patients (diagnostiqués en 2007, 2008 et 2009) au cours de la procédure de diagnostic. Les codes des patients sont présentés lorsque le comptage leucocytaire conventionnel est plus élevé que 5 cellules/µL. Les 16 patients au stade 2 (diagnostic conventionnel à l'aide du comptage leucocytaire) ont été traités avec l'éflornithine (10 cas) ou le mélarsoprol (6 cas). Les 13 patients au stade intermédiaire ainsi que les 42 patients au stade 1 ont été traités par pentamidine.

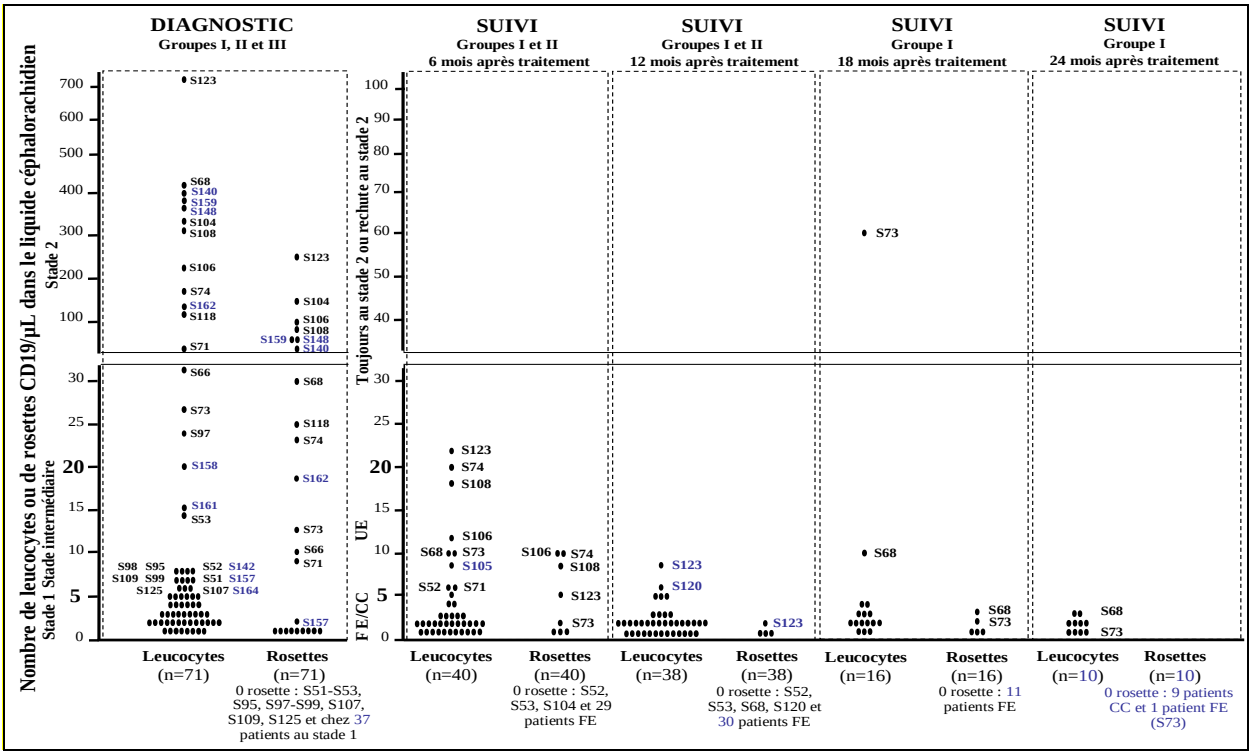


Figure 48 – Comptage des leucocytes et des rosettes (/µL de liquide céphalorachidien, LCR) chez 71 patients atteints de THA chez qui le diagnostic de stade a été fait en juillet 2007 (Groupe I), juillet 2008 (Groupe II) et juillet 2009 (Groupe III). Parmi ces patients, 50 patients (Groupes I à III) ont été suivis tous les 6 mois après traitement (suivi à 6 mois 40 patients des Groupes I et II ; suivi à 12 mois : 38 patients des Groupes I et II ; suivi à 18 mois et à 24 mois : 16 patients et 10 patients du Groupe I, respectivement). L'échelle des ordonnées a été interrompue pour tenir compte des valeurs élevées. Les valeurs individuelles sont représentées par les cercles pleins. Le nombre de comptages de rosettes à 0/µL est indiqué sous la colonne Rosettes. La procédure de diagnostic du stade évolutif est rappelée en ordonnée du panneau gauche : patients au stade 1 (≤5 leucocytes/µL, pas de trypanosome), au stade intermédiaire (6-19 leucocytes/µL, pas de trypanosome) et au stade 2 (≥20 leucocytes/µL et/ou présence de trypanosomes). Les neuf patients guéris au suivi à 24 mois (" Completely Cured": CC, ≤5 leucocytes/µL, pas de trypanosome, après un suivi de 24 mois sans rechute), incluant S52, S53, S66 et S68 ainsi qu'un patient à évolution favorable S73 (« Favourable Evolution » : FE, ≤5 leucocytes/µL, pas de trypanosome) n'ont pas montré de rosette dans le LCR. Au cours du suivi post-thérapeutique, d'autres patients ont été classés comme présentant une évolution incertaine (« Uncertain Evolution » : UE, 6-19 leucocytes/µL, pas de trypanosome) ou encore demeurant au stade 2 ou atteints d'une rechute au stade 2 (« Relapse at stage 2 » : R2, ≥20 leucocytes/µL et/ou présence de trypanosomes). Les patients aux stades 2 et intermédiaire ou classés dans les catégories UE et R2 au cours du suivi sont représentés par la première partie de leur sigle d'anonymat (exemple : S73). Nous donnons ici quelques exemples. Au cours du suivi à 18 mois, le patient S73 du Groupe I a rechuté au stade 2. Cette patiente était enceinte lors du suivi à 12 mois et avait été dispensée de ponction lombaire, suivant en cela les recommandations des autorités sanitaires du Congo. La patiente a été de nouveau traitée par mélarsoprol et a retrouvé des valeurs normales de comptage leucocytaire (FE) 6 mois plus tard lors du suivi à 24 mois. La patiente S74 du Groupe I montrait toujours des critères de UE au suivi à 6 mois (18 leucocytes/µL ; 10 rosettes/µL). Elle ne s'est pas présentée au suivi à 12 mois, mais le comptage leucocytaire et le comptage des rosettes étaient revenus à la normale au suivi à 18 mois (4 leucocytes/µL ; 1 rosette/µL). Cependant, elle était encore absente lors du suivi à 24 mois. La santé de la patiente S68 s'est améliorée lors du suivi à 6 (10 leucocytes/µL ; 1 rosette/µL) et à 12 mois (5 leucocytes/µL ; 0 rosette/µL), s'est dégradée lors du suivi à 18 mois (10 leucocytes/µL ; 3 rosettes/µL), mais a repris des valeurs normales de comptage des leucocytes et des rosettes lors du suivi à 24 mois.

Les valeurs du comptage leucocytaire et des rosettes au moment du diagnostic sont données dans le Tableau 49 et le panneau gauche de la Figure 48.

L'analyse de variance non paramétrique de Kruskal Wallis sur les valeurs du comptage leucocytaire indique la présence d'un effet du stade évolutif (P<0,001). L'utilisation du test *post-hoc* de Mann-Whitney montre que les 16 patients au stade 2 ont des comptages leucocytaire et de rosettes plus élevés que ceux des 42 patients au stade 1 (P<0,001) et que ceux des 13 patients au stade intermédiaire (P<0,001). Chez ces derniers, le comptage cellulaire est différent de celui des patients au stade 1 (P<0,001). De la même manière, les valeurs du comptage des rosettes montrent un effet lié au stade évolutif (P<0,001, test de Kruskal Wallis). Le comptage des rosettes donne des valeurs plus élevées au stade 2 par rapport au stade 1 (P<0,001) et au stade intermédiaire (P<0,001). Par contre, aucune différence n'existe entre les valeurs relevées chez les patients au stade 1 et les patients au stade intermédiaire. Chez 37 patients au stade 1, aucune rosette n'a été détectée, une rosette/µL de LCR étant observée chez les patients S60 DIMWI, S105 NGABR, S141 KOYGL, S146 BOTAL et S154 EBORO. Notons que la patiente S105 NGABR présentait un échantillon de LCR hémorragique. Au contraire, les patients au stade 2 ont montré plus de 2 rosettes/µL de LCR, sauf S97 ANTEL (24 leucocytes/µL, pas de rosette) et S158 MONVI (20 leucocytes/µL, une rosette/µL de LCR). Chez les patients au stade intermédiaire, 9 ne présentaient aucune rosette dans le LCR, 3 patients montraient une rosette/µL (S142 MALOR, S161 OBAYV, S164 OBAOC), alors que S157 LEBAT en comptait 2/µL.

Tableau 49 – Comparaison des valeurs de comptage leucocytaire et du comptage de rosettes dans le liquide céphalorachidien (LCR) des 71 patients atteints de THA au moment du diagnostic. Les valeurs sont exprimées en médiane et, entre parenthèses, en moyenne ± ESM.

Stade	Nombre de patients	Nombre de patients présentant des rosettes	Comptage leucocytaire (cellules/µL)	Comptage des rosettes (rosettes/µL)
Stade 1	42	5 (1 rosette/µL)	2,5* (2,7±1,3)	0,0* (0,19±0,33)
Stade intermédiaire	13	4	7,0*$ (8,2±2,9)	0,0* (0,39±0,65)
Stade 2	16	15	200.0 (232,5±198,0)	27,5 (55,3±64,0)

**, statistiquement différent des valeurs mesurées chez les patients au stade 2 avec P<0,001 ; $, statistiquement différent des valeurs mesurées chez les patients au stade 1 avec P<0,001.*

9.2.3.- Analyse lors du suivi post-thérapeutique

Sur les 50 patients des Groupes I et II, 40 (soit 80 %) ont été suivis 6 mois après traitement, 38 (76 %) participant au suivi à 12 mois. Parmi les patients du Groupe I, 16 (70 %) ont été suivis 18 mois après traitement et 10 (44 %) pendant 24 mois. La Figure 48 donne les évolutions individuelles chez les patients des deux groupes, le code d'anonymat des patients étant utilisés (abrégé sans les lettres, par exemple S73) quand le comptage leucocytaire était supérieur à 5/µL ou quand le comptage des rosettes était supérieur à 1/µL au cours de l'évaluation diagnostique (panneau gauche). Le Tableau 50 présente l'évolution du comptage des leucocytes et des rosettes chez les patients appartenant aux trois stades de diagnostic au cours des investigations semestrielles de suivi post-thérapeutique successives.

L'évolution du comptage leucocytaire, analysée par le test *T* de Wilcoxon pour valeurs appariées en comparant chaque patient à lui-même, montre une différence entre les valeurs obtenues au cours du diagnostic et les données du suivi à 6 mois (P<0,001), 12 mois (P<0,01), 18 mois (P<0,05) et 24 mois (P<0,05). Cette différence démontre une nette amélioration de l'état de santé des patients dès le sixième mois après traitement (Figure 48 ; Tableau 50). Cependant, aucune différence statistique n'existe entre les sessions de suivi, indiquant que l'amélioration de l'état de santé des patients se produit dans les suites immédiates du traitement. Les données sont comparables lorsque chaque catégorie de stade au moment du diagnostic est considérée. Chez les patients au stade 1, le comptage des leucocytes s'est amélioré au cours du suivi par rapport aux valeurs notées lors du

diagnostic (suivi à 6 mois, n=15 patients, P<0,05 ; suivi à 12 mois, n=8 patients, P<0,05; suivi à 18 mois, n=9 patients, tendance à P=0,06). Les données ne diffèrent pas d'une session de suivi à une autre. Chez les patients au stade intermédiaire, la taille réduite de l'échantillon de patients n'a permis que les comparaisons entre le diagnostic et le suivi à 6 mois (n=7, P<0,05) et à 12 mois (n=8, P<0,05), montrant aussi une amélioration dans les suites immédiates du traitement. Chez les patients au stade 2, pour des raisons similaires, les différences avec les valeurs obtenues au moment du diagnostic n'intéressent que le suivi à 6 et 12 mois (n=11, P<0,01 et n=11, P<0,05, respectivement).

Tableau 50 – Suivi post-thérapeutique du comptage leucocytaire (leucocytes/µL de LCR) et du comptage des rosettes CD19 (rosettes/µL de LCR) chez les patients aux différents stades (au moment du diagnostic) lors des investigations semestrielles 6 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois après traitement. Le classement du type d'évolution est indiqué comme suit : évolution favorable (« Favourable Evolution », FE), évolution incertaine (« Uncertain Evolution », UE), toujours au stade 2 ou en rechute au stade 2 (« being still at stage 2 or Relapsed at stage 2 », R2) ou encore guéri après 24 mois de suivi sans rechute (« Completely Cured », CC). Les données sont exprimées en valeur médiane.

Patients au stade 1 au cours du suivi post-thérapeutique													
Durée du suivi	**6 mois**			**12 mois**			**18 mois**			**24 mois**			
Type d'évolution	**FE**	**UE**	**R2**	**FE**	**UE**	**R2**	**FE**	**UE**	**R2**	**CC**	**FE**	**UE**	**R2**
Nombre de patients	21	1	0	23	1	0	10	0	0	5	0	0	0
Comptage leucocytaire/µL	2	8		2	6		2			2			
Comptage des rosettes/µL	0	0		0	1		0			0			
Patients au stade intermédiaire au cours du suivi post-thérapeutique													
Durée du suivi	**6 mois**			**12 mois**			**18 mois**			**24 mois**			
Type d'évolution	**FE**	**UE**	**R2**	**FE**	**UE**	**R2**	**FE**	**UE**	**R2**	**CC**	**FE**	**UE**	**R2**
Nombre de patients	7	0	0	8	0	0	2	0	0	2	0	0	0
Comptage leucocytaire/µL	2			1,5			4			1,5			
Comptage des rosettes/µL	0			0			0			0			
Patients au stade 2 au cours du suivi post-thérapeutique													
Durée du suivi	**6 mois**			**12 mois**			**18 mois**			**24 mois**			
Type d'évolution	**FE**	**UE**	**R2**	**FE**	**UE**	**R2**	**FE**	**UE**	**R2**	**CC**	**FE**	**UE**	**R2**
Nombre de patients	11	0	0	6	0	0	2	1	1	2	1	0	0
Comptage leucocytaire/µL	10			4			3	10	60	2	1		
Comptage des rosettes/µL	1			0			1	3	2	0			

Le comptage des rosettes CD19 a suivi les mêmes tendances. Ainsi, la différence avec les valeurs notées au moment du diagnostic est significative au suivi à 6 mois (n=11, P<0,01) et à 12 mois après traitement (n=9, P<0,05). La décroissance ou la disparition des lymphocytes B dans le LCR confirme l'amélioration de l'état infectieux au niveau du système nerveux central.

9.2.4.- Relation entre les données polysomnographiques et la présence de lymphocytes B dans le LCR

La relation entre trois catégories de classement des troubles du sommeil au cours du diagnostic et du suivi post-thérapeutique et les données du comptage leucocytaire et le comptage des rosettes CD19 a été analysée. Les trois categories considérées sont : le cycle veille-sommeil non altéré « Normal » qui réunit les catégories « Normal » et « Frag 1 » ; la catégorie « syndrome polysomnographique » qui réunit les catégories « Frag 1 + SOREM », « Frag 2 » et « Frag 2 + SOREM » ; la catégorie « SOREM matinale », qui réunit les catégories « Frag 1 + mSOREM » et « mSOREM ». Le Tableau 51 présente les comparaisons entre ces catégories obtenues par une analyse de variance au cours du diagnostic, ainsi que leur relation avec le comptage leucocytaire et le comptage des lymphocytes B dans le LCR.

La normalité du cycle veille-sommeil (« Normal ») est associée avec des valeurs basses de comptage leucocytaire et de comptage des lymphocytes B. Cette catégorie est significativement différente de la catégorie « syndrome polysomnographique ». De la même manière, la catégorie

« SOREM matinale » diffère de cette dernière catégorie, mais n'est pas différente du cycle veille-sommeil « Normal ».

Tableau 51 – Comparaison entre les trois catégories de classement des troubles du sommeil au regard du comptage leucocytaire et du comptage des rosettes CD19 au cours de la phase de diagnostic avant traitement

Catégories d'altérations du cycle veille-sommeil	n[$]	Comptage leucocytaire (moyenne ± ESM)	n[$$]	Comptage des rosettes CD19 (moyenne ± ESM)[$$]
Cycle veille-sommeil « Normal »	59	5,5 ± 0,8***	25	1,1 ± 0,7***
« Syndrome polysomnographique »	11	97,5 ± 42,7	4	15,5 ± 6,8
« SOREM matinale »	5	20,6 ± 16,9**	1	0*

[$]*La patiente S61 NGAAD n'a pas eu de ponction lombaire en raison de sa grossesse.* [$$]*La patiente S58 ITOIK n'a eu aucune analyse par la technique des anticorps anti-CD19. Différences significatives avec la catégorie « syndrome polysomnographique » : ***P<0,001, **P<0,01, et *P<0,05.*

Au cours du suivi post-thérapeutique, 224 analyses ont compris la mesure du cycle veille-sommeil et celle du comptage leucocytaire, 147 analyses incluant les trois variables (cycle veille-sommeil, comptage leucocytaire, comptage des rosettes CD19). Le Tableau 52 présente la comparaison entre les trois catégories de classement des troubles du cycle veille-sommeil et les variables mesurées dans le LCR par une analyse de variance sans considérer l'aspect temporel du suivi.

De la même façon que lors des comparaisons faites au cours de la phase diagnostique avant traitement, la catégorie cycle veille-sommeil « Normal » est associée à des valeurs faibles de comptage leucocytaire et de comptage des rosettes. Ces patients sont différents des patients présentant un « syndrome polysomnographique » mais ne se distinguent pas des patients avec une « SOREM matinale ». Cette dernière catégorie représentant un échantillon limité de patients ne diffère de la catégorie « syndrome polysomnographique » que par une tendance statistique.

Tableau 52 – Comparaison entre les trois catégories de classement des troubles du sommeil au regard du comptage leucocytaire et du comptage des rosettes CD19 au cours du suivi post-thérapeutique

Catégories d'altérations du cycle veille-sommeil	n	Comptage leucocytaire (moyenne ± ESM)	n	Comptage des rosettes CD19 (moyenne ± ESM)[$$]
Cycle veille-sommeil « Normal »	189	4,2 ± 0,6***	125	0,6 ± 0,3**
« Syndrome polysomnographique »	25	20,2 ± 7,6	18	3,9 ± 1,6
« SOREM matinale »	10	2,1 ± 0,4**	4	0[£]

*Différences significatives avec la catégorie « syndrome polysomnographique » : ***P<0,001, **P<0,01, et *P<0,05.* [£] *indique une tendance statistique avec P<0,10 (valeur exacte P=0,0772).*

En conséquence, la catégorie « SOREM matinale » a été considérée comme faisant partie de la catégorie « Normal ». La comparaison entre cette dernière catégorie et la catégorie « syndrome polysomnographique » chez tous les sujets dans les deux conditions (diagnostic et suivi post-thérapeutique) est donnée dans le Tableau 53. La catégorie « Normal » est associée à des valeurs faibles de comptage leucocytaire et de comptage des rosettes CD19 et diffère de la catégorie « syndrome polysomnographique ».

Tableau 53 – Comparaison entre les deux catégories de classement des troubles du sommeil (« Normal » et « Syndrome polysomnographique ») au regard du comptage leucocytaire et du comptage des rosettes CD19 au cours du diagnostic et du suivi post-thérapeutique

Catégories d'altérations du cycle veille-sommeil	n	Comptage leucocytaire (moyenne ± ESM)	n	Comptage des rosettes CD19 (moyenne ± ESM)[$$]
Cycle veille-sommeil « Normal »	216	3,28 ± 0,5***	155	0,6 ± 0,3***
« Syndrome polysomnographique »	24	45,6 ± 21,5	24	5,5 ± 1,8

*Différences significatives avec la catégorie « syndrome polysomnographique » : ***P<0,0001.*

V – DISCUSSION

1.- Les sujets et les patients

Les études multidisciplinaires, notamment la polysomnographie et l'analyse du monoxyde d'azote, portent maintenant sur 106 patients. Si on ajoute les patients examinés pour le comptage des rosettes CD19, le nombre de patients investigués se monte à 167. Par ailleurs, dans le cadre du projet, 23 patients exclus pour différentes raisons, portant à 190 le nombre total de patients dépistés et pris en charge dans le cadre du programme de recherche. On peut donc conclure que l'objectif du nombre de patients examinés a été atteint.

Les patients et les volontaires sains sont d'âge comparable, comme l'indique le Tableau 54. Dans les deux groupes, les personnes de sexe féminin sont moins nombreuses que les personnes de sexe masculin, représentant 37,7 % des patients et 39,1 % des volontaires sains. La taille de l'échantillon est donc similaire dans les deux groupes.

Tableau 54 – Comparaison de l'âge des patients et des volontaires sains répartis selon le genre.

	Patients				Volontaires sains			
Sexe	Nombre	Moyenne	Ecart-type	SEM	Nombre	Moyenne	Ecart-type	SEM
Masculin	104	30,7	14,3	1,4	112	30,2	14,1	1,3
Féminin	63	32,1	14,2	1,8	72	31,1	14,5	1,7

2. Les campagnes de dépistage

2.1.- Les campagnes de sensibilisation

Pour inciter les populations à se présenter lors du passage de l'équipe mobile de dépistage du PNLTHA, une mission de sensibilisation est missionnée au préalable. Son rôle est d'élaborer un calendrier de travail en collaboration avec les autorités politiques, administratives et sanitaires du district. Les autorités du département des Plateaux et du Pool sont informées du déroulement de la campagne. Les chefs de villages concernés par le dépistage sont également sensibilisés et des crieurs sont recrutés dans chaque village pour informer la population.

Par ailleurs, en dehors des campagnes de dépistage, les malades inclus dans le protocole de suivi post-thérapeutique sont contactés et une convocation leur est remise pour qu'ils se préparent pour leur déplacement sur Mpouya lorsque la pirogue affrétée par le projet se présentera. C'est ainsi qu'un mois environ avant une campagne de dépistage ou une investigation semestrielle, une équipe légère se déplace sur le fleuve pour visiter les villages cibles des districts de Mpouya et de Ngabé. Nous avons pu remarquer que l'assiduité des patients à se présenter pour être conduits à Mpouya est grandement influencée par la réalisation de cette sensibilisation. Cette assiduité est également amplifiée si un représentant des chercheurs fait le déplacement de France au Congo.

2.2.- Le travail de l'équipe mobile est sensiblement le même d'une campagne de dépistage à une autre et d'un village à un autre. L'équipe mobile est acheminée en véhicule tout terrain jusqu'au chef lieu de district. Puis, le long du fleuve Congo, elle se déplace en pirogue à moteur. Arrivé au village cible, le responsable de l'équipe mobile fait un « salut rapide » au chef de village, qui est nommé par les autorités administratives de la sous-préfecture. L'équipe installe le dispositif (tables, chaises, branchement des agitateurs pour le CATT et du microscope au groupe électrogène). Le poste d'identification a pour charge de rédiger les cartes de visite individuelles (fiches vertes) et d'inscrire les personnes visitées sur le cahier de dépistage. Deux techniciens sont au poste de prélèvement sur tube capillaire hépariné. Un technicien prépare les tests sérologiques CATT, d'abord sur sang total. Ultérieurement, si le CATT sang total est positif et l'examen au microscope négatif, il procède aux dilutions plasmatiques. Un technicien s'occupe du microscope et lit toutes les ponctions ganglionnaires, les centrifugations sur tube capillaire (CTC) ; le plasma des tubes

capillaires des CTC négatives est récupéré pour le CATT. Le dispositif est levé tôt, en général, dans l'après-midi.

Le diagnostic de stade de la maladie sera réalisé à Mpouya. Pour les malades qui seront inclus dans le cadre du projet de recherche, l'équipe mobile remet à chacun une convocation pour une date prochaine à laquelle une pirogue affrétée par le projet viendra les prendre au village pour les conduire à Mpouya. A Mpouya, les patients sont hébergés dans le bâtiment de la future maternité et dans le Centre de traitement du PNLTHA. Ils sont soumis aux divers examens et enregistrements du protocole de recherche. Puis, le diagnostic de stade de la maladie est établi par l'examen du LCR après ponction lombaire. Les patients traités sont alors reconduits en pirogue dans leurs villages.

2.3.- Les différentes campagnes de dépistage et les problèmes rencontrés

Dès novembre 2005, pour les besoins de la recherche, il a fallu adapter la campagne de dépistage aux réalités du terrain. L'arrivée dans les villages du district de Mpouya d'une équipe de dépistage nombreuse était assez mal perçue par les populations. Celles-ci s'enfuyaient pour ne pas être catégorisées comme malades. Cette fuite des villageois était telle qu'il a alors fallu prendre la décision de retourner dans les villages du foyer actif visité en début de prospection (Mpala Léfini, Mibé et Mampé) et de faire réaliser un dépistage par une équipe mobile légère de 4 personnes, se déplaçant rapidement, composée du logisticien François OBANDA, qui avait obtenu le soutien de la Marine nationale de Mpouya, et le parasitologue Philippe VINCENDEAU.

C'est également en novembre 2005 que fut décidé le transfert des patients sur le Centre de soins intégré de Mpouya pour les opérations de détermination du stade de la maladie. Au décours de cette investigation, les patients ont eu le choix d'être traités à Gamboma ou à Brazzaville. Mais une forte proportion a décidé de surseoir de plusieurs mois à son déplacement sur Gamboma. Par ailleurs, S15 MBACL a mal suivi son traitement au mélarsoprol. Elle s'est enfuie de l'hôpital de Gamboma en cours de traitement, car ses amis traités pour un stade 1 avaient fini leur traitement au bout d'une semaine. Depuis ces constatations, il fut décidé, conjointement avec le PNLTHA, que dorénavant les patients seraient traités à Mpouya, au moins pour ceux qui étaient au stade 1 et au stade intermédiaire. Le traitement des patients au stade 2 par éflornithine a cependant été réalisé en juillet 2008 à Mpouya, le Médecin chef du PNLTHA restant dans ce village pour assurer la sécurité du traitement. Pour les autres patients au stade 2, leur transfert sur une structure hospitalière adéquate est pris en charge par le projet. Ils ont alors le choix du lieu de traitement et une lettre est rédigée pour le médecin de la structure correspondante. Selon le choix des patients ou de leur famille, ils sont dirigés sur Brazzaville ou Gamboma au Congo et sur Kwamuth ou Tsombéri en RDC (Kwamuth, par exemple, est en face de Ngabé).

En décembre 2006, le PNLTHA a organisé une campagne de dépistage dans le district de Ngabé sans que l'équipe de recherche en soit informée. Vingt-cinq malades ont été dépistés. Il a alors été décidé de les inclure dans le protocole de polysomnographie. Le Professeur BUGUET est alors venu à Mpouya pour les prendre en charge pour le protocole de recherche et leur traitement en janvier 2007.

En juin 2007, deux équipes de dépistage ont été constituées : une équipe du PNLTHA de 7 personnels et une équipe légère « mixte » entre le PNLTHA (1 technicien, 1 infirmier) et l'Omitry (1 logisticien, 1 jeune médecin, 1 parasitologue) qui ont travaillé sur le district de Ngabé et le district de Mpouya. La première équipe (PNLTHA) a été pénalisée par une panne des adaptateurs des deux rotateurs du CATT, l'empêchant donc de travailler pendant 3 jours, qu'elle a passés à Ngabé Centre. Le projet TDR A59468 a financé l'achat d'adaptateurs de rechange à Brazzaville et les a acheminés à ses frais sur Ngabé. Les villages de Sedeck et Ngobila ont donc été vus superficiellement. La deuxième équipe, « mixte » et dirigée par Philippe VINCENDEAU, n'a pas rencontré de problème et a poursuivi le dépistage, atteignant au nord le district de Gamboma. Elle est même repartie dans le sud jusqu'à Kaba Ngomba pour compléter le dépistage, ayant appris que des malades se trouveraient encore dans ce village. Elle a dépisté trois nouveaux patients. Le nombre de malades dépistés dans le district de Ngabé par la première équipe avait été de 10, la

deuxième équipe en dépistant 21. Dans le district de Mpouya, la deuxième équipe avait dépisté 12 autres malades.

En juin 2008 et en juin 2009, deux nouvelles campagnes de dépistage ont été réalisées par l'équipe mobile du PNLTHA en présence de Philippe VINCENDEAU. Cette équipe nombreuse a atteint une dizaine de personnels.

2.4.– La population examinée

Le Tableau 55 récapitule les données concernant la population estimée des villages visités, les personnes examinées, les malades détectés et le taux de prévalence de la THA.

Tableau 55 – Données concernant les chiffres portant sur la population estimée, la population visitée et les patients dépistés au cours des années 2005 à 2009 dans les districts de Ngabé et de Mpouya

District	Ngabé				Mpouya			
	Population estimée	Population visitée	Dépistés	Taux de prévalence (%)	Population estimée	Population visitée	Dépistés	Taux de prévalence (%)
2005	7388	3417	54	1,58	6818	3077	27	0,87
2006	5000	1312	25	1,91				
2007	9227	3662	31	0,85	4122	2184	12	0,55
2008	6380	3998	31	0,78				
2009	5057	2760	22	0,79	3528	1666	5	0,30

La prévalence globale apparente de la THA diminue au cours du temps. Mais cette amélioration des chiffres ne signifie pas obligatoirement que tout danger soit écarté sur le plan épidémiologique. Dans le foyer de Ngabé, par exemple, la situation reste préoccupante. Le seuil d'élimination de la maladie est arbitrairement fixé à un chiffre inférieur à un malade pour 10 000 personnes examinées. Or si le taux de prévalence est voisin de 0,80 % actuellement avec une séroprévalence à environ 1,6 %, il varie entre 0,5 et 3 % selon les villages considérés. En 2004, les équipes de Médecins sans frontières et du PNLTHA avaient dépisté 148 malades. Mais, bien que les chiffres semblent certes s'améliorer, le taux de participation des populations reste limité. Le taux réel d'endémicité de la THA n'est donc pas apprécié à sa juste valeur (Rapport de mission du PNLTHA, juillet 2008).

La mauvaise présentation des populations participe à l'entretien du réservoir de parasites. Ce fait est bien démontré par le grand nombre de patients au stade 2 qui viennent d'eux-mêmes des villages voisins de l'embouchure de la rivière Léfini sur le Congo pour se faire soigner à Brazzaville et dont nous avons connaissance car certains sont inclus dans le protocole de suivi par polysomnographie. Le foyer de la Léfini semble encore bien actif. C'est aussi des villages voisins que provient la grande majorité des patients du district de Mpouya.

Le Rapport de mission du PNLTHA de juillet 2008 souligne que les indicateurs prouvent que la transmission de la trypanosomiase est très active dans ce foyer. Le travail de sensibilisation devrait être intensifié afin de maximiser la participation des populations. Il paraît impératif d'associer à la lutte contre la maladie humaine la lutte contre le vecteur pour interrompre la chaîne de transmission rapidement et partant la prévalence de la maladie.

2.5.- Commentaires et propositions pour améliorer le dépistage

La population qui se présente aux équipes mobiles est en grande majorité composée d'enfants. Il y a peu d'adultes car le dépistage a surtout lieu le matin. Les adultes sont alors « aux champs » où ils collectent la nourriture de la famille pour la journée. Ils y partent tôt le matin et en reviennent dans l'après-midi, quand la chaîne d'examen est fermée. Les adultes en bonne santé apparente ne voient aucune raison de se faire examiner pour la seule détection de la THA, qui, pour nombre d'entre eux, est une maladie « honteuse ». Par ailleurs, ils ont peur de la ponction lombaire. D'après la rumeur,

cette peur serait récente. Elle serait liée aux effets secondaires graves du traitement des patients en stade méningoencéphalitique. La rumeur dit qu'il y aurait eu des morts dans certains villages visités. De toute façon, les adultes hésitent à se faire traiter loin de leur village, même si les coûts occasionnés par le déplacement sont pris en charge.

A titre d'exemple, un certain nombre de **commentaires sur le dépistage** ont été faits en 2009 par le Professeur VINCENDEAU, qui a participé à trois des quatre campagnes de dépistage réalisées dans le Couloir entre 2005 et 2009. Ces commentaires devraient permettre d'apporter des améliorations à la présentation des populations.

Les autorités locales ne semblent pas être motivées par le dépistage, du moins dans leur majorité. Elles ont aussi souvent été mal prévenues ou pas prévenues du tout, ou bien elles avaient oublié la sensibilisation, comme par exemple à Mboka Léfini, l'un des plus gros villages en plein centre du foyer de la Léfini. Dans un autre village, le chef, en état d'ébriété, ne pouvait prendre aucune décision quant aux modalités d'installation de l'équipe.

L'organisation des déplacements est également responsable de la lenteur de la mise en place de la chaîne d'examen à l'arrivée dans le village à visiter. Le choix opérationnel s'est en effet porté sur l'installation de bases fixes, l'équipe mobile rayonnant à partir de ces bases pour se rendre dans les villages cible. Le matin, il faut quitter la base et s'installer dans le village. Le lever a lieu tôt, mais la mise en route est longue. L'équipe trop nombreuse perd beaucoup de temps à attendre la pirogue et à la charger, sans compter le trajet à effectuer. Le dépistage s'arrête trop tôt, afin de permettre aux membres de l'équipe mobile de rechercher la nourriture pour le dîner. Cette quête est toujours problématique dans les villages du Couloir.

Le matériel du PNLTHA est souvent usagé. Les problèmes sont rencontrés dès le départ de Brazzaville. Avant de partir, il faut en effet remettre les véhicules en état, ce qui s'avère de plus en plus difficile étant donné leur vétusté. Ainsi, un des véhicules a percé son radiateur sur la piste de Ngabé et il fallut le remplir d'eau tous les 30 km. Les autres équipements sont également vétustes. Ainsi, un groupe électrogène et une centrifugeuse sont tombés en panne. Le nombre d'agitateurs de cartes pour la réalisation du CATT devrait au moins être doublé. Notons qu'une valise existait au Centre de traitement de Ngabé et que l'équipe de recherche en possède une qui est stockée à Mpouya. Il suffirait donc sans doute de coordonner les actions pour que ces deux valises soient à la disposition de l'équipe mobile. Les rallonges électriques sont vieillissantes et les prises multiples rares. Autre constat, les minicolonnes échangeuses d'anions fabriquées par le Laboratoire de parasitologie de Bordeaux donnent de meilleurs résultats que celles qui sont achetées en République démocratique du Congo.

D'autres remarques peuvent être faites. Par exemple, l'estimation de la population d'un village est souvent fantaisiste. Or les listes électorales sont obligatoirement à jour. Il suffirait de s'en inspirer au moins pour estimer la population adulte.

Quelques propositions peuvent être faites pour optimiser le mode de fonctionnement de l'équipe mobile.

- Concernant la vétusté des équipements : Certes, remédier à la vétusté des équipements n'est pas du seul ressort du PNLTHA, dont les crédits de fonctionnement et d'équipement dépendent de sa hiérarchie. Cependant, des améliorations pourraient être obtenues à peu de frais. Le matériel de couchage devrait être indépendant des villages visités. Ainsi, des tentes 2S Air de Décathlon sont confortables. Elles sont légères et peu encombrantes. Leur prix est modique (59 euros). Elles ont été testées par l'équipe de recherche qui en est très contente. Il est nécessaire d'acquérir un nouveau groupe électrogène produisant un courant stable. Des multiprises protégées contre les surtensions devraient être acquises. L'acquisition d'un moteur de pirogue plus puissant permettrait de raccourcir les temps de trajet. Pour le confort de l'équipe, il faut repenser le poste de la cuisine (plaque chauffante électrique, réchauds ?).

Enfin, il conviendrait de nommer un responsable de la vérification du matériel avant le départ.

- Pour prévenir les populations, il serait mieux qu'au moins un détachement précurseur léger arrive la veille de la visite dans le village, afin de préparer le terrain pour le gros de l'équipe mobile. Ce détachement aurait alors le temps de prévenir la population et de lui demander de l'aide, par le prêt de tables et de chaises par exemple. Le soir, avec un microordinateur (voire, pourquoi pas, avec un petit vidéoprojecteur et un drap blanc), les membres du détachement feraient de la formation sanitaire, présentant la THA et son impact sur la santé mais aussi sur l'économie locale et nationale. Ils parleraient aussi de l'intérêt du dépistage et des objectifs poursuivis, par exemple celui d'améliorer le diagnostic de stade pour mieux traiter les patients, d'éliminer la ponction lombaire, ou encore de mieux contrôler la maladie. Elle responsabiliserait aussi les adultes : trop d'enfants sont contaminés ; ils sont aussi plus fragiles et les médicaments ne marchent pas forcément aussi bien sur eux. Il faudrait populariser la maladie du sommeil en mettant à contribution les anciens malades traités et guéris, mais aussi, par exemple, par la distribution aux malades dépistés de T shirts sérigraphiés avec des slogans parlants (« Vaincre la maladie du sommeil », etc.). Le lendemain matin, le gros de l'équipe arriverait dans un village parfaitement prêt à l'accueillir et la campagne pourrait débuter tôt et se terminer tôt dans l'après-midi, avec une fatigue moindre et dans une ambiance plus compréhensive et plus collaborative de la part de la population. La présence du président du comité du village et celle des instituteurs est hautement souhaitée. La participation des autorités religieuses l'est également. Par ailleurs, l'équipe mobile dans son ensemble devrait être facilement identifiable (T shirts, banderole au nom du PNLTHA).
- Il faut aussi démystifier la THA. Les gens ont peur de la ponction lombaire. Ils fuient l'équipe mobile, comme ce fut le cas du fils du Chef de Brick 2 lors du présent dépistage. De plus, lors du dépistage, celui qui pleure pendant la prise de sang sur microtube capillaire au doigt, ou encore celui qui est déclaré CATT+, sont l'objet de moqueries et de commentaires divers. S'il est tombé malade, n'est-ce pas en raison d'un sort jeté par un sorcier ? D'une vengeance ? A-t-il offensé quelqu'un ? Dès lors, beaucoup s'abstiennent de venir au dépistage. La remise des résultats devrait être moins théâtrale. On pourrait les rendre plus tard, ce qui permettrait de faire venir discrètement les suspects et de les explorer plus avant. Il ne faut pas oublier qu'il y a beaucoup de faux positifs au CATT sang total et que la positivité sérologique n'est pas toujours confirmée par la titration avec le plasma sanguin. Dans le même ordre d'idée, un cas rapporté par le Professeur VINCENDEAU est édifiant. Dès le début de ses maux de tête et de sa fatigue, Monsieur A... B... de XY, qui vit pourtant en zone d'endémie de THA, accuse un oncle d'être un sorcier qui veut sa mort. Il le fait assassiner par des amis. Ses troubles empirant, il accuse alors un de ses frères qui vit à Brazzaville de vouloir sa mort pour le dépouiller. Ses amis, armés de machettes, partent pour Brazzaville et se présentent au domicile du frère. Celui-ci est heureusement absent et c'est sa femme qui répond. Après des propos vifs et le ton montant, les voisins s'interposent. Il est finalement décidé, après discussion, de faire venir Monsieur A... B... à Brazzaville pour une consultation médicale. Très rapidement, le diagnostic de THA est établi. Monsieur A... B... est traité, va mieux et deux ans après est déclaré guéri. Il y a eu cependant un meurtre et une tentative de meurtre commis en toute impunité !

2.6.- Commentaires sur le diagnostic de stade et le traitement

Le regroupement des malades dans une base de proximité (Mpouya par exemple) pour le diagnostic de stade et les soins est, pour le Médecin chef du PNLTHA, une initiative louable. Il permet de réaliser la ponction lombaire dans des conditions d'environnement sanitaire acceptables et de traiter les patients aussitôt après le dépistage. Les patients pris en charge reviennent bien volontiers se faire suivre dans cette structure. Les patients, ainsi que leurs accompagnateurs, sont entièrement pris en charge par le projet et une indemnité compensatoire leur est versée pour qu'ils puissent acheter

des provisions de bouche au village, car ils sont coupés de leurs bases habituelles d'approvisionnement. Le projet acquiert aussi des produits alimentaires et de confort (réchauds à pétrole, couvertures, matelas, etc.) à Brazzaville et les distribue sur place. Il a été aidé en cela par le Ministère de la coopération du Congo.

Par ailleurs, lors de toutes les investigations, les patients exclus du protocole ont néanmoins été pris en charge par le projet de recherche, ayant été dépistés à l'occasion de l'investigation. Les patients au stade 1 et au stade intermédiaire ont été traités par pentamidine au Centre de traitement de Mpouya en même temps que les patients au même stade inclus dans le protocole. De la même manière, les patients au stade 2 exclus du protocole de recherche ont été conduits à Gamboma, Brazzaville, Kwamuth ou Tsombéri pour y être traités.

Or pour le Médecin chef du PNLTHA, qui a la charge de la lutte contre l'endémie, cette façon de procéder, qui était aussi celle de Médecins sans frontières, ne peut pas actuellement être appliquée par le PNLTHA pour des raisons budgétaires. Il s'inquiète pour l'avenir car c'est la seule méthode pour recevoir l'aval des populations et fidéliser les patients. Mais le budget actuel du PNLTHA ne lui permet pas aujourd'hui d'être en mesure d'assumer cette charge. Les autorités de santé du pays devraient prendre la relève après le projet si l'on veut maintenir voire développer la dynamique ainsi créée et être à même de contrôler totalement l'endémie, voire de l'éradiquer avec la collaboration des autres pays de la zone d'endémie.

3.- Réflexions sur le protocole de recherche en général

Le protocole de recherche a eu pour but essentiel la mise au point de tests diagnostiques nouveaux, si possible non invasifs. Pour cette raison, il est original et est resté inchangé depuis l'investigation de mai 2005. Nous sommes allés au bout du protocole sur la polysomnographie, avons interrompu les études sur les auto-anticorps et avons mis en place la recherche sur un protocole d'identification cellulaire. Ce protocole diffère donc de ceux qui sont généralement développés dans les autres projets de recherche, car il ne met plus en œuvre des méthodes de recherche sur les anticorps solubles.

La seule différence qui soit intervenue en cours de protocole est qu'au lieu d'aller de village en campement comme ce fut alors le cas, un centre d'investigation a été monté à Mpouya avec l'aide du député de Mpouya et des autorités sous-préfectorales.

Pour aller plus dans le détail, le protocole des examens biologiques a été complété par la détection des lymphocytes B dans le LCR. En effet, Philippe VINCENDEAU avait bien lancé le protocole en mai 2005 mais n'avait alors pas pu aboutir, en raison des conditions précaires du laboratoire itinérant. Des avatars indépendants de l'investigation sont également intervenus (vols de réactifs avec la valise de Bernard BOUTEILLE, etc.). Ce n'est qu'en juillet 2007 que l'étude a pu commencer. Elle a pu aboutir puisque certains patients ont été suivis après traitement pendant 18 à 24 mois.

L'étude du NO a été conduite dans le sang et le LCR chez les patients dépistés en mai 2005, novembre 2005, décembre 2006, juin 2007 et juin 2009, ainsi que dans le sang de 184 volontaires sains. Les enregistrements polysomnographiques ont été réalisés chez les patients dépistés en mai 2005, novembre 2005, décembre 2006 et juin 2007, ainsi que chez 50 volontaires sains. Le suivi de 30 patients au stade 2 a été entrepris au CHU de Brazzaville depuis août 2008.

Nous nous trouvons aujourd'hui devant un dilemme, car le protocole s'est en quelque sorte engagé à assurer le suivi des patients nouvellement dépistés et traités. Or il n'est plus financé par l'Organisation mondiale de la santé.

4.- L'étude clinique

4.1.- Ambigüité du diagnostic clinique

Il a été souvent souligné que les signes cliniques sont peu spécifiques et le diagnostic difficile (Jannin *et al*., 1993). Il arrive en effet que certains patients au stade 1 présentent des troubles neurologiques, par exemple des troubles du sommeil. A l'inverse, certains patients au stade 2 ne présentent aucun signe neurologique lors de l'interrogatoire et de l'examen.

Depuis quelques années, la recherche s'est penchée à nouveau sur les aspects cliniques de la THA. Blum *et al.* (2006) rapportent une étude multifocale sur une cohorte importante de 2 541 patients au stade 2 de la maladie provenant de sept pays différents. Il s'agit de la plus grande série présentée dans la littérature. Cependant, le diagnostic de stade variait d'un pays à un autre avec des seuils diagnostiques différents pour le comptage cellulaire. Le stade 2 était diagnostiqué pour une cytorachie >5 cellules/µL, ou ≥10 cellules/µL, ou encore ≥20 cellules/µL). Une autre source de variation provenait de la méthode diagnostique de la THA (détection du parasite dans 81,7 % des cas ; ou sérologie CATT positive accompagnée d'un comptage cellulaire et d'un tableau clinique « caractéristiques »). Les auteurs, dans une comparaison exhaustive de la littérature, présentent un tableau des signes cliniques (Tableau 2 de leur article) en comparant les proportions concernant chaque signe avec leurs propres observations. Il apparaît que les signes les plus fréquemment rencontrés sont les troubles du sommeil, liés à la durée de la maladie et au nombre de lymphocytes dans le LCR, et les céphalées, suivis de près par les adénopathies et la splénomégalie. Mais il semble bien que la sensibilité professionnelle des auteurs des analyses cliniques influe considérablement sur les chiffres présentés. Ainsi, les réflexes archaïques sont fréquents pour les neurologues (Giordano *et al*., 1977) et rares pour les généralistes (Ginoux *et al*., 1982). Des symptômes comme le prurit sont influencés par d'autres parasitoses tropicales, expliquant la variabilité des observations recensées. En conclusion, les diverses études conduites sur les signes cliniques de la THA, leur fréquence et leur proportion sont encore aujourd'hui peu fiables. Il convient donc d'harmoniser les examens cliniques des patients (Bisser, 2001) en définissant parfaitement les différents symptômes retenus.

C'est ce que nous avons fait en appliquant scrupuleusement le protocole d'examen clinique mis au point par le Professeur Michel DUMAS de l'Université de Limoges. Contrairement à l'opinion généralement rencontrée dans la communauté médicale et scientifique s'intéressant à la THA, notre étude clinique conduite selon un protocole intangible, a démontré une différence statistique selon le stade évolutif des patients. Les interrogatoires et examens ont été réalisés chez 167 patients. Le Tableau 16 (page 102) démontre bien que le nombre total de symptômes et signes est deux fois plus important chez les patients au stade 2 que chez les patients au stade 1 et au stade intermédiaire. Cette différence est valable pour les signes généraux, les signes neurologiques et les signes psychiatriques.

4.2.- Signes généraux mais aussi troubles plus « spécifiques » apparaissent dès le stade 1

Les adénopathies cervicales sont le symptôme le plus commun et nous l'avons rencontré chez 13,6 % des patients. Le signe de Winterbottom (1803) peut donc toujours être considéré comme un signe d'appel déterminant (Stephan *et al*., 2002). Mais, l'absence d'adénopathies (dans 50 % des cas pour Pépin et Milord, 1994) doit faire rechercher la réalité de l'infection par d'autres moyens techniques. Elle ne laisse d'ailleurs pas présager de l'évolution de la maladie. Les adénopathies cervicales sont plus rarement accompagnées par une hépatomégalie ou une splénomégalie (1,4 et 2,9 % des cas, respectivement), alors que Laveran et Thiroux (1907) les rapportaient chez un quart environ des patients.

Les céphalées occipitofrontales sont le symptôme le plus fréquemment rapporté dans notre investigation (16,8 %), comme dans la littérature. Elles sont persistantes mais supportables, plus rarement violentes. Elles cèdent au paracétamol.

La fièvre est un signe fréquemment rencontré (8,2 % des cas). Elle est reconnue depuis longtemps comme étant irrégulière, ondulante et évolue par cycles non systématisés de plusieurs jours, accompagnés de signes généraux (état congestif, céphalées, prostration, insomnie) (Forde, 1902). Elle est résistante à la quinine (Martin *et al*., 1909b) et aux autres antipaludiques. En zone d'endémie, le diagnostic d'une fièvre résistante à un antipaludique doit faire évoquer le diagnostic de THA. La courbe thermique devient bientôt très irrégulière, les ondes fébriles s'estompant. La frilosité est une plainte commune, plus ou moins liée à la courbe thermique. Elle a été rapportée comme pouvant être accompagnée d'accidents hypothermiques. A l'examen des courbes présentées par divers rapports et articles publiés, il n'est pas rare de voir de tels accidents hypothermiques survenir peu de temps avant le décès du patient (voir la Figure 3 de Collomb *et al.,* 1958). Il se pourrait bien que l'hypothermie soit liée à l'inhibition de la NO synthase (Scammel *et al*., 1996) constatée dans le sang des patients trypanosomés (Buguet *et al.*, 1996 ; Buguet *et al*., 2002 ; également relevée dans notre investigation). De fait, Chevrier *et al*. (2005) montrent, chez le modèle de rat inoculé par *T. brucei* et dont la température abdominale est enregistrée par télémétrie de l'inoculation à la mort, la conservation du rythme circadien de la température interne pendant une dizaine de jours. Puis, un accident hypothermique survient (température chutant à 33 °C), accompagné d'une perte de l'appétit et de la prise de poids. Les auteurs pensent que cet accident marque la fin de la phase hémolymphatique. De fait, Darsaud *et al*. (2004b), sur le même modèle, montrent que ces événements sont concomitants de la pénétration de trypanosomes au niveau des plexus choroïdes.

L'œdème de la face sous-orbital est un signe souvent décrit. Il est volontiers localisé à l'angle externe des paupières inférieures, donnant un aspect bouffi au réveil. Mais son caractère mobile, fugace, fait que nous l'avons observé assez rarement.

Les signes cutanés sont rarement observés en dehors des lésions liées au prurit. Bien décrites par Darré (1908) et reprises par Collomb *et al.* (1958), ces trypanides sont des papulo-érythémateuses très polymorphes, disposées en placards circinés ou s'étalant en larges surfaces aux contours polycycliques, ou encore en stries d'un à quelques centimètres de large, en croissants, en anneaux ou encore en arabesques. Leur relief est plus ou moins accusé. Ces éruptions peuvent être prurigineuses ou œdémateuses. Elles prédominent au niveau du tronc (poitrine, dos, abdomen) ou des racines des membres, mais peuvent se voir sur tout le corps.

Le prurit est encore discret, intermittent. Pour le patient, il se confond avec des sensations paresthésiques variées.

Les rachialgies, courbatures et douleurs de type rhumatismal sont fréquemment évoquées. Elles sont à rapprocher des crampes des membres inférieurs décrites surtout le matin (Kérandel, 1910), qui sont certainement à relier aux mouvements périodiques et aux myoclonies des membres inférieurs souvent rapportés (7,1 % des plaintes) et qui ont été objectivés par quelques auteurs lors de certains enregistrements polysomnographiques (Monge-Strauss *et al*., 1996 ; Sanner *et al*., 2000).

Les douleurs musculaires et osseuses profondes sans localisation préférentielle sont également observées dans 6 % des cas. Le simple fait de se cogner sur une aspérité d'un mur ou un coin de table provoque une douleur intense. Cette hyperesthésie profonde spontanée ou provoquée par la pression s'apparente au signe de la clef de Kérandel (1910) : une douleur vive dans la paume de la main naît lorsque le patient tourne une clef dans une serrure.

L'asthénie et la fatigabilité au moindre effort sont connues depuis longtemps. Elles peuvent aussi très bien s'apparenter à l'inondation par les cytokines pro-inflammatoires. Les troubles du sommeil se voient aussi à ce stade. Ils sont surtout à type d'insomnie nocturne, mais peuvent aussi être représentés par une somnolence diurne.

Les troubles de la sphère sexuelle sont courants (9,3 % dans notre échantillon). L'impuissance, l'aménorrhée, la frigidité génitale et la stérilité ont été décrits depuis longtemps (Anonymous,

1902 ; Hodges, 1904 ; Martin *et al*., 1909b). Ils sont souvent d'apparition précoce mais se voient aussi à n'importe quel stade évolutif de la maladie. Le traitement fait régresser ces signes (Laquièze et Berny, 1933a ; Laquièze et Berny, 1933b), ce qui fait penser aux patients que la pentamidine est aphrodisiaque.

Les troubles de l'humeur sont dominés par une anxiété modifiant les rapports affectifs. Les troubles du comportement sont surtout détectés par l'entourage, les patients présentant des phases d'excitation ou de dépression dont ils n'étaient pas coutumiers. Ils deviennent instables, irritables, tristes ou apathiques, indifférents pour eux-mêmes et leur entourage. Ils présentent des difficultés à travailler.

Les troubles du sommeil, à type d'insomnie nocturne et de somnolence diurne, sont vraisemblablement liés aux effets des produits solubles libérés par le trypanosome et à ceux des cytokines pro-inflammatoires (Szenelyi, 2001) produites par le patient (Okomo-Assoumou *et al*., 1995b ; Rhind *et al.,* 1997 ; Daulouède *et al.,* 2001).

4.3.- Les signes généraux, neurologiques et psychiatriques dominent au stade 2

Les signes généraux observés au stade 1 se retrouvent également au stade 2. **La fièvre** est fréquemment notée. Elle alterne avec des phases de frilosité qui correspondent sans doute à des hypothermies transitoires. Chez le rat, après la première attaque hypothermique vers le 10^{e} jour suivant l'injection de *T. b. brucei*, Chevrier *et al.* (2005) ont décrit des épisodes d'hypothermie majeure avec une récurrence de 4 à 5 jours. L'animal décède souvent au cours ou au décours d'un tel épisode. Chez l'homme, l'hypothermie peut atteindre 34-35 °C (Collomb, 1958 ; Collomb *et al*., 1958).

Certains signes généraux décroissent. Les adénopathies ont généralement régressé à ce stade, de même que l'hépatomégalie et la splénomégalie. Les céphalées, les troubles de la sphère sexuelle, les rachialgies sont moins fréquemment rapportés. D'autres signes sont au contraire plus fréquents, tels que l'œdème facial, le prurit s'accompagnant de lésions de grattage et les signes cutanés. L'altération de l'état général devient importante et se développe de plus en plus avec une asthénie importante, une grande fatigabilité et une anorexie et un amaigrissement notables.

Les signes neurologiques et psychiatriques sont fréquents. En 1970, Lapeyssonnie, alors directeur adjoint de l'Institut de médecine tropicale du Pharo à Marseille, commençait son cours en disant que tout signe neurologique ou psychiatrique anormal en zone d'endémie de la THA doit faire évoquer la THA (Buguet, communication personnelle). Cependant on est surpris de remarquer que la plupart des signes neurologiques sont rencontrés tout au long du processus évolutif. Néanmoins, les troubles de la marche ne se voient qu'à ce stade et l'ataxie rappelle une atteinte cérébelleuse. Les anomalies du mouvement sont fréquentes, mais les mouvements sont rarement choréïformes. Ils sont maladroits, parfois hésitants, disharmonieux. L'épreuve des oreilles de Mickey (pouce sur la tempe, mouvement tournant et alternatif d'avant en arrière et d'arrière en avant des mains ouvertes) devient difficile à réaliser. Le mouvement d'une main s'accompagne d'extension du tronc et de la tête en arrière, comme si tout le corps devait participer au mouvement (épreuve réalisée par le Dr. Philippe Tapie lors d'investigations communes avec Buguet en Côte d'Ivoire en 1995 et 1996). Les troubles de l'équilibre prédominent au stade 2. Les tremblements sont également fréquemment décrits. Ils ne s'apparentent pas aux tremblements cérébelleux ou parkinsoniens. Ils changent sans cesse de place. Les réflexes ostéotendineux sont en général exacerbés, sans prédominance au cours du stade 2 ; Il en va de même des réflexes archaïques (palmomentonnier, policomentonnier, péri-oral ou de succion), présents naturellement chez le nourrisson, mais qui chez l'adulte traduisent une atteinte du tronc cérébral. Ils sont fréquemment observés dans la THA à *T. b. gambiense* (Boa et *al*., 1988).

Les troubles du sommeil sont souvent majeurs à ce stade. La littérature est très riche de descriptions qui montrent bien la parenté entre les attaques de sommeil du patient atteint de THA et celles des narcoleptiques, déjà décrite en 1910 par Lhermitte. Nous y reviendrons dans la discussion

consacrée à la polysomnographie.

5.- Le diagnostic biologique

La suspicion de maladie du sommeil peut certes être fondée sur des signes cliniques (mais la THA est souvent difficile à reconnaître car il n'y a pas de signe clinique pathognomonique), des signes biologiques non spécifiques (comme l'augmentation du taux sérique des immunoglobulines) ou encore des signes immunologiques plus spécifiques adaptés au dépistage de masse. Cependant, ces signes ne peuvent être considérés que comme une évidence indirecte de l'infection par le trypanosome (Büscher et Lejon, 2003). Le diagnostic ne peut être affirmé que si les signes de suspicion sont confirmés par la mise en évidence de trypanosomes dans le sang ou dans la lymphe. Pour Pierre Cattand (1999 ; communication personnelle de P. de Raadt à A. Buguet), la recherche directe de parasites dans le sang au cours de dépistages de masse est souvent décevante, en raison de faux négatifs dus aux vagues de parasitémie. Il est alors nécessaire d'employer des méthodes de concentration des trypanosomes sanguins ou lymphatiques. Alors que la seule façon de diagnostiquer la maladie est de démontrer la présence de parasites chez l'hôte humain (Bouteille, 2002), des méthodes indirectes telles que la détection d'anticorps ou d'antigènes circulants sont utiles pour établir une suspicion et, dans les dépistages de masse, pour la présélection de sujets susceptibles d'être infectés. Cette approche réduit la charge de travail et le coût de la surveillance. L'application du CATT sur le terrain a considérablement contribué à faire avancer le diagnostic de THA par les équipes mobiles en permettant d'identifier rapidement les cas suspects d'infection par *T. b. gambiense*. Le but est donc de différencier les cas confirmés des cas suspects et des sujets non infectés. D'où la nécessité d'établir un arbre décisionnel déterminant la succession des choix de tests à effectuer (Figure 49).

Une fois établie la réalité de l'infection par le trypanosome, il convient de pratiquer le diagnostic de phase ou de stade. Celui-ci est indispensable, car les médicaments du stade méningoencéphalitique sont très toxiques et/ou difficiles à administrer. Il faut donc faire en sorte qu'ils ne soient donnés qu'aux patients devant en bénéficier. Aujourd'hui comme depuis la découverte de trypanosomes dans le LCR par Castellani (1903a ; 1903b ; 1903c), le diagnostic repose sur l'examen du LCR. Dès 1908, en effet, Broden et Rhodain (1908) distinguent d'une manière plus précise les deux stades de la maladie selon que le LCR est normal ou altéré. La présence de trypanosomes dans le LCR et les réactions induites par cette présence sont alors recherchées.

Pour pallier le manque de précision de la recherche des trypanosomes, de nombreux tests réalisés sur les liquides biologiques ont été proposés. Mais aujourd'hui, aucun ne représente un « gold standard ». Un certain nombre de techniques biologiques ont été, sont et seront proposées pour améliorer le dépistage de masse sur le terrain. Ces techniques sont évaluées (Noireau *et al.,* 1987) en termes de sensibilité (rapport du nombre de trypanosomés positifs au test au nombre total de personnes testées multiplié par 100), de spécificité (rapport du nombre de sujets sains négatifs pour le test au nombre total de sujets sains testés x100), de valeur prédictive d'un résultat positif (rapport du nombre de trypanosomés positifs au test à la somme des patients et des sujets sains positifs pour le test multiplié par 100) et de valeur prédictive d'un résultat négatif (rapport du nombre de sujets sains négatifs pour le test à la somme des patients et des sujets sains négatifs pour le test multiplié par 100). Aujourd'hui, les besoins les plus importants sur le plan médical en Afrique sont la recherche de nouveaux tests pour le diagnostic de deux maladies tropicales négligées, la THA et la leishmaniose viscérale (Mabey *et al*., 2004). Pour tous les tests mis au point, il faut vérifier la spécificité, la reproductibilité et la sensibilité. Le diagnostic de THA sur le terrain n'a cependant que peu progressé dans les dernières décades (Brun et Balmer, 2006).

C'est pourquoi, après avoir nous-mêmes tenté d'étudier des candidats anticorps, nous avons proposé une approche originale basée sur la détection des cellules sécrétrices d'anticorps dans le LCR et non pas des anticorps eux-mêmes. Cette approche est complétée par l'étude de la polysomnographie, méthode intéressante car elle n'est pas invasive.

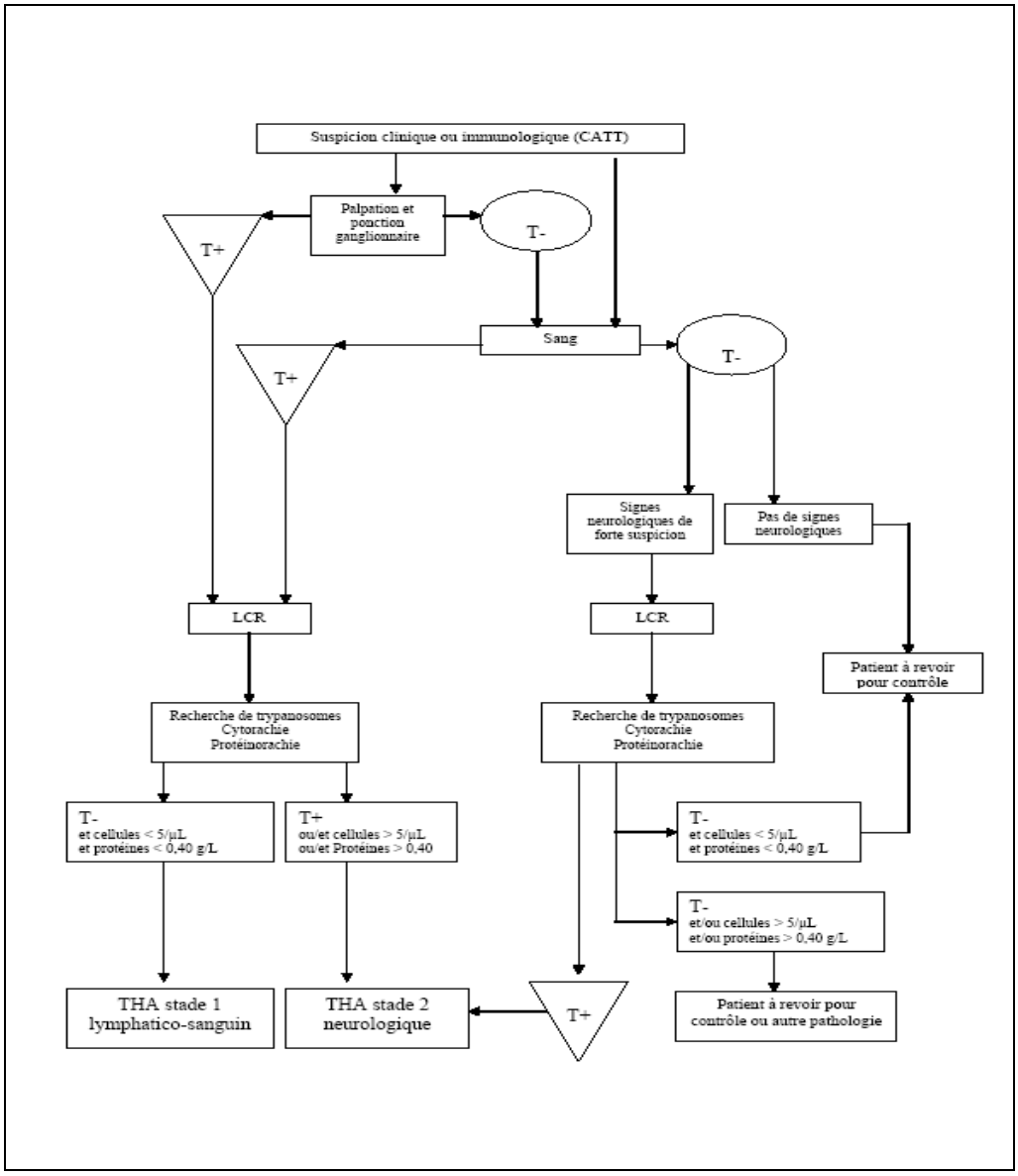


Figure 49 - Exemple d'arbre décisionnel dans le diagnostic de la trypanosomose humaine africaine (Bouteille B, communication personnelle, 30 novembre 2007).

Afin de mettre en exergue ces deux méthodes développées lors du projet TDR A50468, nous avons décidé de rompre avec un plan conventionnel et de discuter les résultats obtenus par ces techniques en priorité. Pour la même raison les résultats des investigations de terrain et en laboratoire sur le monoxyde d'azote et son implication dans les trypanosomoses africaines humaines et expérimentales seront discutés immédiatement après.

6.- L'apport de l'identification des lymphocytes B dans le LCR

Les cellules immunocompétentes et les trypanosomes sont capables de traverser la barrière hémo-encéphalique (Masocha *et al.*, 2004). Cependant, la nature des cellules en cause a été rarement analysée et n'a pas encore été investiguée sur le terrain. Notre étude a donc eu pour but d'évaluer si la présence de lymphocytes B dans le LCR pouvait être mesurée dans les conditions dégradées du laboratoire au village en Afrique. Un autre objectif était de tenter d'éliminer la catégorie du stade intermédiaire, considérant que la présence de 2 lymphocytes B ou plus dans le LCR signe l'altération des fonctions neurologiques (stade 2) et permet d'améliorer la décision thérapeutique et l'adéquation du traitement à l'état d'infection du système nerveux central.

Le choix de la technique des rosettes Dynabeads® CD19 pan B pour identifier les lymphocytes B dans le LCR est basé sur l'œuvre pionnière de Greenwood *et al.* (1976) montrant que les lymphocytes B présentant des anticorps de type immunoglobuline M (IgM) représentent jusqu'à 30 % des cellules du LCR dans l'inflammation du système nerveux central. Ces auteurs ont également rapporté une augmentation des lymphocytes exprimant des immunoglobulines dans le LCR de patients au stade 2 de la THA. Récemment, Boda *et al.* (2009), utilisant la cytométrie en flux, ont montré que les cellules B $CD19^+$ représentent 5,9 % des cellules du LCR chez 8 patients au stade intermédiaire, cette proportion passant à 51,1 % chez 13 patients au stade 2. Parallèlement, les affections inflammatoires du système nerveux central telles que la sclérose en plaques provoquent une production d'anticorps (Cepok *et al.*, 2005). Dans la THA, Mattern, dès 1968, avait montré une augmentation de la concentration des IgM dans le LCR de patients au stade 2, cette augmentation étant considérée aujourd'hui comme un des meilleurs marqueurs de l'atteinte neurologique (Lejon et Büscher 2005). Cependant, la détection des IgM du LCR sur le terrain est toujours en cours d'investigation (Lejon *et al.*, 2008). Par ailleurs, seule une petite partie des IgM est dirigée contre les antigènes des trypanosomes et des anticorps dirigés contre les composants du système nerveux central sont présents dans la THA. Dans l'encéphalomyélite allergique murine expérimentale, l'injection d'anticorps anti-galactocérébrosides exacerbe l'inflammation du système nerveux central et la gravité de l'atteinte clinique (Morris-Downes *et al.*, 2002), suggérant que des auto-anticorps produits par les lymphocytes B du LCR et/ou des cytokines libérées par l'hôte pourraient être impliqués dans les événements physiopathologiques de la THA.

La détection et la quantification de rosettes de grande taille au microscope à partir d'échantillons de LCR de faible volume est aisée. Une augmentation des cellules exprimant l'antigène CD19 a été révélée chez les patients atteints de THA avec atteinte neurologique. Dans leur grande majorité (37 sur 42, soit 88,1 %), les patients au stade 1 n'ont aucune rosette/µL de LCR, cinq d'entre eux montrant une rosette/µL (patients S60 DIMWI, S105 NGABR, S141 KOYGL, S146 BOTAL et S154 EBORO). Les valeurs de comptage de rosettes observées chez les patients au stade 1 sont donc comparables aux données recueillies par la cytométrie en flux chez des volontaires sains, chez qui les lymphocytes exprimant l'antigène CD19 représentent 0,8 % du nombre total de cellules dans le LCR (Svenningsson *et al.*, 1995). Les patients ayant évolué favorablement après traitement n'ont pas montré de lymphocyte B dans le LCR. Chez la plupart des patients dont le comptage leucocytaire correspond conventionnellement au stade 2, le comptage de rosettes a été supérieur à 2/µL. Neuf patients au stade intermédiaire sur 13 n'ont montré aucune rosette dans le LCR. Ces 9 patients ont évolué de façon favorable (FE) après traitement. Une valeur d'au moins 2 lymphocytes B/µL de LCR ayant été trouvée chez les patients avec évolution incertaine ou avec rechute en stade 2, cette valeur peut être considérée comme pathologique. Il est donc possible de conclure que le seuil pathologique se situe au-dessus de 1 rosette/µL de LCR.

Cependant, chez deux patients au stade 2, aucune cellule CD19+ (S158 MONVI) ou un seul lymphocyte B (S97 ANTEL) ont été observés. Ces deux patients présentaient un comptage leucocytaire voisin de 20 cellules/µL de LCR. Chez de tels cas limites, on peut se poser la question de l'administration de médications du stade 2. La question inverse peut se poser pour le patient (S157 LEBAT) au stade intermédiaire, qui a présenté 2 lymphocytes B/µL de LCR avec un comptage leucocytaire à 7 cellules/µL.

En conclusion, l'utilisation de la technique des rosettes CD19 au cours de la procédure diagnostique a démontré que le LCR de la majorité des patients au stade 1 ne contient aucun lymphocyte B. Au contraire, la majorité des patients au stade 2 présentent un comptage de rosettes $\geq$ 2 rosettes/µL, cette valeur étant indicative d'un processus infectieux du système nerveux central en évolution. Dans notre échantillon de patients, les patients au stade intermédiaire n'ont pas présenté d'anomalie du comptage de rosettes et/ou ont eu une évolution favorable après traitement. Le seul patient de cette catégorie à présenter 2 rosettes/µL de LCR (S157 LEBAT) a été diagnostiqué en juin 2009 et n'a donc pas été intégré à la procédure de suivi post-thérapeutique. Au cours du suivi après

traitement, les patients ayant évolué favorablement n'ont pas présenté de lymphocyte B dans le LCR, contrairement aux patients avec évolution incertaine (UE) ou ayant rechuté en stade 2 (R2).

Nous pouvons donc conclure que la technique des rosettes CD19 pan B permet une détection facile des lymphocytes B dans le LCR en condition de terrain et qu'elle permet de limiter les incertitudes dans la détermination du stade évolutif de la THA. Elle devrait permettre d'éliminer la catégorie du stade intermédiaire et simplifier une décision thérapeutique adaptée.

7.- L'apport de la polysomnographie et de l'étude des troubles du sommeil

Plusieurs conclusions peuvent être tirées du travail extensif au regard des objectifs du projet. Ces conclusions seront par ailleurs complétées par la discussion concernant le croisement des différentes techniques, notamment entre la polysomnographie et le comptage leucocytaire et des lymphocytes B.

7.1.- Le premier objectif ***a été d'obtenir approximativement 100 enregistrements polysomnographiques de 24 heures chez des patients porteurs de THA au cours de la phase de diagnostic précédant le traitement et au cours du suivi post-thérapeutique s'étendant jusqu'à 24 mois.***

Les enregistrements polysomnographiques ont été réalisés sur le terrain chez 76 patients âgés de plus de 12 ans pour un total de 334 enregistrements dont 76 au moment du diagnostic de stade et 257 au cours du suivi après traitement. Par ailleurs, 30 patients au stade 2 ont été enregistrés selon le même protocole au CHU de Brazzaville pour un total de 68 enregistrements polysomnographiques de 24 heures. Au total, nous avons pratiqué 402 enregistrements de patients atteints de THA chez 106 patients au total. Le premier objectif a donc été atteint.

7.2.- Le deuxième objectif ***était d'examiner si la présence d'un syndrome polysomnographique peut être utilisée comme critère diagnostique de l'implication du système nerveux central dans la THA. Nous résumons ci-dessous l'analyse des résultats obtenus à la lumière des données de la littérature.***

7.2.1.- L'analyse de la littérature démontre que les troubles du sommeil tels qu'ils apparaissent dans la THA ne sont pas spécifiques de la maladie.

i. Les perturbations des rythmes circadiens de la veille et du sommeil sont observées dans diverses conditions pathologiques telles que le syndrome de retard de phase, le syndrome d'avance de phase et le syndrome d'irrégularité du cycle veille-sommeil (Billiard, 2003 ; Billiard et Dauvilliers, 2005). De telles altérations sont également observées dans des conditions environnementales perturbées telles que le travail à horaires alternants (Akerstedt, 1989) et le syndrome du décalage horaire après un vol transméridien (Daurat *et al.*, 2000).

ii. Les SOREMs sont rencontrées dans des maladies neuropsychiatriques et des maladies neurodégénératives. Depuis leur description initiale au cours du sommeil nocturne des patients atteints de narcolepsie-cataplexie (Rechtschaffen *et al.*, 1963), les SOREMs représentent un des signes majeurs de cette maladie génétique souvent considérée comme un trouble de la genèse du sommeil paradoxal (Dauvilliers *et al.*, 2007). Dans cette maladie, l'utilisation du test de latence multiple du sommeil (Multiple Sleep Latency Test ; Richardson *et al.*, 1978), dans lequel des « siestes » de 20 minutes sont proposées au patient toutes les deux heures pendant la journée, on admet que la survenue de deux SOREMs au minimum est caractéristique de la narcolepsie (Mignot *et al*., 2006). Cependant, les SOREMs existent aussi dans d'autres états pathologiques. Le raccourcissement de la latence du sommeil paradoxal est caractéristique des troubles du sommeil des états dépressifs (Kupfer and Foster, 1971). Les SOREMs sont également rencontrées chez les patients souffrant de syndrome de fatigue chronique, souvent associé à une dépression (Morehouse *et al*., 1998). Elles sont aussi observées chez l'acoolique chronique après sevrage (Drummond *et al.*, 1998) et dans le syndrome de Prader-Willi, un désordre génétique associant hypotonie, appétit insatiable, obésité, hypogonadisme et développement sexuel incomplet (Vgontzas *et al.*, 1996).

iii. Les SOREMS sont observées dans certaines conditions environnementales. C'est le cas lors de l'exposition nocturne au froid (Buguet *et al*., 1976 ; Buguet *et al*., 1979). C'est aussi le cas lors de réveils forcés (Buguet *et al.*, 1995; Takeuchi *et al*., 2002). Utilisant des éveils forcés toutes les heures, Buguet *et al.* (1995) ont montré que des adultes jeunes peuvent reconduire une phase de sommeil paradoxal dans les 15 minutes qui suivent une interruption du sommeil au cours de cet état, surtout dans les petites heures du matin. Les SOREMs peuvent donc être facilement induites par la méthode d'interruption du sommeil, même chez des sujets en bonne santé sans antécédent particulier de trouble du sommeil (Miyasita *et al.*, 1989).

iv. La survenue de SOREMs a été associée avec un indice de masse corporelle élevé (Mignot *et al.*, 2006) chez des sujets par ailleurs en bonne santé. Une étude récente sur la propension du sommeil paradoxal a été conduite en utilisant le test de latence multiple du sommeil (Singh *et al.*, 2006). Ces auteurs ont démontré la survenue de SOREMs chez 3,9 % des sujets, alors qu'aucune anomalie ne se produisait lors d'une nuit non perturbée chez les mêmes sujets.

v. Pour conclure cette analyse de la littérature, les SOREMs ne devraient pas survenir chez des sujets sains normalement constitués dans des conditions d'environnement non perturbées, en dehors cependant des SOREMs du petit matin.

7.2.2.- Le syndrome polysomnographique chez nos patients atteints de THA

i. La survenue des altérations du cycle veille-sommeil du syndrome polysomnographique (altérations circadiennes du cycle veille-sommeil, survenue de SOREMs) chez des patients chez qui la THA est diagnostiquée et vivant au sein d'un foyer de THA peut être attribuée à cette pathologie. Cependant, deux de nos patients ont sans doute présenté une condition neurologique indépendante de la THA (S10 OKASO, S29 OBABE). S10 OKASO a été hospitalisé à Brazzaville, mais en absence de moyens appropriés d'imagerie, aucun diagnostic n'a été posé. La seule certitude est que les altérations du comportement et du LCR observées chez ce patient ne sont pas liées à la THA, surtout après 24 mois de suivi post-thérapeutique. S29 OBABE a présenté une SOREM nocturne à 4 occasions lors d'enregistrements distincts, sans aucune autre altération du sommeil et avec une condition biologique normale. Ce patient pourrait fort bien présenter un syndrome narcoleptique léger non lié à la THA.

ii. Le syndrome polysomnographique de la THA pourrait être exploré plus avant en utilisant un test de latence multiple du sommeil suivant un enregistrement de nuit. Cependant, une telle procédure nécessite un environnement stable et calme et devrait être réalisé en milieu hospitalier à Brazzaville, par exemple.

iii. Il est possible de conclure que la polysomnographie peut être utile dans le cadre du diagnostic de stade de la THA (Buguet *et al*., 2005), à condition de respecter les recommandations suivantes :

1. Chez l'adulte et l'adolescent, le cycle veille-sommeil est normal chez approximativement 90 % des patients au stade 1 et 80 % des patients au stade intermédiaire. La polysomnographie n'est donc pas un « gold standard » mais devrait donc être utilisée au sein d'un groupe de tests indépendants.

2. Chez l'enfant, le cas de la petite E20 KOLNG est démonstratif. Il permet de recommander l'utilisation de la polysomnographie en première intention. Par précaution, cependant, en présence d'un syndrome polysomnographique des tests complémentaires conventionnels pourraient aussi être conduits, tout au moins pendant une période d'observation de quelques années.

7.3.- Le troisième objectif *était d'examiner si la présence du syndrome polysomnographique peut représenter un élément pronostic chez les patients au stade 1 et au stade intermédiaire traité par pentamidine et chez les patients au stade 2 traités par éflornithine ou mélarsoprol.*

i. Un sommeil normal doit être considéré comme de bon pronostic pour l'évolution de la condition du patient et comme un marqueur de l'efficacité du traitement.

ii. Au contraire, l'existence d'un syndrome polysomnographique devrait être considérée comme un signal d'alarme et des test biologiques plus poussés devraient être conduits.

7.4.- Le quatrième objectif ***est proche du troisième. Il s'agissait de déterminer si la polysomnographie peut être recommandée comme outil non invasif pour remplacer la ponction lombaire et l'examen du LCR au cours du suivi post-thérapeutique.***

i. Chez l'enfant, nous recommandons l'usage exclusif de la polysomnographie au cours de la procédure de suivi post-thérapeutique. L'examen du LCR devrait être réservé aux cas suspects d'inefficacité du traitement.

ii. Chez l'adulte et l'adolescent, la polysomnographie pourrait remplacer la ponction lombaire et l'examen du LCR après traitement. Cet examen serait conduit en cas de suspicion d'inefficacité thérapeutique.

7.5.- Valeur diagnostique et pronostique de la polysomnographie à la lumière du comptage leucocytaire et de l'identification de lymphocytes B dans le LCR

7.5.1.- Valeur diagnostique de la polysomnographie

Au cours de la phase de diagnostic avant traitement et du suivi post-thérapeutique, les patients ayant un cycle veille-sommeil sans altération ont également les valeurs les plus faibles de comptage leucocytaire et de rosettes CD19. Ces données indiquent clairement que les patients au stade 1 et au stade intermédiaire qui présentent un tracé polysomnographique sans altération du sommeil doivent être traités par le médicament du stade 1, la pentamidine.

L'existence d'un syndrome polysomnographique doit être considérée comme pathologique. Les patients qui présentent ce trouble du sommeil devraient être évalués plus avant en utilisant les autres tests diagnostiques.

Les SOREMs matinales peuvent survenir chez tous les patients, indiquant que le sommeil paradoxal a une propensité plus grande à survenir le matin, comme le souligne l'analyse de la littérature.

7.5.2.- Valeur pronostique de la polysomnographie

La normalité du cycle veille-sommeil présente une bonne valeur pronostique. Les SOREM matinales sans autre altération du cycle veille-sommeil ne sont pas pathologiques. Tout au plus faudrait-il soumettre le patient à une surveillance plus rapprochée. La persistance d'anomalies du cycle veille-sommeil après traitement devrait induire une surveillance rapprochée du patient. Les examens du LCR devraient être répétés.

7.6.- Les origines des troubles du sommeil

7.6.1.- Les SOREMs

En raison du parallèle qui a été fait entre la narcolepsie et les attaques de sommeil de la maladie du sommeil (Lhermitte, 1910), nous avions émis l'hypothèse d'une implication probable des neurones à orexine de l'hypothalamus (Dauvilliers *et al*., 2008). Notre investigation, de même que les analyses faites après cette publication, ne sont pas en faveur d'un rôle joué par le système orexinergique du système nerveux central dans la THA à *T. b. gambiense*. Cependant, l'absence d'altération de la concentration des orexines dans le LCR ne signifie pas que la fonction du système orexinergique ne le soit pas, par exemple au niveau des récepteurs 1 ou 2 (Gerashchenko *et al*., 2003 ; Fronczek *et al*., 2007). La localisation des lésions du système nerveux central est toujours discutée, en particulier au niveau de l'hypothalamus, en raison des altérations de fonctions physiologiques liées à l'hypothalamus (température corporelle, rythmes circadiens hormonaux, cycle veille-sommeil, anorexie, perte de poids ; Buguet, 1991). De fait, les études utilisant l'imagerie par scanner ou par résonance magnétique ou encore les analyses anatomopathologiques n'ont rapporté aucune systématisation des altérations neuropathologiques (Sabbah *et al*., 1997 ; Braakman *et al*., 2006). Les lésions chez les patients au stade 2 décédés sont de distribution étendue et ne sont pas spécifiques. Tout au plus montrent-elles des infiltrats diffus de cellules immunocompétentes avec une prédominance périvasculaire (Kennedy, 2006). Par ailleurs, la

présence de cataplexies chez les patients au stade 2 de la THA est toujours incertaine. Dans notre expérience, la chute brusque du tonus musculaire cervical est souvent observée. Mais l'intervention d'événements d'ordre émotionnels dans le déclenchement de ces pertes de tonus n'est pas établie avec certitude en raison surtout de difficultés de compréhension et des différences culturelles. De plus, aucun typage HLA DQB1*0602 n'a été réalisé chez ces patients.

Les SOREMs survenant également chez les rats hypoprolactinémiques (Roky *et al*., 1995) nous a conduits à envisager l'implication de la prolactine dans la THA. Les analyses n'ont cependant montré aucune altération de la concentration en prolactine dans le LCR. Il en va de même de l'histamine, dont on sait qu'elle est impliquée dans l'alternance veille-sommeil (Lin *et al*., 1994). Si des produits libérés par le cerveau de l'hôte sont en cause, il se pourrait que les prostaglandines soient impliquées. En effet, la concentration du LCR en prostaglandine D2, un facteur hypnogène reconnu (Hayaishi et Urade, 2002), est accrue dans la THA (Pentreath *et al*., 1990). D'autres candidats sont également potentiels. Par exemple, une dysfonction des neurones sérotoninergiques du pont a été suggérée pour tenir compte de l'avance de phase du rythme sécrétoire de la mélatonine dans la THA (Claustrat *et al*., 1998 ; Buguet, 1999). Une dégénérescence des neurones sérotoninergiques a été rapportée chez la souris infectée par *T. b. rhodesiense* (Ormerod *et al*., 1994) et chez le rat infecté par *T. b. brucei* (Okomo-Assoumou, 1995). Parmi toutes les hypothèses, celle de l'intervention de l'interféron-alpha pourrait être plausible. Cette cytokine induit un effet hypnogène sur le sommeil lent profond chez le lapin (Krueger *et al*., 1987). Or cette cytokine présente dans les cellules cuboïdes des plexus choroïdes (Khan *et al*., 1989) pourrait être libérée lors du passage des trypanosomes à travers ces cellules (Abolarin *et al*., 1986).

Une explication alternative peut être également envisagée en faisant un parallèle entre troubles du sommeil, absence d'altération directe de l'horloge principale, implication du NO et vieillissement. Dans la THA, les troubles des rythmes circadiens de la concentration plasmatique du cortisol, de la prolactine, de l'hormone de croissance et de la rénine (Radomski *et al*., 1995 ; Brandenberger *et al*., 1996 ; Radomski *et al*., 1996) ne s'accompagnent pas d'une perturbation majeure de la sécrétion de mélatonine (Claustrat *et al*., 1998). Tout au plus note-t'on une avance de phase de deux heures de la mélatonine plasmatique, qui a été attribuée à une altération de mécanismes sérotoninergiques (Buguet, 1999). Une telle absence de dysfonction directe de l'horloge interne est en faveur d'altérations fonctionnelles d'oscillateurs périphériques déjà notées chez le rat âgé (Davidson *et al*., 2008 ; Yamazaki *et al*., 2002). Par ailleurs, le sommeil de la souris (Colas *et al*., 2005) et du rat âgés (Clément *et al*., 2005 ; Descamps *et al*., soumis à Neurobiology of Aging) est modulé par la iNOS neuronale contrairement au rat adulte jeune chez qui ce sont les neuromédiateurs conventionnels qui interviennent dans la régulation du cycle veille-sommeil (Gautier-Sauvigné *et al*., 2005). Or l'activité iNOS neuronale est très augmentée dans la trypanosomose expérimentale du rat (Amrouni *et al*., soumis à PLoS One). Il est donc plausible de faire un parallèle entre l'altération des fonctions hypothalamiques (troubles du cycle veille-sommeil, troubles des rythmes circadiens hormonaux, troubles de la régulation thermique, anorexie et perte de poids) et pinéales lors de la THA et les changements physiologiques qui interviennent lors des processus de vieillissement naturel. La THA pourrait bien représenter un vieillissement accéléré, alors que les patients sont considérés comme guéris biologiquement. Un tel vieillissement accéléré pourrait expliquer en partie la persistance de troubles du comportement, en particulier celle de l'indifférence des patients vis-à-vis de leur état de santé et de leur intégration sociale.

7.6.2.- Les perturbations de l'alternance veille et sommeil

L'atteinte de l'horloge circadienne a bien évidemment été évoquée pour expliquer les troubles de l'alternance de la veille et du sommeil pendant le nycthémère. Cependant, contrairement aux rythmes hormonaux du cortisol, de la prolactine et de la rénine, la sécrétion de mélatonine n'est pas perturbée chez les patients, restant semblable à celle des sujets sains (Claustrat *et al*., 1998). Or il est certain que l'organisation circadienne de l'homme est influencée par la mélatonine (Cassone, 1990). La mélatonine, est sécrétée par la glande pinéale sous l'influence de la stimulation sympathique provenant du ganglion cervical supérieur, lui-même sous l'influence de l'alternance lumière-

obscurité par l'intermédiaire du faisceau rétino-hypothalamique qui fait relais au niveau du noyau suprachiasmatique. De là, l'information gagne la colonne *intermedio lateralis* de la moelle épinière par l'intermédiaire du noyau paraventriculaire. La mélatonine est sécrétée la nuit et est inhibée par la lumière. Elle agirait sur le sommeil non pas en qualité d'hypnotique vrai, mais plutôt en changeant les caractéristiques temporelles de l'alternance veille-sommeil et d'autres rythmes circadiens tels que celui de la température corporelle. Dans la THA, l'absence de perturbation de la sécrétion de mélatonine, considérée généralement comme le synchroniseur endogène des rythmes circadiens, suggère elle aussi une désorganisation de l'oscillateur circadien principal, le noyau suprachiasmatique, ou d'une voie efférente. Cependant, comme nous l'avons déjà souligné, l'avance de phase du rythme de mélatonine pourrait impliquer d'autres réseaux neuronaux que ceux de l'horloge interne. Buguet (1999) a ainsi postulé l'interférence avec les neurones sérotoninergiques du noyau raphé dorsal.

Chez les mammifères, les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus antérieur servent de pacemaker circadien pour les rythmes endogènes entraînés par la lumière ou des stimuli non photiques (Takahashi, 1993). L'infection de rats par *T. b. brucei* entraîne une réduction de l'entraînement du noyau suprachiasmatique par la lumière jointe à une diminution de l'induction du gène c-*fos* dans les neurones du SCN en réponse à la lumière (Bentivoglio *et al*., 1994b ; Peng *et al*., 1994). Les rats infectés présentent également une fragmentation du sommeil et de l'éveil dans le nycthémère et un raccourcissement de la latence du sommeil paradoxal (Grassi-Zucconi *et al*., 1995 ; Montmayeur et Buguet, 1994 ; Darsaud *et al*., 2004b). Ces altérations sont en partie restaurées par l'injection de mélatonine (Grassi-Zucconi *et al*., 1996). Chez le rat également, la liaison de la mélatonine à ses récepteurs dans le SCN est altérée (Kristensson *et al*., 1998). On peut donc conclure que l'intégrité anatomique de l'horloge biologique principale n'est pas altérée mais que sa fonction est au moins modulée par l'infection par les trypanosomes agissant sur des horloges secondaires qui modulent l'action de la première.

8.- La mesure du NO peut-elle déboucher sur de nouvelles cibles thérapeutiques ?

Les mesures voltamétriques du NO réalisées avec le capteur mis au point dans l'EA 4170 ont permis de déterminer que le NO est impliqué dans la THA comme il l'est dans la trypanosomose expérimentale chez le rat. Dans le sang, la diminution de la concentration du NO chez les patients atteints de THA reproduit bien les variations observées dans le modèle animal. Cette diminution du NO sanguin permet très certainement au trypanosome d'abaisser la pression trypanocide exercée par le système immunitaire de l'hôte.

Cet aspect est d'importance car il pourrait constituer la base d'une thérapeutique non toxique parfaitement adapté au traitement des patients au stade 1. En effet, comme chez l'animal, dès que le trypanosome pénètre dans l'organisme, il met en place un système de lutte contre les réactions de l'hôte. En effet, bien que la concentration sérique des cytokines Th1 activatrices de la iNOS macrophagique (TNF-α, IFN-γ ; Munder *et al*., 1996) soit accrue sous l'influence de facteurs solubles produits par le trypanosome (trypanine, lipopolysaccharide-like) similaires aux facteurs solubles bactériens (Wang *et al*., 1995 ; Gobert *et al*., 2000), la libération de NO macrophagique est abaissée. Cette diminution est due en partie à l'augmentation de l'IL-10 (Rhind *et al*., 1997) qui induit une « down-regulation » du TNF-α (Daftarian *et al*., 1996). Cette dernière est complétée par l'activation de l'arginase (Gobert *et al*., 2000 ; Duleu *et al*., 2004), qui entraîne une diminution de la disponibilité de l'arginine pour la iNOS du macrophage, la L-arginine étant le substrat commun des deux enzymes. L'activation de l'arginase permet aussi une synthèse accrue de polyamines (Li *et al*., 2001), nécessaires à la trophicité du parasite (Vincendeau *et al*., 2003). La production de NO est restaurée chez la souris infectée par *T. b. brucei* sous l'action de la N^{ω}-hydroxy-nor-L-arginine, inhibiteur spécifique de l'arginase (Duleu *et al*., 2004). La modification de la balance entre iNOS et arginase, toutes deux activées par les produits microbiens (Salimuddin *et al*., 1999), dépendrait en fait de changements induits dans la balance Th1-Th2 (Vincendeau *et al*., 2003). De fait, certaines cytokines Th1 (TNF-α, IFN-γ) activent la iNOS du macrophage, alors que d'autres cytokines Th2

(IL6, IL10) activent l'arginase. Pour permettre leur croissance et leur multiplication, il semble donc que les trypanosomes activent préférentiellement la voie des Th2 des arginases, inhibant ainsi celle de la iNOS qui n'a plus assez de substrat disponible pour produire du NO.

Au niveau du système nerveux central, la mesure de l'activité enzymatique responsable des modifications observées a été étudiée dans le modèle rat par l'analyse de la nNOS (NOS neuronale) et de la iNOS (Amrouni *et al.*, sous presse dans PLoS One pour 2010). La nNOS n'est pas modifiée par la trypanosomose contrairement à la iNOS. Les types cellulaires en cause ont été identifiés par immunohistochimie. La iNOS est activée dans les neurones, la microglie et les astrocytes. Cette activation vient en complément de celle de la iNOS des macrophages infiltrés dans les zones cérébrales périvasculaires et les méninges (Keita *et al*., 2000).

Mais le point important de nos recherches chez l'homme et l'animal est qu'elles ont mis en avant la diminution de la synthèse de NO dans le sang et la périphérie (macrophages péritonéaux) en raison d'une cascade complexe d'événements impliquant des cytokines et les arginases. Cette diminution du NO induit à l'évidence une baisse de la pression trypanocide qui profite au développement du trypanosome. Il existe là une importante cible pour le développement d'une nouvelle pharmacothérapie non toxique.

9.- La mesure des auto-anticorps n'a pas tenu ses promesses

9.1.- Les anticorps anti-NF et anti-GalC

Les résultats obtenus sur les anticorps anti-NF et anti-GalC lors de la présente étude ont été beaucoup moins clairs que dans l'étude précédente conduit par notre groupe (Courtioux *et al.*, 2005). Les anticorps anti-NF disparaissent au bout de 2 à 11 mois chez 21 sur 22 patients. Un patient au stade 2 (comptage leucocytaire 318 cellules/µL) a conserve une réaction positive 10 mois après traitement au mélarsoprol alors que le comptage leucocytaire était revenu à la normale (3 cellules/µL). Par ailleurs, deux patients n'ont pas exprimé les anticorps anti-NF avant et après traitement.

Le suivi post-thérapeutique des anticorps anti-GalC montre que 16 patients étaient toujours positifs après traitement, neuf d'entre eux devenant négatifs après traitement. Une grande variabilité a caractérisé le reste des patients.

N'ayant aucune explication pour ces résultats contradictoires avec le travail de Courtioux *et al.* (2005), cette technique n'a pas été reconduite lors des investigations suivantes.

9.2.- Les anticorps dirigés contre les épitopes nitrosylés (anti-NOE) et les épitopes anti-tryptophane (anti-WE)

Le NO se lie préférentiellement aux résidus L-cystéine et L-tyrosine des protéines induisant une réponse immune qui elle-même induit la production d'anticorps circulants (Semballa *et al.*, 2004 ; Semballa *et al*., 2007). Des taux élevés d'anticorps anti-NOE ont été trouvés chez les patients au stade 2 par rapport aux patients au stade 1, surtout chez les patients présentant des signes neurologiques.

La présence de taux élevés d'anticorps anti-WE a également été démontrée chez les patients atteints de THA (Okomo-Assoumou *et al*., 1995a). Cependant, malgré l'intérêt suscité par ce test, les investigations n'ont pas été poursuivies, surtout en raison de la disponibilité limitée d'échantillons de LCR.

10.-Publication des résultats

Cinq publications sont réalisées ou en cours d'acceptation :

1. Dauvilliers Y, Bisser S, Chapotot F, Vatunga G, Cespuglio R, Josenando T, Buguet A. Hypocretin and human African trypanosomiasis. *Sleep*, 2008;31:348-354.

2. Mpandzou G, Ngampo S, Bandzouzi B, Bouteille B, Vincendeau P, Cespuglio R, Buguet A. Polysomnographic diagnosis of meningoencephalitic *gambiense* African trypanosomiasis in an infant. *Sci. Med. Afr*. In press.
3. Bouteille B, Mpandzou G, Cespuglio R, Ngampo S, Peeling RW, Vincendeau P, Buguet A. Cerebrospinal fluid B lymphocyte identification for diagnosis and follow-up in human African trypanosomiasis in the field. *Trop. Med. Int. Health*, 2009. In press.
4. Amrouni D, Gautier-Sauvigné S, Meiller A, Vincendeau P, Bouteille B, Buguet A, Cespuglio R. Cerebral and peripheral changes occurring in nitric oxide (NO) synthesis in a rat model of sleeping sickness: identification of brain iNOS expressing cells. *PLoS One*, in press for 2010.
5. Mpandzou G, Ngampo S, Bandzouzi B, Bouteille B, Vincendeau P, Cespuglio R, Buguet A. Polysomnographic follow-up after treatment of meningoencephalitic *gambiense* African trypanosomiasis in an infant. Requested from the *Journal of Neurological Sciences* for publication in 2010.

D’autres publications peuvent être entrevues dans un futur proche :

Un manuscrit sera rédigé pour un journal à fort impact pour présenter les données de la polysomnographie en tant qu’outil de diagnostic et de suivi post-thérapeutique.

Un manuscrit présentera les mesures faites sur la structure interne du sommeil chez les volontaires sains vivant dans un environnement sans électricité.

Un manuscrit présentera les mesures faites sur la structure interne du sommeil chez les patients atteints de THA.

Un manuscrit sera présenté sur les analyses spectrales de l’EEG.

Un manuscrit sera présenté sur la variabilité cardiaque.

VI – CONCLUSION

1.- Conclusions des investigations conduites au Congo de 2005 à 2009

Ces conclusions tiennent pour l'essentiel en quelques lignes.

Un nouveau test diagnostique du stade de la THA a été mis au point. Contrairement à la plupart des tests existants, qui sont basés sur l'analyse d'anticorps, la technique des Dynabeads® pan B CD19 est basée sur l'identification de cellules immunocompétentes sécrétrices d'anticorps, les lymphocytes B. Ce test est facile à utiliser et demande une formation de microscopiste qui est commune dans toutes les équipes mobiles travaillant sur la THA. Son coût est d'environ 0,73 dollars US (0,50 euros ; 1 euro = 1,47 dollars) pour les réactifs. A titre indicatif, le prix de revient du CATT est de 0,40 dollars US en 2001 (Pépin et Méda, 2001).

Un test de suivi post-thérapeutique non invasif a également été mis au point. C'est l'analyse polysomnographique de l'alternance veille-sommeil et de la structure interne du sommeil. Cette analyse peut aujourd'hui être miniaturisée. Il est aujourd'hui possible d'utiliser des enregistreurs miniaturisés à 4 voies de la taille d'une boîte d'allumettes (taille : 37 x 27 x 8,5 mm ; poids : 8,5 g), capables d'enregistrer une polygraphie sur 24 heures. Leur prix est modique (environ 2 800 US dollars). Les électrodes sont récupérables et les consommables incluent le collodion et la pâte conductrice. Les enregistrements peuvent être déchargés sur PC portable par une connexion USB. En association avec la Société PhiTools et l'Université de Chicago, il est également possible d'intégrer à l'enregistreur le logiciel de détection automatique des altérations du sommeil (Becq *et al*., 2005 ; Zoubek *et al*., 2007). Un tel système portable pourrait être facilement utilisé sur le terrain par des personnels de santé. La seule contrainte serait de leur donner une formation restreinte pour poser les électrodes, pratiquer l'enregistrement polysomnographique et sauvegarder les données sur PC.

2.– Propositions d'une méthodologie et d'une feuille de route pour le contrôle efficace de la trypanosomose africaine humaine et animale au Congo

Nous présentons la proposition adressée au Ministre de l'économie forestière, Monsieur Henri NJOMBO, à la suite de l'entretien qu'il a accordé à trois d'entre nous en décembre 2008.

2.1. - Attendus

Le projet « Lutte contre la maladie du sommeil : vers un diagnostic du stade évolutif de la maladie du sommeil ou trypanosomose humaine africaine (THA) » est né des recommandations du 1er Congrès international de Brazzaville sur la mouche tsé-tsé et les trypanosomoses qui s'est tenu en mars 2004 à l'initiative du Chef de l'Etat. Ses objectifs étaient de développer de nouveaux outils de diagnostic et de suivi du traitement de la THA. Le projet est conduit par une équipe interuniversitaire française (Lyon, Limoges et Bordeaux) en liaison étroite avec le Programme national de lutte contre la trypanosomose humaine africaine (PNLTHA) du Congo. Il a reçu l'aval du Comité consultatif de protection des personnes soumises aux recherches biomédicales du Centre Léon Bérard de Lyon et du Research Ethic Review Committee de l'Organisation mondiale de la santé (Genève, Suisse), qui soutient la recherche par un contrat de Tropical Disease Research dont le renouvellement a été obtenu pour l'année 2009.

Depuis mai 2005, en collaboration étroite avec le PNLTHA, **neuf investigations** ont été conduites dans le district de Loukoléla et dans trois districts du Couloir (Gamboma, Mpouya et Ngabé). Au total, 137 patients inclus dans le projet et 20 patients non inclus ont été pris en charge. Les résultats obtenus sont très prometteurs, bien que chaque patient traité doive être suivi pendant 24 mois avant d'être déclaré guéri selon les instances médicales et scientifiques internationales.

Les avancées réalisées concernent trois axes : le diagnostic de stade, le suivi post-thérapeutique et la recherche de cibles moléculaires pour la mise au point éventuelle de nouveaux traitements.

- **Une nouvelle méthode de diagnostic** du stade de la maladie a été mise au point à Mpouya. Elle consiste à déterminer la présence de cellules sécrétrices d'anticorps dans le liquide céphalorachidien après ponction lombaire. Cette méthode dite des rosettes CD19 élimine l'imprécision du diagnostic conventionnel. Elle permet donc un traitement parfaitement adapté l'état du patient, ce qui est crucial étant donné le caractère toxique des médicaments utilisés au stade 2 de la maladie.
- **L'enregistrement polysomnographique du sommeil**, méthode non invasive ne requérant que la pose d'électrodes sur le cuir chevelu, permet d'assurer le suivi thérapeutique et de se passer des 4 à 5 ponctions lombaires actuellement requises pour assurer ce suivi.
- **L'analyse du monoxyde d'azote** (NO), médiateur du système immunitaire et du système nerveux central, par électrochimie a été conduite chez l'animal en laboratoire à Lyon et chez les patients sur le terrain. Nous avons établi que les cibles moléculaires du contrôle du NO dans le sang et le cerveau sont différentes. Les cibles périphériques et centrales étant définies, il faut maintenant passer au test de substances capables d'agir sur ces cibles et ayant une activité trypanocide *in vivo.* Au-delà des améliorations déjà acquises pour le diagnostic du stade, cette dernière approche témoigne d'une planification de nos recherches visant à établir une alternative aux substances (relativement toxiques) qui sont actuellement utilisées pour le traitement des patients au stade 2 de la maladie.

Les limites de l'action conduite sont constituées essentiellement par l'hésitation, voire la résistance, des populations à se présenter à l'équipe mobile et à l'équipe de recherche. Au cours des investigations conduites par le projet interuniversitaire, un laboratoire a été installé au Centre de traitement du PNLTHA de Mpouya, réalisant une plateforme convenable pour l'hébergement, l'examen et le traitement des patients, ainsi que pour les activités de recherche. Les patients et leurs accompagnants sont convoyés en pirogue de leur village à Mpouya et reconduits chez eux après l'investigation. L'alimentation de ces personnes déplacées loin de leurs villages et séparées des circuits habituels d'approvisionnement est également prise en charge par le projet. La sécurité et la coordination de toutes ces activités sont assurées par un Attaché du Secrétariat général de la Présidence de la République. Malgré ces efforts, seulement 56 % de la population s'est présentée aux équipes de dépistage. Il en résulte que des malades au stade neurologique (stade 2) continuent d'affluer par leurs propres moyens au CHU de Brazzaville pour y être traités en grande partie à leurs frais. Ce recrutement passif de malades au stade 2 conduit à un taux de décès non négligeable. Il implique aussi que la maladie n'est toujours pas contrôlée au niveau des foyers, car la mouche tsétsé continue de piquer des malades et de transmettre la maladie à des gens sains. Les efforts déployés et les coûts financiers engagés semblent donc l'être en pure perte.

Les trypanosomoses en Afrique sont responsables de gros problèmes économiques. Bien que dès le début du 20^{e} siècle les autorités coloniales aient été conscientes de l'impact économique des trypanosomoses africaines, il fallut attendre les années 1970 pour que cette conscience émerge sur une étude systématique de leur impact sur le développement de l'Afrique intertropicale (Shaw, 2004). La maladie se place au troisième rang des maladies parasitaires en Afrique sub-saharienne en terme de DALYs (Disability-Adjusted Life Years ; Murray 1994 ; WHO, 2003), c'est-à-dire de nombre d'années de vie dégradées par la maladie, et de coût pour les familles en terme de dépenses et de perte de revenu, sans compter qu'il est difficile d'évaluer le coût des cas non déclarés et celui des campagnes de dépistage dans des foyers reculés peu accessibles (Shaw, 2004). Si le ratio du paludisme par rapport à la THA est de 178 en termes de nombre de cas humains, il n'est que de 2 en termes de DALYs (Odiit, 2003). Lutumba *et al.* (2007b) estiment le coût d'un cas de THA en RDC à environ 43 % du revenu annuel de la famille. Par ailleurs, les trypanosomes africains provoquent également des maladies du bétail (Barrett *et al.,* 2003). La trypanosomose animale, le nagana, coûterait annuellement à l'agriculture africaine environ 4,5 milliards de dollars US (Reinhardt, 2002). On estime en effet que dans les 7 millions de km² infestés par les glossines, 40 millions de têtes de bétail pourraient être élevées, correspondant à un déficit d'un demi-million de tonnes de viande et 1,6 million de tonnes de lait par an.

2.2. - Objectifs

Mettre au point une méthodologie pour venir à bout de la THA et des trypanosomoses animales.

2.3. – Propositions sur les moyens à mettre en œuvre

a. **Appliquer les techniques de diagnostic et de suivi chez l'homme mises au point au Congo.** Les campagnes de dépistage ont deux objectifs : dépister les cas de THA et déterminer le stade évolutif des patients détectés afin de leur donner une thérapeutique la plus adaptée possible. Le diagnostic de la maladie est essentiel et toutes les méthodes complémentaires doivent être associées. Ainsi, au screening sérologique par le test CATT (Card Agglutination Trypanosomiasis Test), doivent être associées les méthodes de détection du trypanosome dans les ganglions lymphatiques (à l'état frais et après coloration sur lame) et dans le sang (centrifugation en tubes capillaires) en y ajoutant systématiquement les techniques de concentration des trypanosomes les plus performantes (centrifugation sur minicolonne échangeuse d'anions, mAECT). Au niveau du liquide céphalorachidien, la recherche du trypanosome est plus délicate. Cependant, la nouvelle technique des rosettes CD19 permet d'établir le stade évolutif de la maladie de manière précise et rapide et de proposer un traitement adapté.

   Le suivi post-thérapeutique des patients par polysomnographie peut être grandement facilité par l'utilisation d'un système portable miniaturisé capable d'enregistrer 4 canaux d'électrophysiologie (EEG, EMG, EOG, ECG). Cet enregistreur est plus petit qu'une

b. **Appliquer et étendre les techniques de sensibilisation des populations** et des autorités locales dans le but de réunir la totalité de la population exposée lors du passage des équipes mobiles. Pour ce faire, il faut entreprendre un programme d'instruction et de sensibilisation des populations et des autorités administratives et religieuses. Il conviendrait peut-être aussi d'étudier des techniques de persuasion des populations plus adaptées.

c. **Etendre les compétences du PNLTHA sur le plan du dépistage et du traitement** aux établissements de santé locaux. Le Dr. Stéphane NGAMPO a récemment entrepris de former les infirmiers de certaines formations, afin de permettre le dépistage et le traitement des patients au stade 1 (par les injections intramusculaires de pentamidine), mais aussi au stade 2 (traitement par perfusions intraveineuses d'éflornithine réalisé à Mpouya en juillet 2008). Cette « sectorisation » a un double avantage : le déplacement des patients est moins important et moins coûteux et il n'est pas besoin de déplacer à grands frais des infirmiers depuis Brazzaville, Gamboma, Mossaka, ou d'autres centres de traitement du PNLTHA. Cependant, comme cela a été souligné lors de la réunion de la Plateforme THA du 18 au 19 novembre 2008 à Brazzaville, il est impératif de « motiver » les infirmiers locaux par une formation mais aussi par une juste rétribution, qui, de toute façon revient moins cher que des per diem. Une telle « sectorisation » devrait rester sous le contrôle technique du PNLTHA afin d'éviter les « dérives » sur le plan technique. Dans le cas du dépistage, le PNTLTHA pourrait organiser des dépistages dans les villages du district par l'intermédiaire des personnels de santé locaux. Ces dépistages locaux pourraient également servir à vérifier l'état sanitaire général de la population.

d. **Etudier l'extension éventuelle du projet à la santé animale.** Les trypanosomoses animales infligent un lourd tribut aux éleveurs de bétail. Il est nécessaire que des vétérinaires avertis du problème participent aux travaux multidisciplinaires. Il est connu aussi que certains animaux domestiques comme le cochon ou la chèvre soient capables d'héberger au moins pendant quelques jours des trypanosomes pathogènes pour l'homme. Ils pourraient ainsi servir d'hôtes intermédiaires occasionnels. Il est donc important d'éviter la divagation de ces espèces et de promouvoir leur élevage en enclos protégé. Par ailleurs, le

traitement des animaux est coûteux et il est évident qu'il faut lui préférer les techniques de prévention.

e. **La lutte anti-vectorielle.** En son temps, elle avait permis au Zimbabwé d'être un des hauts-lieux de l'élevage du bétail en Afrique et dans le monde. En théorie, cette lutte est possible : les glossines se reproduisent lentement, chaque femelle produisant une seule larve tous les 10 jours à 25°C, ce qui suffit juste au maintien de la population de glossines de génération en génération. Par ailleurs en pratique, seules les mouches ténérales, qui n'ont pas encore pris de repas sanguin, peuvent s'infecter et devenir contaminantes. Les autres deviennent réfractaires à la contamination. De plus, à ce jour, les glossines sont toujours sensibles aux insecticides connus. La recherche en entomologie, notamment par les entomologistes de l'Orstom de Brazzaville, a permis le développement de pièges (Challier-Laveissière, Vavoua, Lancien et Gouteux, etc.) et d'écrans très performants. Cependant, ici aussi, il faut intensifier la formation des populations pour qu'elles acceptent un certain coût lié à la fabrication des pièges et qu'elles soient convaincues de la nécessité de la lutte. Pour Schofield et Maudlin (2001), « dans la plupart des situations, la glossine n'est considérée que comme une nuisance et non comme un vecteur de maladie … l'introduction au village d'une technique de lutte contre l'insecte, des pièges par exemple, va rencontrer le scepticisme voire le rejet ». Comme l'écrivent aussi Louis *et al.* (2004), « La nécessité d'une sensibilisation des habitants au problème des glossines, d'une formation des agents de santé communautaire aux techniques de lutte, d'une mise en place d'échelons de supervision, ont fait que la lutte anti-vectorielle n'est aujourd'hui pratiquement plus appliquée nulle part ». Il est temps d'interrompre cette spirale négative. Par ailleurs, une recherche entomologique pourrait être conduite pour améliorer l'attrait des pièges pour les glossines, par l'odorat par exemple.

2.4. – Proposition d'établir une feuille de route

Nous sommes sur le chemin d'une véritable révolution technologique dans le diagnostic et le suivi du traitement des malades. La recherche tend vers sa fin. L'heure des applications, du développement de l'information et de la formation est arrivée. Il faut maintenant trouver des fonds pour assurer ces actions, tant chez l'homme que dans les applications à l'élevage, notamment l'élevage bovin.

Nous proposons donc qu'une feuille de route soit établie pour définir, affiner et mettre en place une telle méthodologie multidisciplinaire. Il est certain que la participation et l'aide de tous seront nécessaires, notamment celle des institutions et des grands commis de l'Etat, mais aussi celle des populations, des autorités locales, des autorités et des personnels de santé et celle des organisations non gouvernementales. Les actions devront être priorisées, évaluées sur le plan des coûts financiers et le rôle de chacun sera précisé. Les points à aborder couvrent donc l'extension des nouvelles méthodes de diagnostic à tous les foyers du Congo, la mise en place de nouvelles techniques de sensibilisation des populations, la généralisation des compétences du PNLTHA aux autres centres de santé, l'extension conjointe de la lutte aux animaux domestiques, le développement de la lutte anti-vectorielle et éventuellement la recherche de nouvelles molécules parfaitement ciblées et issues de l'identification de nouvelles cibles moléculaires par la recherche fondamentale.

3.- Conclusion sur les recherches fondamentales conduites en parallèle à l'Université de Lyon sur le NO

Une étudiante marocaine met la dernière main à sa thèse d'université. Les travaux fondamentaux, conduits depuis maintenant 17 ans, arrivent en phase d'application de la recherche. Il est possible de restaurer facilement par des produits non toxiques la synthèse de NO par les macrophages périphériques, qui est inhibée par le trypanosome. Au niveau central, nous avons aussi mis en évidence une nouvelle cible moléculaire qui devrait permettre de proposer un nouveau médicament.

VII – TABLEAUX RECAPITULATIFS DE LA LISTE DES VOLONTAIRES SAINS ET DES PATIENTS INCLUS DANS LE PROTOCOLE EXPERIMENTAL

1.– Tableau récapitulatif des volontaires sains inclus dans l'investigation

Le Tableau 56 récapitule la liste des volontaires sains qui ont participé (croix) aux prélèvements de sang pour extraction du plasma afin de réaliser les analyses ultérieures et pour les analyses extemporanées du NO sanguin (184 volontaires sains). La taille et le poids n'ont pas toujours été mesurés.

Tableau 56 – Tableau récapitulatif de la liste des volontaires sains ayant participé aux prélèvements d'échantillons de sang et à l'analyse du monoxyde d'azote (NO) sanguin, ainsi que de ceux qui ont participé aux enregistrements polysomnographiques (PSG). L'endroit où ont été réalisés les examens est indiqué dans la colonne Village.

Anonymat	Date	Sexe	Age	Taille (cm)	Poids (kg)	NO et prélèvements de sang	PSG	Village
T1 ISSST	05/2005	F	25			X		Kongo Makambo
T2 NGORO	05/2005	M	35			X		Kongo Makambo
T3 DJONO	05/2005	F	25			X		Kongo Makambo
T4 ONICL	05/2005	M	26			X		Kongo Makambo
T5 OKAPR	05/2005	M	20			X		Bowando
T6 EPEBO	11/2005	F	21			X		Bowando
T7 DIMDI	11/2005	F	14			X		Bowando
T8 OSSPA	11/2005	F	30			X		Bowando
T9 ONDEH	11/2005	F	43			X		Bowando
T10 BOKMI	11/2005	M	42			X		Bowando
T11 NDIME	11/2005	M	40			X		Bowando
T12 MOUMA	11/2005	F	17			X		Mpouya
T13 DZAOK	11/2005	F	17			X		Mpouya
T14 MINLY	11/2005	F	27			X		Mpouya
T15 ODZOF	11/2005	F	22			X		Mpouya
T16 ODOSY	11/2005	M	30			X		Mpouya
T17 MOHE	11/2005	F	35			X		Mpouya
T18 ELEJE	11/2005	M	47			X		Mpouya
T19 KEVMA	11/2005	M	25			X		Mpouya
T20 MIEFR	11/2005	M	29			X		Mpouya
T21 SELRE	11/2005	M	32			X		Mpouya
T22 ETOPA	11/2005	M	20			X		Mpouya
T23 IKESE	06/2006	M	42	182	64	X	X	Mpouya
T24 IBOMI	06/2006	M	45	161	39	X	X	Mpouya
T25 AKOBO	06/2006	M	37	175	50	X	X	Mpouya
T26 NKOBE	06/2006	M	43	182	51	X	X	Mpouya
T27 MBAJE	06/2006	M	28	170	72	X	X	Mpouya
T28 MOKPA	06/2006	M	21	168	34	X	X	Mpouya
T29 DIBAR	06/2006	M	23	155	63	X	X	Mpouya
T30 MPORE	06/2006	M	40	170	47	X	X	Mpouya
T31 OTSYO	06/2006	F	30	150	40	X	X	Mpouya
T32 NGABO	06/2006	M	23	171	60	X	X	Mpouya
T33 PANRO	06/2006	M	17	170	54	X	X	Mpouya
T34 MONYA	06/2006	M	18	168	50	X	X	Mpouya
T35 ATTAN	06/2006	F	50	165	45	X	X	Mpouya
T36 KABMO	06/2006	M	55	170	66	X	X	Mpouya
T37 INESY	06/2006	M	16	165	38	X	X	Mpouya
T38 NDACH	06/2006	F	14	157	35	X	X	Mpouya

T39 NAVSA	06/2006	F	17	159	42	X	X	Mpouya
T40 OKOBE	06/2006	M	18	158	46	X	X	Mpouya
T41 ANDGA	06/2006	F	27	158	65	X	X	Mpouya
T42 MONLO	06/2006	F	18	165	55	X	X	Mpouya
T43 MBORA	06/2006	F	16	162	40	X	X	Mpouya
T44 BILBE	06/2006	F	15	158	35	X	X	Mpouya
T45 OBORU	06/2006	M	41			X		Mpouya
T46 NGUAL	06/2006	M	33			X		Mpouya
T47 NGAGU	06/2006	M	19			X		Mpouya
T48 BINPA	06/2006	F	25			X		Mpouya
T49 ADOBL	06/2006	F	30			X		Mpouya
T50 BIFPR	06/2006	F	21			X		Mpouya
T51 MBOTE	06/2006	M	18			X		Mpouya
T52 BIKAR	11/2006	F	17	50	161	X	X	Mpouya
T53 NYAFE	11/2006	M	33	50	161	X	X	Mpouya
T54 ALORI	11/2006	M	42	54,4	168	X	X	Mpouya
T55 MONST	11/2006	M	17	59	165,5	X	X	Mpouya
T56 AKIJA	11/2006	M	41	55	165	X	X	Mpouya
T57 OBORE	11/2006	F	14	38,5	150	X	X	Mpouya
T58 OBOGU	11/2006	M	18	61	169	X	X	Mpouya
T59 MONRO	11/2006	M	20	56,5	162	X	X	Mpouya
T60 NKOGU	11/2006	M	18	55	156,5	X	X	Mpouya
T61 NGOHE	11/2006	M	16	58,5	167,5	X	X	Mpouya
T62 NGAAL	11/2006	M	31	48,5	160,5	X	X	Mpouya
T63 NGAFO	11/2006	M	15	45,5	146,5	X	X	Mpouya
T64 AWAJC	11/2006	M	42			X	X	Mpouya
T65 OKOCL	11/2006	F	28	44,5	156,5	X	X	Mpouya
T66 MIEDI	11/2006	F	20	47,5	167,5	X	X	Mpouya
T67 ANZLO	11/2006	M	49	49	172	X	X	Mpouya
T68 AKONG	11/2006	M	54	70	175	X	X	Mpouya
T69 BOKVI	11/2006	F	37			X	X	Mpouya
T70 MAMFR	11/2006	F	14			X	X	Mpouya
T71 BONHE	11/2006	F	49	60	154	X	X	Mpouya
T72 OBAER	11/2006	F	32	55	158,5	X	X	Mpouya
T73 EKAWI	11/2006	M	15	38	150	X	X	Mpouya
T74 BODSU	11/2006	M	18	51	168,5	X	X	Mpouya
T75 NGUCH	11/2006	F	45	55,6	154,5	X	X	Mpouya
T76 IBABE	11/2006	M	16	54,5	163	X	X	Mpouya
T77 NKOLE	11/2006	M	40	56	167	X	X	Mpouya
T78 ANDGAB	07/2007	M	48	52	168,5	X		Mpouya
T79 NDJMO	07/2007	M	32	51	168	X		Mpouya
T80 ANGGAN	07/2007	F	28	70,8	158	X		Mpouya
T81 IBAMI	07/2007	F	42	45	152,5	X		Mpouya
T82 ONDCH	07/2007	F	17	55	164	X		Mpouya
T83 KOKJA	07/2007	F	39	40,5	150,5	X		Mpouya
T84 NGAPO	07/2007	M	15	48	148	X		Mpouya
T85 NGAJA	07/2007	M	16	60	167,5	X		Mpouya
T86 MPOPI	07/2007	M	16	45	156	X		Mpouya
T87 NBAMA	07/2007	M	24	55	156	X		Mpouya
T88 NKOGA	07/2007	M	17	52	155	X		Mpouya
T89 NIAGE	07/2007	M	26	55	167	X		Mpouya
T90 ABECL	07/2007	M	19	55	167	X		Mpouya
T91 NDJIG	07/2007	M	19	51,5	174	X		Mpouya
T92 NTSCO	07/2007	M	23	71	181	X		Mpouya
T93 NKEST	07/2007	M	21	54	168	X		Mpouya
T94 MBIGO	07/2007	M	15	43	164	X (12/2008)	X (12/2008)	Mpouya
T95 ESSFE	07/2007	M	15	43,5	150,5	X		Mpouya
T96 MOUSI	07/2007	M	60	71,5	165	X		Mpouya
T97 OMBBO	07/2007	M	15	45,5	153	X		Mpouya
T98 MONST2	07/2007	M	25	61,5	172	X		Mpouya

T99 ITOPI	07/2007	M	40	51	165	X		Mpouya
T100 NGAJP	07/2007	M	63	57	160	X		Mpouya
T101 MBAPA	07/2007	F	35	57	156	X		Mpouya
T102 KAYLO	07/2007	F	38	59,5	154,5	X		Mpouya
T103 BOUSI	07/2007	F	32	48	154,5	X		Mpouya
T104 KANHE	07/2007	F	40	51	153	X		Mpouya
T105 ASSRA	07/2007	M	35	57	160	X		Mpouya
T106 AKOLA	07/2007	M	26	43	151,5	X		Mpouya
T107 ELOAN	07/2007	F	50	68	154	X		Mpouya
T108 MONGO	07/2007	M	53	153	50	X		Mpouya
T109 DIMWI	07/2007	M	35	161	57,5	X		Mpouya
T110 MAKJU	07/2007	M	26	172	66,5	X		Mpouya
T111 MONROL	07/2007	M	22	163,5	63	X		Mpouya
T112 TADNAT	07/2007	F	20	162,5	71	X		Mpouya
T113 BITEL	07/2007	F	58	147	66	X		Mpouya
T114 LOUPA	07/2007	M	65	155	46	X		Mpouya
T115 BODDI	07/2007	M	44	178,5	64	X		Mpouya
T116 OBOJU	07/2007	F	45	162,5	65,5	X		Mpouya
T117 OVONE	07/2007	M	34	170,5	60	X		Mpouya
T118 NKOFR	12/2007	M	55	162	52	X		Mpouya
T119 OBAMO	12/2007	M	35	168	56	X		Mpouya
T120 OBAFL	12/2007	M	28	167	58	X		Mpouya
T121 MPEPL	12/2007	M	43	176	72	X		Mpouya
T122 BOTPR	12/2007	M	20	170	68	X		Mpouya
T123 LOUBO	12/2007	M	25	173	69	X		Mpouya
T124 NGOST	12/2007	M	25	175	67	X		Mpouya
T125 NGOMAR	12/2007	M	42	177	75	X		Mpouya
T126 NGAIB	12/2007	M	54	176	75	X		Mpouya
T127 MONJE	12/2007	M	45	175	75	X		Mpouya
T128 MONSE	12/2007	M	59	174	75	X		Mpouya
T129 AMVJU	12/2007	M	15					Mpouya
T130 ONZMA	12/2007	M	23					Mpouya
T131 EKAWI	12/2007	M	16	50	166	X (12/2008)	X (12/2008)	Mpouya
T132 NKALO	12/2007	F	42			X		Mpouya
T133 ELERU	12/2007	M	28			X		Mpouya
T134 KOUCE	12/2007	M	42			X		Mpouya
T135 ITOME	12/2007	M	28			X		Mpouya
T136 BADPA	12/2007	F	39			X		Mpouya
T137 ITOBI	12/2007	F	42			X		Mpouya
T138 ELOAN	12/2007	F	70			X		Mpouya
T139 MONPO	12/2007	M	16			X		Mpouya
T140 ONDCL	12/2007	F	18			X		Mpouya
T141 NGAGA	12/2007	F	31			X		Mpouya
T142 NGOCL	12/2007	F	40			X		Mpouya
T143 NGACH	12/2007	F	20			X		Mpouya
T144 NDERO	12/2007	F	28			X		Mpouya
T145 NGOST	12/2007	F	47			X		Mpouya
T146 OBOJU	12/2007	F	52			X		Mpouya
T147 NGAGE	12/2007	F	30			X		Mpouya
T148 NDOCO	12/2007	F	45			X		Mpouya
T149 EKAST	12/2008	M	20	171	62	X	X	Mpouya
T150 NGULU	12/2008	F	12	140	30	X	X	Mpouya
T151 BOLSU	12/2008	F	15	169	53	X	X	Mpouya
T152 MOKGU	12/2008	M	15	158	54,5	X	X	Mpouya
T153 MOKGUT	12/2008	M	14	155	48	X	X	Mpouya
T154 NGOJU	12/2008	F	70	156	56	X	X	Mpouya
T155 MOUJU	12/2008	M	67	161	82	X	X	Mpouya
T156 NKIUD	12/2008	M	15	150	44	X	X	Mpouya
T157 IBAAR	12/2008	M	20			X		Mpouya
T158 MBOBA	12/2008	M	19			X		Mpouya

T159 OBALO	12/2008	M	70			X		Mpouya
T160 KOUCA	12/2008	F	70			X		Mpouya
T161 MIKNI	12/2008	F	16			X		Mpouya
T162 NGUGU	12/2008	M	17			X		Mpouya
T163 MAYMA	12/2008	F	44			X		Mpouya
T164 OKAGA	12/2008	F	45			X		Mpouya
T165 OBICH	12/2008	M	13			X		Mpouya
T166 GALAR	12/2008	M	20			X		Mpouya
T167 LOUMA	12/2008	M	40			X		Mpouya
T168 NGOOR	12/2008	F	13			X		Mpouya
T169 NKOBE	12/2008	F	18			X		Mpouya
T170 NGAEDI	12/2008	F	17			X		Mpouya
T171 MISMA	07/2009	M	54	166	60	X		Mpouya
T172 OYOLA	07/2009	F	22	163	53	X		Mpouya
T173 AMPAI	07/2009	F	19	168	47	X		Mpouya
T174 MALJO	07/2009	M	36	182	60	X		Mpouya
T175 GUEJE	07/2009	F	27	154	49	X		Mpouya
T176 OBAFO	07/2009	M	32	183	66	X		Mpouya
T177 MATIG	07/2009	M	36	170	62	X		Mpouya
T178 BADPA	07/2009	F	40	156	49	X		Mpouya
T179 MPOBR	07/2009	M	20	168	67	X		Mpouya
T180 BIAGO	07/2009	M	18	166	44	X		Mpouya
T181 BOLSU	07/2009	F	20	171	50	X		Mpouya
T182 NKALO	07/2009	F	45	154	62	X		Mpouya
T183 OTOBE	07/2009	M	23	180	58	X		Mpouya
T184 BOTGA	07/2009	M	22	174	60	X		Mpouya

2. – Tableau récapitulatif du suivi des patients inclus dans l'investigation

Dans le but de faciliter le suivi des patients, le Tableau 57 récapitule les aspects temporels du suivi des patients déjà inclus dans le protocole avant la présente investigation.

Tableau 57 – Récapitulatif de l'état d'avancement du processus de suivi post-thérapeutique des patients inclus dans le protocole antérieurement à juin 2007. TTT : traitement (NT : non traité ; P : pentamidine, E : éflornithine ; M : mélarsoprol)

N° anonymat	Sexe	Age	Village	Métier	Stade	TTT	lieu TTT	dates du TTT	dernier examen	Suivi (mois)	Protocole remarques	nouveau TTT après rechute	lieu du nouveau TTT	dates du nouveau TTT
S1 ETABI	M	31	Kongo Makambo	Cultivateur	1	P	Non Traité	NON TRAITE	perdu de vue non traité	NF	PSG			
S2 OKOFL	F	28	Kongo Makambo	Cultivatrice	1	P	Mossaka	16-23/06/05	juin 06	12	PSG			
S3 OKEME	F	30	Kongo Makambo	Cultivatrice	2	M	Mossaka	4e trimestre 05	juin 06	NF	PSG			
S4 EKACO	M	32	Bonongo	Employé MSF	1	P	Mossaka	15-22/06/05	juin 06	12	PSG			
S5 DIACH	F	24	Bokouango	Ménagère	1	P	Mossaka	25/02–05/03/06	juin 06	3	PSG			
S6 OSSJE	M	42	Brazzaville/Mampé	Cultivateur	1	P	Brazzaville	20-27/06/05	juin 06	12 Décédé	PSG			
S7 SAMGE	M	38	Mpala Léfini	Cultivatrice	SI	P	Brazzaville	09-18/05/06	juillet 08	25	PSG			
S8 BOUCH	F	40	Mpala Léfini	Cultivatrice	SI	P	Mpouya	14-28/04/06	juillet 08	26	PSG			
S9 OLAOL	F	13	Mpala Léfini	Elève	SI	P	Brazzaville	31/03-07/04/06	juillet 08	26	PSG			
S10 OKASO	F	16	Mibé	Elève	1	P	Mpouya	14/04-04/05/06	juillet 08	32	PSG			
S11 NGUPA	M	38	Mampé	Cultivateur	SI	P	Gamboma	13-20/12/05	en cours (rechute)	42	PSG	M	Gamboma	13-20/12/05
S12 MAKAG	M	40	Mampé	Commerçante	1	P	Gamboma	13-20/12/05	décembre 07	24	PSG			
S13 PEMCH	F	33	Mampé	Cultivatrice	SI	P	Gamboma	13-20/12/05	décembre 07	24	PSG			
S14 DOUHU	F	12	Mampé	Elève	1	P	Mpouya	14-28/04/06	juillet 08	26	PSG			
S15 MBACL	M	22	Mampé	Ménagère	2	E	Gamboma	14-20/04/06*	en cours (rechute)	38	PSG	M	Gamboma	13-20/12/05
S16 MBOAR	F	55	Bowando 2	Pêcheur	1	P	Brazzaville	26/01-07/02/06	décembre 07	22	PSG			
S17 NGAMA	M	61	Liniongolo	Ménagère	1	P	Brazzaville	28/11/05-06/01/06	décembre 07	23	PSG			
S18 MOLGO	F	40	Lilanga	Pêcheur	1	P	Mpouya	14-28/04/06	décembre 07	20	PSG			
S19 ONDMA	M	15	Lilanga	Sans	SI	P	Gamboma	13-20/12/05	décembre 07	24	PSG			
S20 TAMNA	F	25	Nkassa III	Ménagère	SI	E	Gamboma	05-20/11/05	juillet 07	18	PSG			
S21 OTAAN	F	60	Mpala Léfini	Retraité	SI	P	Gamboma	13-20/12/05	décembre 07	24	PSG			
S22 IKEPR	M	20	Mpala Léfini	Chantier	SI	P	Mpouya	14-28/04/06	décembre 08	26	PSG			

S23 PEACH	M	36	Mpala Léfini	Cultivatrice	2	E	Gamboma	14/04-25/05/06	décembre 07 (rechute)	19	PSG	Refus d'être traitée		
S24 BASLE	F	19	Mpala Léfini	Sans	1	P	Mpouya	14-28/04/06	juillet 08	26	PSG			
S25 EBISE	F	39	Mpala Léfini	Cultivateur	2	M	Brazzaville	29/11/05-03/01/06	décembre 07	24	PSG			
S26 IKELI	M	19	Mpala Léfini	Camionneur	1	P	Mpouya	14-28/04/06	juillet 08	26	PSG			
S27 NGAJI	M	18	Mpala Léfini	Ménagère	1	P	Mpouya	14-28/04/06	juillet 08	26	PSG			
S28 ALIBA	F	64	Mpala Léfini	Cultivateur	1	P	Mpouya	14-28/04/06	juillet 08	26	PSG			
S29 OBABE	M	59	Mampé	Cultivateur	1	P	Gamboma	13-20/12/05	décembre 07	24	PSG			
S30 ONDAU	M	25	Mampé/Brazzaville	Commerçant	1	P	Mpouya	31/03-07/04/06	juillet 08	26	PSG			
S31 BOKDE	F	29	Mboka Léfini	Commerçante	2	E	Brazzaville	21/11-20/12/06	décembre 08	24	PSG			
S32 ITOMA	F	19	Ngabé Centre	Ménagère	1	P	Mpouya	28/01-08/02/07	juillet 09	29	PSG			
S33 IBAMA	F	13	Ngabé Centre	Elève	1	P	Mpouya	28/01-08/02/07	juillet 09	29	PSG			
S34 MONCL	F	36	Ngabé Centre	Cultivatrice	1	P	Mpouya	28/01-08/02/07	juillet 09	29	PSG			
S35 EVEFE	F	36	Ngabé Centre	Pasteur	1	P	Mpouya	28/01-08/02/07	juillet 09	29	PSG			
S36 AKOPA	M	64	Mboka Léfini	Cultivateur	1	P	Mpouya	28/01-08/02/07	décembre 08	23	PSG			
S37 ONDYV	M	42	Mboka Léfini	Cultivatrice	1	P	Mpouya	28/01-08/02/07	décembre 08	23	PSG			
S38 NDOFE	F	33	Mboka Léfini	Cultivatrice	1	P	Mpouya	28/01-08/02/07	décembre 08	23	PSG			
S39 AYAVI	F	33	Mboka Léfini	Cultivatrice	SI	P	Mpouya	28/01-08/02/07	décédée	17	PSG			
S40 ISSCO	F	62	Mboka Léfini	Cultivatrice	SI	P	Mpouya	28/01-08/02/07	décembre 08	23	PSG			
S41 CALMO	F	49	Mboka Léfini	Infirmier	1	P	Mpouya	28/01-08/02/07	en cours	29	PSG	M	Kwamuth	02/07-16/07/08
S42 EGNEL	M	33	Brick I	Cultivatrice	1	P	Mpouya	28/01-08/02/07	décembre 08	23	PSG			
S43 ELEGE	F	51	Brick II	Retraité	1	P	Mpouya	28/01-08/02/07	décembre 08	23	PSG			
S44 NKIHU	M	32	Brick II	Cultivatrice	1	P	Mpouya	28/01-08/02/07	décembre 08	29	PSG			
S45 NGANA	F	21	Matadi	Cultivatrice	1	P	Mpouya	16/07-25/07/07	décembre 08	17	PSG			
S46 DOUCH	F	19	Kaba Ngomba	Cultivatrice	1	P	Mpouya	16/07-25/07/07	juillet 09	23	PSG			
S47 OBAHOB	F	15	Kaba Ngomba	Cultivatrice	1	P	Mpouya	16/07-25/07/07	juillet 09	23	PSG			
S48 MOUEM	F	35	Kaba Ngomba	Cultivatrice	1	P	Mpouya	16/07-25/07/07	juillet 09	23	PSG			
S49 MOSKI	F	27	Brick 3	Cultivateur	1	P	Mpouya	16/07-25/07/07	juillet 09	23	PSG			
S50 OBEGL	M	20	Mouala	Cultivateur	1	P	Mpouya	16/07-25/07/07	juillet 09	23	PSG			
S51 AMBBE	M	21	Mboka Sérieux	Cultivateur	SI	P	Mpouya	16/07-25/07/07	perdu de vue	0	PSG			
S52 OBAHON	M	44	Kaba Ngomba	Enseignant	SI	P	Mpouya	16/07-25/07/07	juillet 09	23	PSG			
S53 ASSBR	M	37	Kaba Ngomba	Cultivatrice	SI	P	Mpouya	16/07-25/07/07	juillet 09	23	PSG			
S54 MBANI	F	22	Edouani	Cultivatrice	1	P	Mpouya	16/07-25/07/07	juillet 09	23	PSG			
S55 TADMA	F	49	Brick 2	Cultivatrice	1	P	Mpouya	16/07-25/07/07	juillet 09	23	PSG			

S56 OKOYV	F	35	Brick 2	Cultivatrice	1	P	Mpouya	16/07-25/07/07	juillet 09	23	PSG			
S57 MBAMAR	F	65	Brick 2	Cultivatrice	1	P	Mpouya	16/07-25/07/07	juillet 09	11	PSG			
S58 ITOIK	F	21	Mboka Sérieux	Commerçante	1	P	Mpouya	16/07-25/07/07	juillet 09	5	PSG			
S59 EBOPR	F	32	Mboka Sérieux	Cultivateur	1	P	Mpouya	16/07-25/07/07	perdu de vue	0	PSG			
S60 OBABL	M	25	Mboka Sérieux	Cultivateur	1	P	Mpouya	16/07-25/07/07	perdu de vue	11	PSG			
S61 NGAAD	M	30	Ngabé Centre	Cultivatrice	2 clin	M	Brazzaville	16/07-25/07/07	décédée	0	PSG			
S62 ELEWE	F	28	Mboka Sérieux	Cultivateur	1	P	Mpouya	16/07-25/07/07	perdu de vue	0	PSG			
S63 DIMWI	M	13	Mboka Sérieux	Elève	SI	P	Mpouya	16/07-25/07/07	perdu de vue	11	PSG			
S64 IKARO	M	37	Ngabé Centre	Cultivateur	SI	P	Mpouya	16/07-25/07/07	perdu de vue	0	PSG			
S65 NGAPA	M	65	Mboka Léfini	Ménagère	1	P	Mpouya	18/07-27/07/07	juillet 09	23	PSG			
S66 IKOME	F	33	Mboka Léfini	Cultivatrice	2	M	Gamboma	18/07-27/07/07	juillet 09	23	PSG			
S67 ATIDI	F	26	Mboka Léfini	Cultivatrice	SI	P	Mpouya	18/07-27/07/07	juillet 09	17	PSG			
S68 YANRE	F	12	Mboka Léfini	Elève	2	M	Gamboma	18/07-27/07/07	juillet 09	23	PSG			
S69 NTSJE	F	14	Mpala Léfini	Elève	SI	P	Mpouya	18/07-27/07/07	perdu de vue	11	PSG			
S70 OKABE	F	19	Mboka Léfini	Collégienne	SI	P	Mpouya	18/07-27/07/07	juillet 09	23	PSG			
S71 MAKMA	F	31	Mibé	Cultivateur	2	M	Gamboma	18/07-27/07/07	perdu de vue	5	PSG			
S72 NGAMI	M	26	Mboka Léfini	Cultivatrice	1	P	Mpouya	18/07-27/07/07	juillet 09	17	PSG			
S73 NGAED	F	24	Mampé	Cultivatrice	2	E	Brazzaville	18/07-27/07/07	juillet 09	23	PSG			
S74 TSEEL	F	27	Bowando 2	Cultivatrice	2	M	Gamboma	18/07-27/07/07	juillet 09	17	PSG			
S75 NGOEL	F	37	Bowando 1	Cultivatrice	1	P	Mpouya	18/07-27/07/07	juillet 09	17	PSG			
S76 OKOJA	F	27	Mboka Léfini	Cultivatrice	1	P	Mpouya	18/07-27/07/07	perdu de vue	11	PSG			
S77 MBOJU	F	50	Sedeck	Cultivatrice	?	P	Non traitée	jamais traitée	perdu de vue		Non présentée			
S78 OSSHE	F	23	Brick 1	Couturière	2	E	Brazzaville	07/08-24/08/07	en cours	16	PSG-CHU			
S79 NSIRO	M	35	Mindouli (Bouenza)	Commerçant	2	E	Brazzaville	10/08-25/08/07	Décédé	0	PSG-CHU			
S80 NKOTH	M	22	Loudima Gare (Bouenza)	Mécanicien	2	E	Brazzaville	22/08-05/09/07	en cours	15	PSG-CHU			
S81 OKOMA	F	37	Moudjolomba (Loukoléla)	Commerçante	2	E	Brazzaville	28/08-16/09/07	en cours	15	PSG-CHU			
S82 AKIDI	F	29	Mboka Léfini	Ménagère	2	E	Brazzaville	04/09-18/09/07	en cours	15	PSG-CHU			
S83 MVOKE	M	29	Brick Sérieux	Commerçant	2	E	Brazzaville	04/09-18/09/07	en cours	15	PSG-CHU			
S84 MAMBE	F	19	Congo Makambo (Loukoléla)	Ménagère	2	M	Brazzaville	21/09-06/10/07	en cours	14	PSG-CHU			
S85 IKONI	F	22	Pokola (Sangha)	Sans	2	E	Brazzaville	06/10-20/10/07	en cours	14	PSG-CHU			
S86 NGODE	F	15	Ngombé (Loukoléla)	Elève	2	E	Brazzaville	04/10-19/10/07	en cours	14	PSG-CHU			
S87 AKONA	F	29	Bowando II	Cultivatrice	2	E	Brazzaville	23/02-25/02/08	Décédée à J3	0	PSG-CHU			

S88 NGORO	M	17	Bokaba (Ngabé)	Elève	2	M	Brazzaville	06/03-31/03/08	en cours	9	PSG-CHU			
S89 MASHE	M	23	Mboka Léfini	Elève	2	E	Brazzaville	25/03-07/04/08	en cours	8	PSG-CHU			
S90 ONDRO	M	23	Mboka Léfini	Elève	2	E	Brazzaville	13/03-26/03/08	en cours	9	PSG-CHU			
S91 MPIRA	F	27	Mboka Léfini	Elève	2	Alter.	Brazzaville	11/04-26/04/08	en cours	8	PSG-CHU			
S92 ONDRA	F	54	Mboka Léfini	Sans	2	E	Brazzaville	12/04-28/04/08	en cours	8	PSG-CHU			
S93 ONDDU	M	16	Brick Sérieux	Elève	2	E	Brazzaville	21/05-04/06/08	en cours	6	PSG-CHU			
S94 ELEST	F	23	Mboka Léfini	Policière	2	E	Brazzaville	22/05-05/06/08	en cours	6	PSG-CHU			
S95 OMBHO	F	31	Mouala	Cultivatrice	SI	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	12	CD19			
S96 NFZJU	F	55	Mouala	Cultivatrice	1	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	12	CD19			
S97 ANTEL	F	52	Mboka Léfini	Cultivatrice	1	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	12	CD19			
S98 NZOJO	F	54	Mboka Léfini	Cultivatrice	SI	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	12	CD19			
S99 NGAJE	F	54	Mboka Sérieux	Cultivatrice	SI	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	12	CD19			
S100 MOUER	F	39	Brick 3	Cultivatrice	1	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	5	CD19			
S101 OBOMI	M	52	Mouala	Cultivateur	1	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	12	CD19			
S102 EYEMA	F	37	Ngabé Centre	Cultivatrice	1	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	12	CD19			
S103 NGAPE	F	30	Ngabé Centre	Cultivatrice	1	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	12	CD19			
S104 NGUND	M	39	Ngabé Centre	Pêcheur	2	E	Mpouya	28/06-12/07/08	12 mois	5	CD19			
S105 NGABR	F	18	Ngabé Centre	Elève	1	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	12	CD19			
S106 NGANO	M	54	Ngabé Centre	Cultivateur	2	E	Mpouya	28/06-12/07/08	12 mois	12	CD19			
S107 MOKPA	M	31	Ngabé Centre	Pêcheur	SI	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	12	CD19			
S108 MBOMO	M	41	Ngabé Centre	Pêcheur	2	M	Kwamuth	05/07-27/07/08	12 mois	5	CD19			
S109 LIKAL	M	31	Ngabé Centre	Cultivateur	SI	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	12	CD19			
S110 YAVNA	F	34	Edouani	Cultivatrice	1	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	12	CD19			
S111 IKAJO	M	6	Ngabé Centre	Elève	1	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	12	CD19			
S112 ONDCA	F	63	Ngabé Centre	Cultivatrice	1	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	5	CD19 (passif)			
S113 ABOCH	F	24	Brick 2	Sans	1	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	12	CD19			
S114 ESSGU	F	3	Brick 2	Sans	1	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	5	CD19			
S115 EYOCL	F	29	Mboka Léfini	Cultivatrice	1	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	12	CD19			
S116 NGAMA	F	55	Mboka Léfini	Cultivatrice	1	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	12	CD19			
S117 BAOCH	F	45	Mboka Léfini	Cultivatrice	1	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	12	CD19			
S118 OKOSA	M	10	Mafamba	Elève	2	E	Mpouya	28/06-12/07/08	12 mois	12	CD19			
S119 ZOBSI	M	45	Mboka Léfini	Cultivateur	1	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	12	CD19			
S120 ITOLA	F	6	Mboka Léfini	Sans	1	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	12	CD19			
S121 OKEBL	F	38	Mboka Léfini	Cultivatrice	1	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	12	CD19			
S122 PAMBA	F	25	Mboka Léfini	Sans	1	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	12	CD19			

S123 YOKMA	M	36	Mboka Léfini	Cultivateur	2	M	Kwamuth	05/07-26/07/08	12 mois	12	CD19 (passif)			
S124 OBOMA	F	48	Mboka Léfini	Repasseuse	1	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	12	CD19 (passif)			
S125 MBOAN	F	43	Ngabé Centre	Cultivatrice	SI	P	Mpouya	01/07-07/07/08	12 mois	12	CD19 (passif)			
S126 ELERO	F	22	Mouala	Enceinte juin 08	SI	P	Kwamuth	12/08	12 mois	5	CD19			
S127 MBOHE	M	30	Ngabé centre	NF	1		Kwamuth	12/08	12 mois	5	CD19			
S128 LOTMA	F	40	Mboka Léfini	Cultivatrice	SI	P	Kwamuth	12/08	12 mois	5	CD19 (passif)			
S129 BONJL	M	29	Mboka Léfini	Cultivateur	2	M	Kwamuth	12/08	12 mois	5	CD19 (passif)			
S130 MOUGA	M	29	Nkayi	Commerçant	2	E	Brazzaville	11/08-24/08/08	en cours	4	PSG-CHU			
S131 MOKED	M	31	Maboko Mossaka	Pécheur	2	E	Brazzaville	14/08-27/08/08	en cours	4	PSG-CHU			
S132 BOULU	M	34	Mboka Léfini	Cultivatrice	2	E	Brazzaville	14/08-27/08/08	en cours	4	PSG-CHU			
S133 OKOCOR	F	25	Mboka Léfini	Cultivatrice	2	E	Brazzaville	22/08-03/09/08	en cours	3	PSG-CHU			
S134 EFFDE	M	40	Mboka Léfini	Chauffeur	2	E	Brazzaville	24/08-06/09/08	en cours	3	PSG-CHU			
S135 BALCO	F	51	Mpouya Centre	Cultivatrice	2	E	Brazzaville	01/09-14/09/08	en cours	3	PSG-CHU			
S136 TALEM	F	22	Maloukou Tréchot	Cultivatrice	2	E	Brazzaville	21/09-04/10/08	en cours	2	PSG-CHU			
S137 EDZAD	M	47	Mounzoloumba	Cultivateur	2	E	Brazzaville	25/09-10/10/08	en cours	2	PSG-CHU			
S138 KIBCH	M	18	Brick Sérieux	Elève	2	E	Brazzaville	28/09-12/10/08	en cours	2	PSG-CHU			
S139 MAYCA	M	31	Maloukou Malaise	Cultivateur	2	E	Brazzaville	17/10-30/10/08	en cours	2	PSG-CHU			
S140 ITOGE	F	35	Ngabé Ndzila	Enfant	2	M	Kwamuth	07-08/09	en cours	0	CD19			
S141 KOYGL	M	5	Ngabé Ndzio2	Elève 3e	1	P	Mpouya	05-14/07/09	en cours	0	CD19			
S142 MALOR	F	19	Mouala	Cultivateur	SI	P	Mpouya	05-14/07/09	en cours	0	CD19			
S143 NGACY	M	33	Mouala	Elève CE1	refus					0	CD19			
S144 ENGME	M	9	Brick 2	Pasteur	1	P	Mpouya	05-14/07/09	en cours	0	CD19			
S145 BOUJO	M	55	Brick 2	Elève CE1	1	P	Mpouya	05-14/07/09	en cours	0	CD19			
S146 BOTAL	M	13	Brick 2 (RDC)	Cultivatrice	1	P	Mpouya	05-14/07/09	en cours	0	CD19			
S147 BOZCH	F	15	Brick 2 (RDC)	Cultivatrice	1	P	Mpouya	05-14/07/09	en cours	0	CD19			
S148 MOUSO	F	19	Brick 2 (RDC)	Cultivatrice	2	M	Kwamuth	07-08/09[$]	en cours	0	CD19			
S149 BOZLE	F	18	Brick 2	néant	1	P	Mpouya	05-14/07/09	en cours	0	CD19			
S150 BOKPR	F	21	Brick 2	Pêcheur	1	P	Mpouya	05-14/07/09	en cours	0	CD19			
S151 SAMBE	M	34	Mboka Sérieux	Cultivateur	1	P	Mpouya	05-14/07/09	en cours	0	CD19			
S152 BINBO	M	35	Mboka Sérieux	Cultivateur	refus					0	CD19			
S153 EBOGH	M	26	Mboka Sérieux	Cultivateur	1	P	Mpouya	05-14/07/09	en cours	0	CD19			
S154 EBORO	M	26	Mboka Sérieux	Elève 3e	1	P	Mpouya	05-14/07/09	en cours	0	CD19			

S155 EBOYA	M	22	Brick 3	Cultivatrice	1	P	Mpouya	05-14/07/09	en cours	0	CD19			
S156 NGOPI	F	40	Mboka Léfini	Enfant	1	P	Mpouya	05-14/07/09	en cours	0	CD19			
S157 LEBAT	M	4	Mboka Léfini	Elève CE2	SI	P	Brazzaville	08-09/09$	en cours	0	CD19			
S158 MONVI	M	13	Mibé	Cultivateur	2	M	Kwamuth	07-08/09$	en cours	0	CD19			
S159 NDZSI	M	45	Mibé	Cultivatrice	2	M	Kwamuth	07-08/09$	en cours	0	CD19			
S160 AKOPH	F	38	Mpouya Moké	Eleveur	1	P	Mpouya	05-14/07/09	en cours	0	CD19			
S161 OBAYV	M	38	Atandé	Enfant	SI	P	Mpouya	05-14/07/09	en cours	0	CD19			
S162 IBOFR	F	4	Lilanga	Elève CE1	2	M	Tsombéri	07-08/09$	en cours	0	CD19			
S163 MANPR	F	9	Kaba Ngomba	Elève CE1	1	P	Mpouya	05-14/07/09	en cours	0	CD19			
S164 OBAOC	M	9	Ngabé Ndzila	Cultivatrice	SI	P	Mpouya	05-14/07/09	en cours	0	CD19			
S165 MALPR	F	35	Edouani	Cultivatrice	2	E	Brazzaville	19/02-04/03/09	en cours	1	PSG-CHU			
S166 YOMRO	M	23	Loudima	Cultivateur	2	E	Brazzaville	04/03-20/03/09	en cours	1	PSG-CHU			
S167 BINBO	M	35	Mboka sérieux	Cultivateur	2	E	Brazzaville	07-08/09$	en cours	1	PSG-CHU			

**Traitement incomplet ; ** rechute ; $ ne s'est pas présenté en novembre-décembre 2007 ; (passif) : dépistage passif (à l'initiative du patient) ; le patient S79 NSIRO est décédé en fin de traitement ; 2 clin : stade 2 sur le plan clinique ; date de traitement estimée.*

VIII – REFERENCES

Pour les rapports édités depuis le début de l'investigation au Congo, se reporter à la liste présentée dans le Chapitre I « Objet de la mission », pages 7 et 8.

1. Abolarin MO, Stamford SA, Ormerod WE. Interaction between *Trypanosoma brucei* and the ependymal cell of the choroid plexus. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1986;80:618-625.
2. Adan A, Almirall H. The influence of age, work schedule and personality on morningness dimension. *Int. J. Psychophysiol.* 1992;12:95-99.
3. Akerstedt T. Sleepiness as a consequence of shift work. *Sleep* 1989;11:17-34.
4. Amrouni D, Gautier Sauvigné S, Meiller A, Vincendeau P, Bouteille B, Buguet A, Cespuglio R. Cerebral and peripheral changes occurring in nitric oxide (NO) synthesis in a rat model of sleeping sickness: identification of brain iNOS expressing cells. *PLoS One*, in press.
5. Anonyme. Trypanosomiase humaine africaine (maladie du sommeil) : mise à jour épidémiologique. *Weekly Epidemiol. Rec*. 2006;8:71-80.
6. Anonymous. Sleeping sickness in Prince's Island and the Province of Angola. *Lancet* 1902;ii:885-888.
7. Balasegaram M, Young H, Chappuis F, Priotto G, Raguenaud ME, Checchi F. Effectiveness of melarsoprol and eflornithine as first-line regimens for gambiense sleeping sickness in nine Médecins Sans Frontières programmes. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2009;103:280-290.
8. Barrett MP. The fall and rise of sleeping sickness. *Lancet* 1999;353:1113-1114.
9. Barrett MP. The rise and fall of sleeping sickness. *Lancet* 2006;367:1377-1378.
10. Barrett MP, Burchmore RJS, Stich A, Lazzari JO, Frassh AC, Cazzulo JJ, Krishna S. The trypanosomiases. *Lancet* 2003;362:1469-1480.
11. Becq G, Charbonnier S, Chapotot F, Buguet A, Bourdon L, Baconnier P. Comparison between five classifiers for automatic scoring of human sleep recordings. In: Halgamuge S and Wang L (Eds). *Softcomputing in knowledge discovery, methods and applications*. Paris: Springer Verlag, 2005:113-127.
12. Bentivoglio M., Grassi-Zucconi G., Olsson T., Kristensson K. *Trypanosoma brucei* and the nervous system. *Trends Neurosci.* 1994a;17:325-329.
13. Bentivoglio M, Grassi-Zucconi G, Peng ZC, Bassetti A, Edlund C, Kristensson K. Trypanosomes cause dysregulation of c-fos expression in the rat suprachiasmatic nucleus. *Neuroreport* 1994b;5:712-714.
14. Bert J, Collomb H, Fressy J, Gastaud H. Etude électroencéphalographique du sommeil nocturne au cours de la trypanosomiase humaine africaine. In: Fischgold H (Ed.). *Le sommeil de nuit normal et pathologique, études électroencéphalographiques*. Paris: Masson, 1965:334-352.
15. Billiard M. *Sleep: physiology, investigations and medicine*. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2003: 764 p.
16. Billiard M, Dauvilliers Y. *Les troubles du sommeil*. Paris: Masson. 2005: 395 p.
17. Bisser S. *Le diagnostic de l'atteinte nerveuse dans la maladie du sommeil. Réévaluation des critères de terrain et apport des marqueurs neuro-immunologiques*. Thèse de doctorat d'université. Limoges : dactyl. Université de Limoges. 2001: 203 p.
18. Bitonti AJ, McCann PP, Sjoerdsma A. Necessity of antibody response in the treatment of African trypanosomiasis with a-difluoromethylornithine. *Biochem. Pharmacol.* 1986;35:331-334.
19. Blum J, Schmid C, Burri C. Clinical aspects of 2541 patients with second stage human African trypanosomiasis. *Acta Trop.* 2006;97:55-84.

20. Boa FY, Traore MA, Doua F, Kouassi-Traore MT, Giordano C. Les différents aspects cliniques actuels de la THA à *T.b.g*. Analyse de 300 dossiers du foyer de Daloa, Côte d'Ivoire. *Bull. Soc. Path. Ex.* 1988;81:427-444.
21. Boda C, Courtioux B, Roques P, Pervieux L, Vatunga G, Josenando T, Ayenengoye CR, Bouteille B, Jauberteau MO, Bisser S. Immunophenotypic lymphocyte profiles in human African trypanosomiasis. *PLoS One* 2009;4,e6184.
22. Boullerne AI, Petry KG, Meynard M. Indirect evidence for nitric oxide involvement in multiple sclerosis by characterisation of circulating antibodies directed against conjugated S-nitroso cysteine. *J. Neuroimmunol.* 1995;60:117-124.
23. Bouteille B. Agents de la trypanosomose humaine africaine. In : Bourée P et Chabasse D, coordinateurs. *Parasitologie*. Paris: Elsevier, 2002:2-9.
24. Bouteille B, Dumas M. La trypanosomiase humaine africaine : les défis à relever pour une maladie réémergente. *Méd. Trop*. 1999;29:20-24.
25. Bouteille B, Oukem O, Bisser S, Dumas M. Treatment perspectives for human African trypanosomiasis. *Fund. Clin. Pharmacol*. 2003;17:171-181.
26. Braakman HM, van de Molengraft FJ, Hubert WW, Boerman DH. Lethal African trypanosomiasis in a traveler: MRI and neuropathology. *Neurology* 2006;66:1094-1096.
27. Brandenberger G, Buguet A, Spiegel K, Stanghellini A, Muanga G, Bogui P, Dumas M. Disruption of endocrine rhythms in sleeping sickness with preserved relationship between hormonal pulsatility and the REM-NREM sleep cycles. *J. Biol. Rhythms* 1996;11:258-267.
28. Broden A, Rhodain J. Le liquide cérébro-spinal dans la trypanosomiase humaine. *Bull. Soc. Path. Ex*. 1908;1:496-499.
29. Brun R, Balmer O. New developments in human African trypanosomiasis. *Curr. Opin. Infect. Dis*. 2006;19:415-420.
30. Buguet A. Modifications du sommeil et de l'éveil dans la trypanosomiase humaine africaine et comparaison avec les encéphalites spongiformes à virus non conventionnels. *Méd. Trop.* 1991;51:471-479.
31. Buguet A. Circadian disorders in sleeping sickness. *Neurol. Infect. Epidemiol.* 1997;2:288-295.
32. Buguet A. Is sleeping sickness a circadian disorder? The serotonergic hypothesis. *Chronobiol. Int.* 1999;16:477-489.
33. Buguet AGC, Livingstone SD, Reed LD, Limmer RE. EEG patterns and body temperatures in man during sleep in Arctic winter nights. *Int. J. Biometeor*. 1976;20:61-69.
34. Buguet AGC, Roussel BHE, Watson WJ, Radomski MW. Cold-induced diminution of paradoxical sleep in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1979;46:29-32.
35. Buguet A, Gati R, Sèvre JP, Develoux M, Bogui P, Lonsdorfer J. 24-hour polysomnographic evaluation in a patient with sleeping sickness. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1989;72:471-478.
36. Buguet A, Bert J, Tapie P, Tabaraud F, Doua F, Lonsdorfer J, Bogui P, Dumas M. Sleep-wake cycle in human African trypanosomiasis. *J. Clin. Neurophysiol*. 1993;10:190-196.
37. Buguet A, Py P, Romanet JP. Sleep after hourly forced awakenings in young and older adults. In: *Facts and Research in Gerontology, Supplement*. Vellas P, Albarede JL and Garry PJ (Eds). Serdi: Paris, New York, Tokyo, 1995: 137-147.
38. Buguet A, Burlet S, Auzelle F, Montmayeur A, Jouvet M, Cespuglio R. Dualité d'action du monoxyde d'azote dans la trypanosomose africaine expérimentale. *C.R. Acad Sci. Paris* 1996;319:201-207.
39. Buguet A, Tapie P, Bert J. Reversal of the sleep-wake cycle disorder of sleeping sickness after trypanosomicide treatment. *J. Sleep Res.* 1999a;8:225-235.

40. Buguet A, Vincendeau P, Bouteille B, Burlet S, Cespuglio R. Nitric oxide in murine malaria: divergent roles in blood and brain suggested by voltammetric measures. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1999b;93:663-664.
41. Buguet A, Bourdon L, Bouteille B, Cespuglio R, Vincendeau P, Radomski MW, Dumas M. The duality of sleeping sickness: focusing on sleep. *Sleep Med. Rev.* 2001;5:139-153.
42. Buguet A, Banzet S, Bouteille B, Vincendeau P, Tapie P, Doua F, Bogui P, Cespuglio R. NO a cornerstone in sleeping sickness: voltammetric assessment in mouse and man. In: *Adaptation Biology and Medicine, Vol. 3: New Frontiers*. Moravec J, Takeda N, Singal PK (eds.). New Dehli, India: Narosa Publishing House, 2002: 222-230.
43. Buguet A, Bisser S, Josenando T, Chapotot F, Cespuglio R. Sleep structure: a new diagnostic tool for stage determination in sleeping sickness. *Acta Trop.* 2005;93:107-117.
44. Burlet S, Cespuglio R. Voltammetric detection of nitric oxide (NO) in the rat brain: its variations throughout the sleep-wake cycle. *Neurosci. Lett.* 1997;226:131-135.
45. Büscher P, Lejon V. Diagnosis of human African trypanosomiasis. In: Maudlin I, Holmes PE, Miles MA. *The trypanosomiases*. Wallingford, UK, and Cambridge, Mass., USA: CABI Publishing, 2003: 203-218.
46. Butler AR, Flitney FW, Williams DLH. NO, nitrosonium ions, nitroxide ions, nitrosothiols and ironnitrosyls in biology: a chemist's perspective. *Trends Pharmacol. Sci*. 1995;16:18-22.
47. Canini F, Bourdon L, Cespuglio R, Buguet A. Voltammetric assessment of brain nitric oxide during heat stroke in rats. *Neurosci. Lett.* 1997;231:67-70.
48. Carter RH, Barrington RA. Signaling by the CD19/CD21 complex on B cells. *Curr. Dir. Autoimmunity* 2004;7:4-32.
49. Cassone VM. Effects of melatonin on vertebrate circadian systems. *Trends Neurosci.* 1990;13:457-464.
50. Castellani A. On the discovery of a species of trypanosome in the cerebrospinal fluid of cases of sleeping sickness. *Lancet* 1903a;i:1735-1736.
51. Castellani A. Some observations on the morphology of the *Trypanosoma* found in sleeping sickness. *Br. Med. J*. 1903b;i:1431-1432.
52. Castellani A. Presence of Trypanosoma in sleeping sickness. In: *Reports of the sleeping sickness commission. N° 1*. London: Harrison and Sons, August 1903c: 3-10. Reprinted by Elibron Classics series, Adamant Media Corporation, 2005.
53. Cattand P. Diagnostic procedures. In: Gilles HM (ed.). *Protozoal diseases*. London: Arnold, 1999:272-277 (P. de Raadt, communication personnelle à A. Buguet : Chapitre rédigé par Cattand P).
54. Cepok S, Rosche B, Grummel V, Vogel F, Zhou D, Sayn J, Sommer N, Hartung HP, Hemmer B. Short-lived plasma blasts are the main B cell effector subset during the course of multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:1667-1676.
55. Cespuglio R, Burlet S, Faradji-Prevautel H. 5-Hydroxyindoles compounds and nitric oxide voltammetric detection in the rat brain: changes occurring throughout the sleep-wake cycle. *J. Neural Transm.* 1998;105:205-215.
56. Chabroui F, Derrington EA, Mallie-Didier F, Confavreux C, Quincy C, Caudie C. *J. Immunol. Methods* 1993 ;165 :225-230.
57. Chappuis F, Loutan L, Simarro P, Lejon V, Büscher P. Options for field diagnosis of human African trypanosomiasis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005;18:133-146.
58. Chevrier C, Canini F, Darsaud A, Cespuglio R, Buguet A, Bourdon L. Clinical assessment of the entry into neurological state in rat experimental African trypanosomiasis. *Acta Trop.* 2005;95:33-39.
59. Clarençon D, Lestaevel P, Laval JD, Multon E, Gourmelon P, Buguet A, Cespuglio R. Voltammetric measurement of blood nitric oxide in irradiated rats. *Int. J. Radiation Biol.* 1999;75: 201-208.

60. Claustrat B, Buguet A, Geoffriau M, Bogui P, Mouanga G, Stanghellini A, Dumas M. Plasma melatonin rhythm is maintained in human African trypanosomiasis. *Neuroendocrinology* 1998;68:64-70.
61. Clément P, Sarda N, Cespuglio R, Gharib A, Potential role of inducible nitric oxide synthase in the sleep-wake states occurrence in old rats. *Neuroscience* 2005;135:347-355.
62. Colas D, Bezin L, Gharib A, Morales A, Cespuglio R, Sarda N. REM sleep control during aging in SAM mice : a role for inducible nitric oxide synthase. *Neurobiol. Aging* 2005;26:1375-1384.
63. Collomb H. *Pathologie exotique. Neurologie. IV. Lèpre ; trypanosomiase*. Cours de l'E.A.C.I.R.S.S.T.C. (Ecole du service de santé des troupes coloniales). Marseille: Le Pharo, 1958: 1-64.
64. Collomb A, Demarchi J, Miletto G. Trypanosomiase humaine africaine. In: *Traité de médecine*. Paris: Masson. 1958: 268-350.
65. Cooley JW, Tuckey JW. An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Math. Comp.* 1965;19:297-301.
66. Courtioux B, Bisser S, M'Belesso P, Ngoungou E, Girard M, Nangouma A, Josenando T, Jauberteau-Marchan MO, Bouteille B. Dot enzyme-linked immunosorbent assay for more reliable staging of patients with human African trypanosomiasis. *J. Clin. Microbiol.* 2005;43:4789-4795.
67. Daftarian PM, Kumar A, Kryworuchko M, Diaz-Mitoma F. IL-10 production is enhanced in human T cells by IL-12 and IL-6 in monocytes by tumor necrosis factor-α. *J. Immunol.* 1996;157:12-20.
68. Darré H. Les symptômes cutanés de la trypanosomiase humaine. Etude clinique et anatomique des exanthèmes trypanosomiasiques. *Ann. Dermatol. Syphiligr.* 1908;9:673-691.
69. Darsaud A, Bourdon L, Chevrier C, Keita M, Bouteille B, Queyroy A, Canini F, Cespuglio R, Dumas M, Buguet A. Clinical follow-up in the rat experimental model of African trypanosomiasis. *Exp. Med. Biol.* 2003;228:1355-1362.
70. Darsaud A, Chevrier C, Bourdon L, Dumas M, Buguet A, Bouteille B. Megazol combined with suramin improves a new diagnosis index of the early meningo-encephalitic phase of experimental African trypanosomiasis. *Trop. Med. Int. Health*, 2004a;9:83-91.
71. Darsaud A, Bourdon L, Mercier S, Chapotot F, Bouteille B, Cespuglio R, Buguet A. Twenty-four hour disruption of the sleep-wake cycle and sleep-onset REM-like episodes in a rat model of African trypanosomiasis. *Sleep* 2004b;27:42-46.
72. Daulouède S, Bouteille B, Moynet D, De Baetselier P, Courtois P, Lemesre JL, Buguet A, Cespuglio R, Vincendeau P. Human macrophage tumor necrosis factor (TNF)-α production induced by *Trypanosoma brucei gambiense* and the role of TNF-α in parasite control. *J. Infect. Dis.* 2001;183:988-991.
73. Daurat A, Benoit O, Buguet A. Effects of zopiclone on the rest/activity rhythm after a westward flight across five time zones. *Psychopharmacology* 2000;149:241-245.
74. Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet* 2007;369:499-511.
75. Dauvilliers Y, Baumann CR, Carlander B, Bischof M, Blatter T, Lecendreux M, Maly F, Besset A, Touchon J, Billiard M, Tafti M, Bassetti CL. CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003;74:1667-1673.
76. Davidson AJ, Yamazaki S, Arble DM, Menaker M, Block GD. Resetting of central and peripheral circadian oscillators in aged rats. *Neurobiol. Aging* 2008;29:471-477.
77. de Gee AL, McCann PP, Mansfield JM. Role of antibody in the elimination of trypanosomes after DL-alpha-difluoromethylornithine chemotherapy. *J. Parasitol.* 1983;69:818-822.

78. Descamps A, Rousset C, Cespuglio R. Expression of the inducible nitric oxide synthase in pontine neurons positively regulates REM sleep in the aged rat. *Neurobiol. Aging*, submitted in September 2009.
79. Dobson R. Sleeping sickness re-emerges in Africa after years of civil war. *Br. Med. J.* 2001;322:1382.
80. Donnelly D, Rust B. The fast Fourier transform for experimentalists, Part II: convolutions. *Comp. Sci. Eng.* 2005;7:92-95.
81. Doua F, Miézan TW, Sanon Singaro JR, Boa FY, Baltz T. The efficacy of pentamidine in the treatment of early-stage *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 1996;55:586-588.
82. Drummond SPA, Gillin JC, Smith TL, DeModena A. The sleep of abstinent pure primary alcoholic patients: natural course and relationship to relapse. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1998;22:1796-1802.
83. Duleu S, Vincendeau P, Courtois P, Semballa S, Lagroye I, Daulouède S, Boucher JL, Wilson KT, Veyret B, Gobert A. Mouse strain susceptibility to trypanosome infection ; an arginase-dependent effect. *J. Immunol.* 2004;172:6298-6303.
84. Dumas M, Bouteille B, Buguet A. *Progress in human African trypanosomiasis, sleeping sickness*. Paris: Springer Verlag, 1999: 344 p.
85. Engvall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay, Elisa. 3. Quantitation of specific antibodies by enzyme-labeled anti-immunoglobulin in antigen-coated tubes. *J. Immunol*. 1972;109:129-135.
86. Fèvre EM, Coleman PG, Welburn SC, Maudlin I. Reanalyzing the 1900-1920 sleeping sickness epidemic in Uganda. *Emerg. Infect. Dis*. 2004;10:567-573.
87. Fèvre EM, Wissmann BV, Welburn SC, Lutumba P. The burden of human African trypanosomiasis. *PLoS Neglect. Trop. Dis.* 2008;2: e333.
88. Forde RM. Some clinical notes on a European patient in whose blood a trypanosoma was observed. *J. Trop. Med.* 1902;5:261-263.
89. Fronczek R, Overeem S, Lee SY, Hegeman IM, van Pelt J, van Duinen SG, Lammers GJ, Swaab DF. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. *Brain* 2007;130:1577-1585.
90. Gautier-Sauvigné S, Colas D, Parmantier P, Clément P, Gharib A, Sarda N, Cespuglio R. Nitric oxide and sleep. *Sleep Med. Rev.* 2005;9:101-113.
91. Geffard M, Touret M, Kitahama K. First characterization of 5-hydroxytryptophan in rat brain by using specific antibodies. *Brain Res.* 1987;426:191-196.
92. Gerashchenko D, Murillo-Rodriguez E, Lin L, Xu M, Hallett L, Nishino S, Mignot E, Shiromani PJ. Relationship between CSF hypocretin levels and hypocretin neuronal loss. *Exp. Neurol.* 2003;184:1010-1016.
93. Giordano C, Clerc M, Dutriaux C, Doucet J, Nozais JP, Bureau JP, Piquemal M. Le diagnostic neurologique aux différents stades de la trypanosomiase humaine africaine. *Ann. Soc. Belge Med. Trop.* 1977;57:213-225.
94. Giordano C, Dumas M, Kouassi B, Boa F, Piquemal M. Les aspects électroencéphalographiques de la maladie du sommeil (trypanosomiase humaine africaine). Read before the XIth International Congress of Tropical Medicine and Malaria, Calgary, 16-22 September 1984.
95. Girard M, Bisser S, Courtioux B, Vermot-Desroches C, Bouteille B, Wijdenes J, Preud'homme JL, Jauberteau MO. In vitro induction of microglial and endothelial cell apoptosis by cerebrospinal fluids from patients with human African trypanosomiasis. *Int. J. Parasitol*. 2003;33:713-720.
96. Gobert AP, Daulouède S, Lepoivre M, Boucher JL, Bouteille B, Buguet A, Cespuglio R, Veyret B, Vincendeau P. L-arginine availability modulates local NO production and parasite killing in experimental trypanosomiasis. *Infect. Immun.* 2000;68:4653-4657.

97. Grassi-Zucconi G, Harris J, Mohammed AH, Ambrosini MV, Kristensson K, Bentivoglio M. Changes in circadian timekeeping and sleep structure in experimental trypanosomiasis in the rat. *Brain Res. Bull.* 1995;37:123-130.
98. Grassi-Zucconi G, Semprevivo M, Mocaer E, Kristensson K, Bentivoglio M. Melatonin and its new agonist S-20098 restore synchronized sleep fragmented by experimental trypanosome infection in the rat. *Brain Res. Bull.* 1996;39:63-68.
99. Greenwood BM. Possible role of a B cell mitogen in hypergammaglobulinaemia in malaria and trypanosomiasis. *Lancet* 1974;303:435-436.
100. Greenwood BM, Whittle HC, Oduloju KO, Dourmashkin RR. Lymphocytic infiltration of the brain in sleeping sickness. *Br. Med. J.* 1976;2:1291-1292.
101. Hageman RH, Reed AJ. Nitrate reductase from higher plants. *Methods Enzymol*. 1980; 69: 270-280.
102. Hara J, Beuckmann CT, Nambu T, Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, Sugiyama F, Yagami K, Goto K, Yanagisawa M, Sakurai T. Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia and obesity. *Neuron* 2001;30:345-354.
103. Hayaishi O. Urade Y. Prostaglandin D2 in sleep-wake regulation: recent progress and perspectives. *Neuroscientist* 2002;8:12-15.
104. Higuchi S, Usui A, Murasaki M, Matsushita S, Nishioka N, Yoshino A, Matsui T, Muraoka H, Ishizuka Y, Kanba S, Sakurai T () Plasma orexin-A is lower in patients with narcolepsy. *Neurosci. Lett*. 2002;318:61-64.
105. Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 1973;10:431-436.
106. Hodges ADP. Sleeping sickness: a résumé. *Lancet* 1904;ii:290-292.
107. Horne JA, Östberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int. J. Chronobiol.* 1976;4:97-110.
108. Jannin JG. Sleeping sickness, a growing problem? *Br. Med. J.* 2005;331:1242.
109. Jannin J, Moulia-Pelat JP, Chanfreau B, Penchenier L, Louis JP, Nzaba P, Elfassi de La Baume F, Eozenou P, Cattand P. Trypanosomiase humaine Africaine : étude d'un score de présomption de diagnostic au Congo. *Bull. OMS* 1993;71:215-222.
110. Jannin J, Simarro PP, Louis FJ. Le concept de maladie négligée. *Méd. Trop*. 2003;63:219-221.
111. Jasper HH. Report of the Committee on methods of clinical examination in electroencephalography. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1958;10:370-371.
112. Joyeux C, Sicé A. *Précis de médecine coloniale*. Seconde édition. Collection de Précis médicaux. Paris : Masson et Cie, 1937: 1250 p.
113. Kaba D, Dje NN, Courtin F, Oke E, Koffi M, Garcia A, Jamonneau V, Solano P. L'impact de la guerre sur l'évolution de la THA dans le centre-ouest de la Côte d'Ivoire. *Trop. Med. Int. Health* 2006;11:136-143.
114. Kaiser K, Texier A, Ferrandiz J, Buguet A, Muller A, Latour C, Peyron F, Cespuglio R, Picot S. Erythropoietin protects mice from death during cerebral malaria. *J. Infect. Dis.* 2006;193: 987-995.
115. Kazyumba G, Berney M, Brighouse G, Cruchaud A, Lambert PH. Expression of the B cell repertoire and autoantibodies in human African trypanosomiasis. *Clin. Exp. Immunol.* 1986;65:10-18.
116. Keita M, Dumas M, Vallat JM, Vincendeau P, Cespuglio R, Buguet A, Bouteille B. Inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine in the central nervous system of mice chronically infected by *Trypanosoma brucei brucei. Exp. Parasitol*. 2000;95:19-27.
117. Kennedy PG. Diagnostic and neuropathogenesis issues in human African trypanosomiasis. *Int. J. Parasitol.* 2006;36:505-512.
118. Kennedy PGE Diagnosing central nervous system trypanosomiasis: two stage or not to stage. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2008;102:306-307.

119. Kérandel J. Un cas de trypanosomiase chez un médecin (auto-observation). *Bull. Soc. Path. Ex.* 1910;3:642-662.
120. Khan NU, Pulford KA, Farquharson MA, Howatson A, Stewart C, Jackson R, McNicol AM, Foulis AK. The distribution of immunoreactive interferon-alpha in normal human tissues. Immunology. 1989;66:201-206.
121. Kok SW, Meinders AE, Overeem S, Lammers GJ, Roelfsema F, Frolich M, Pijl H. Reduction of plasma leptin levels and loss of its circadian rhythmicity in hypocretin (orexin) deficient narcoleptic humans. *J. Clin. Endocrinol*. 2002;87:805-809.
122. Krahn LE, Black JL, Silber MH. Narcolepsy: new understanding of irresistible sleep. *Mayo Clin. Proc.* 2001;76:185-194.
123. Kristensson K, Claustrat B, Mhlanga JDM, Meller M. African trypanosomiasis in the rat alters melatonin secretion and melatonin receptor binding in the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res. Bull.* 1998;47:265-269.
124. Krueger JM, Dinarello CA, Shoham S, Davenne D, Walter J, Kubillus S. Interferon alpha-2 enhances slow-wave sleep in rabbits. *Int. J. Immunopharmacol*. 1987;9:23-30.
125. Kuenz B, Lutterotti A, Ehling R, Gneiss C, Haemmerle M, Rainer C, Deisenhammer F, Schocke M, Berger T, Reindl M. Cerebrospinal fluid B cells correlate with early brain inflammation in multiple sclerosis. *PLoS One* 2008;3:e2559.
126. Kupfer DJ, Foster FG. Interval between onset of sleep and rapid-eye-movement sleep as an indicator of depression. *Lancet* 1972;2:684-686.
127. Laquieze, Berny. Note sur onze observations de trypanosomés atteints de frigidité génitale. *Ann. Méd. Pharm. Coloniales* 1933a;31:96-100.
128. Laquieze, Berny. Note sur l'arrêt des menstruations chez les trypanosomées. *Ann. Méd. Pharm. Coloniales* 1933b;31:100-101.
129. Laveran A, Thiroux A. Sur le rôle de la rate dans les trypanosomiases. *Ann. Inst. Pasteur* 1907;21:593-612.
130. Lejon V, Büscher P. Cerebrospinal fluid in human African trypanosomiasis: a key to diagnosis, therapeutic decision and post-treatment follow-up. *Trop. Med. Int. Health* 2005;10:395-403.
131. Lejon V, Reiber H, Legros D, Djé N, Magnus E, Wouters I, Sindic CJ, Büscher P. Intrathecal immune response pattern for improved diagnosis of central nervous system involvement in trypanosomiasis. *J. Infect. Dis.* 2003;187:1475-1483.
132. Lejon V, Roger I, Mumba Ngoyi D, Menten J, Robays J, N'siesi FX, Bisser S, Boelaert M, Büscher P. Novel markers for treatment outcome in late-stage *Trypanosoma brucei gambiense* trypanosomiasis. *Clin. Infect. Dis.* 2008;47:15-22.
133. Lhermitte J. *La maladie du sommeil et les narcolepsies*. Bruxelles: Etablissements d'imprimerie L. Severeyns, 1910: 72 p.
134. Li H, Meininger CJ, Hawker JR, Haynes TE, Kepka-Lenhart D, Mistry SK, Morris SM, Wu G. Regulatory role of arginase I and II in nitric oxide, polyamine, and proline syntheses in endothelial cells. *Am. J. Physiol.* 2001;280:E75–E82.
135. Lin JS, Sakai K, Jouvet M. Hypothalamo-preoptic histaminergic projections in sleep-wake control in the cat. *Eur. J. Neurosci.* 1994;6:618-625.
136. Louis F, Bouteille B, Pere P, Buguet A. La résurgence de la maladie du sommeil. In : *Le risque biologique*. Haut comité français pour la défense civile, M. Curé (ed.). Paris: Abrégés Masson, 2004: 85-102.
137. Lumsden WR, Kimber CD, Evans DA, Doig SJ. *Trypanosoma brucei*: miniature anion-exchange centrifugation technique for detection of low parasitaemias: adaptation for field use. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1979;73:312-317.
138. Lutumba P, Makieya E, Shaw A, Maheus F, Boelaert M. Impact of human African trypanosomiasis on a rural community in the Democratic Republic of Congo. 56th Congress of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Philadelphia, 4-8 November 2007.

139. Mabey D, Peeling R, Ustianowski A, Perkins MD. Diagnostics for the developing world. *Nature Rev. Microbiol*. 2004;2:231-240.
140. Mackenzie S. Negro lethargy. *Lancet* 1890;ii:1100-1101.
141. Magnus E, Vervoort T, Van Meirvenne N. A card agglutination test with stained trypanosomes (C.A.T.T.) for the serological diagnosis of *T. b. gambiense* trypanosomes. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.* 1978;58:169-176.
142. Martin G, Leboeuf, Roubaud. *Rapport de la mission d'études de la maladie du sommeil au Congo français 1906-1908*. Paris: Masson et Cie Editeurs, 1909b: Pp. 721.
143. Masocha W, Robertson B, Rottenberg ME, Mhlanga J, Sorokin L, Kristensson K. Cerebral vessel laminins and IFN-g define *Trypanosoma brucei brucei* penetration of the blood-brain barrier. *J. Clin. Invest.* 2004;114:689-694.
144. Mattern P. Etat actuel et résultats des techniques immunologiques utilisées à l'Institut Pasteur de Dakar pour le diagnostic et l'étude de la trypanosomiase humaine africaine. *Bull. WHO* 1968;38:1-8.
145. Molyneux DH. Control of parasitic diseases: context and overview. *Adv. Parasitol.* 2006;61:1-45.
146. Mignot E, Lin L, Finn L, Lopes C, Pliuff K, Sundstrom ML, Young T. Correlates of sleep-onset REM periods during the Multiple Sleep Latency Test in community adults. *Brain* 2006;129:1609-1623.
147. Miyasita A, Kukuda K, Inugami M. Effects of sleep interruption on REM-NREM cycle in nocturnal human sleep. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1989;73:107-116.
148. Monge-Strauss MF, Millet AL, Bicakova-Rocher A, Mellerio F, De Recondo A, Florencio S. Désorganisation du rythme circadien veille/sommeil dans la trypanosomiase africaine humaine. Recueil de 2 enregistrements continus pendant 48 h à 2 mois d'intervalle chez un sujet traité par alpha-difluorométhylornithine (DFMO). XIe Congrès de la Société française de recherche sur le sommeil, Caen, 1996.
149. Montmayeur A, Buguet A. Time-related changes in the sleep-wake cycle of rats infested with *Trypanosoma brucei brucei*. *Neurosci. Lett.* 1994;168:172-174.
150. Morehouse RL, Flanigan M, Macdonald DD, Braha D, Shapiro C. Depression and short REM latency in subjects with chronic fatigue syndrome. *Psychosom. Med.* 1998;60:347-351.
151. Morris-Downes MM, Smith PA, Rundle JL, Piddlesden SJ, Baker D, Pham-Dinh D, Heijmans N, Amor S. Pathological and regulatory effects of anti-myelin antibodies in experimental allergic encephalomyelitis in mice. *J. Neuroimmunology* 2002;125:114-124.
152. Munder M, Eichmann K, Modolell M. Alternative metabolic states in murine macrophages reflected by the nitric oxide synthase/arginase balance: competitive regulation by CD4 T cells correlates with Th1/Th2 phenotype. *J. Immunol.* 1998; 160:5347-5354.
153. Murray CJL. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. *Bull. WHO* 1994;72:429-445.
154. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000;355:39-40.
155. Noireau F, Gouteux JP, Duteurtre JP. Valeur diagnostique du test d'évaluation sur carte (Testryp CATT) dans le dépistage de masse de la trypanosomiase humaine au Congo. *Bull. Soc. Path. Ex.* 1987;80:797-803.
156. Odiit, M. *Epidemiology of* Trypanosoma brucei rhodesiense *sleeping sickness in Eastern Uganda*. Ph.D. doctoral dissertation. Edinburgh: University of Edinburgh, UK, 2003.
157. Okomo-Assoumou MC. Mécanismes autoimmuns et perturbations du réseau des cytokines dans la physiopathologie de la trypanosomose humaine africaine. Thèse de doctorat (sciences biologiques et médicales), Université de Bordeaux II, 14 décembre 1995, 222 p.
158. Okomo-Assoumou MC, Geffard M, Daulouède S, Chaugier C, Lemesre JL, Vincendeau

P. Circulating antibodies directed against tryptophan-like epitopes in sera of patients with human African trypanosomiasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1995a;52:461-467.

159. Okomo-Assoumou MC, Daulouède S, Lemesre JL, N'Zila-Mouanda A, Vincendeau P. Correlation of high serum levels of tumor necrosis factor-alpha with disease severity in human African trypanosomiasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1995b;53:539-543.
160. Ormerod WE, Hussein MSA. The ventricular ependyma of mice infected with Trypanosoma brucei. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1986;80:626-633.
161. Oswald IP, Wynn TA, Sher A, James SL. NO as an effector molecule of parasite killing: modulation of its synthesis by cytokines. *Comp. Biochem. Physiol.* 1994;108C:11-18.
162. Peng ZC, Kristensson K, Bentivoglio M. Dysregulation of photic induction of Fos-related protein in the biological clock during experimental trypanosomiasis. *Neurosci. Lett.* 1994;182:104-106.
163. Pentreath VW. Endotoxins and their significance for murine trypanosomiasis. *Parasitology Today* 1994;10:226-229.
164. Pentreath VW, Rees K, Owolabi OA, Philip KA, Doua F. The somnogenic T lymphocyte suppressor prostaglandin D2 is selectively elevated in cerebrospinal fluid of advanced sleeping sickness patients. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1990;84:795-799.
165. Pépin J, Milord F. The treatment of human African trypanosomiasis. *Adv. Parasitol.* 1994;33:1-47.
166. Pépin J, Méda AA. The epidemiology and control of human African trypanosomiasis. *Adv. Parasitol.* 2001;49:72-132.
167. Pépin J, Ethier L, Kazadi C, Milord F, Ryder R. The impact of human immunodeficiency virus infection on the epidemiology and treatment of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness in Nioki, Zaire. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1992;47:133-140.
168. Pépin J, Khonde N, Maiso F, Doua F, Jaffar S, Ngampo S, Mpia B, Mbulamberi D, Kuzoe F. Short-course eflornithine in Gambian trypanosomiasis: a multicentre randomized controlled trial. *Bull. WHO* 2000;78:1284-1295.
169. Radomski MW, Buguet A, Montmayeur A, Bogui P, Bourdon L, Doua F, Lonsdorfer A, Tapie P, Dumas M. 24-hour plasma cortisol and prolactin in human African trypanosomiasis patients and healthy African controls. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1995;52:281-286.
170. Radomski MW, Buguet A, Doua F, Bogui P, Tapie P. Relationship of plasma growth hormone to slow-wave sleep in African sleeping sickness. *Neuroendocrinology* 1996;63:393-396.
171. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. NIH publications n°204, Public Health Service, U.S. Govt. P.O, Washington, D.C. 1968: 54 p.
172. Rechtschaffen A, Wolpert EA, Dement WC. Nocturnal sleep of narcoleptics. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1963;13:599-609.
173. Reinhardt E. Travailler ensemble: la mouche tsé-tsé et la pauvreté rurale. ([Internet]. Available from: Chronique ONU, ONU Editor, September 2002: www.un.org/french/pubs/chronique/2002/numero2/0202p17_la_mouche_tse_tse.html.
174. Rhind SG, Sabiston BH, Shek PN, Buguet A, Muanga G, Stanghellini A, Dumas M, Radomski MW. Effect of melarsoprol treatment on circulating IL-10 and TNF-α levels in human African trypanosomiasis. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1997;83:185-189.
175. Richardson GS, Carskadon MA, Flagg W, van den Hoed J, Dement WC, Mitler MM. Excessive daytime sleepiness in man: multiple sleep latency test in narcoleptic and control subjects. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1978;43:621-627.
176. Roky R, Valatx JL, Paut-Pagano, Jouvet M. Hypothalamic injection of prolactin or its antibody alters the rat sleep-wake cycle. *Physiol. Behav.* 1994;55:1015-1019.
177. Roky R, Obal F, Valatx JL, Bredow S, Fang J, Pagano L, Krueger JM. Prolactin and rapide eye movement sleep regulation. *Sleep,* 1995;18:536-542.

178. Roky R, Paut-Pagano L, Goffin V, Kitahama K, Valatx JL, Kelly PA, Jouvet M. Distribution of prolactin receptors in the rat forebrain. Immunohistochemical study. *Neuroendocrinology* 1996;63:422-429.
179. Sabbah P, Brosset C, Imbert P, Bonardel G, Jeandel P, Brillant JF. Human African trypanosomiasis: MRI. *Neuroradiology* 1997;39:708-710.
180. Salimuddin, Nagasaki A, Gotoh T, Isobe H, Mori M. Regulation of the genes for arginase isoforms and related enzymes in mouse macrophages by lipopolysaccharide. *Am. J. Physiol.* 1999;277:E110–E117.
181. Sanner BM, Büchner N, Kotterba S, Zidek W. Polysomnography in acute African trypanosomiasis. *J. Neurol.* 2000;415:878-879.
182. Saville B. A scheme for the colorimetric determination of microgram amounts of thiols. *Analyst* 1958; 83: 670-672.
183. Scammell TE, Elmquist JK, Saper CB. Inhibition of nitric oxide synthase produces hypothermia and depresses lipopolysaccharide fever. *Am. J. Physiol.* 1996;271:R333-R338.
184. Schwartz BA, Escande C. Sleeping sickness: sleep study of a case. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1970;29:83-87.
185. Schofield J, Maudlin I. Trypanosomiasis control. *Int. J. Parasitol.* 2001;31:615-620.
186. Semballa S, Geffard M, Daulouède S, Malvy D, Veyret B, Lemesre JL, Holzmuller P, Mnaimneh S, Vincendeau P. Antibodies directed against nitrosylated neoepitopes in sera of patients with human African trypanosomiasis. *Trop. Med. Int. Health* 2004;9:1104-1110.
187. Semballa S, Okomo-Assoumou MC, Holzmuller P, Büscher P, Magez S, Lemesre JL, Daulouède S, Courtois P, Geffard M, Vincendeau P. Identification of a tryptophan-like epitope borne by the variable surface glycoprotein (VSG) of African trypanosomes. *Exp. Parasitol.* 2007;115:173-180.
188. Shaw APM. Economics of African trypanosomiasis. In: *The trypanosomiasis*. Maudlin I, Holmes PH, Miles MA (Eds.). Wallingford, U.K.: CABI International; 2004:369-402.
189. Singh M, Drake CL, Roth T. The prevalence of multiple sleep-onset REM periods in a population-based sample. *Sleep* 2006;29:890-895.
190. Stephan C, Just-Nuebling G, Fichtlscherrer S, Kriener S, Brodt HR. Winterbottom's sign and hypertrophic cardiomyopathy. *Scand. J. Infect. Dis.* 2002;34:544-545.
191. Steverding D. A new initiative for the development of new diagnostic tests for human African trypanosomiasis. *Kinetoplastid Biol. Dis.* 2006;5:1-3.
192. Svenningsson A, Andersen O, Edsbagge M, Stemme S. Lymphocyte phenotype and subset distribution in normal cerebrospinal fluid. *J. Neuroimmunology* 1995;63:39-46.
193. Szenelyi J. Cytokines and the central nervous system. *Brain Res. Bull.* 2001;54:329-38.
194. Takahashi JS. Biological rhythms: From gene expression to behavior. In: L. Wetterberg (ed.). *Light and biological rhythms*. Oxford: Pergamon Press, 1993: 3-20.
195. Takeuchi T, Fukuda K, Murphy TI. Elicitation of sleep-onset REM periods in normal individuals using the sleep interruption technique (SIT). *Sleep Med.* 2002;3:479-488.
196. Tapie P, Buguet A, Tabaraud F, Bogui P, Doua F, Bert J. EEG and polygraphic features in 24-hour recordings in sleeping sickness and healthy Africans. *J. Clin. Neurophysiol.* 1996;13:339-344.
197. Vgontzas AN, Bixler EO, Kales A, Centurione A. Daytime sleepiness and REM sleep abnormalities in Prader-Willi syndrome: evidence of generalized hypoarousal. *Int. J. Neurosci.* 1996;87:127-139.
198. Vincendeau P, Daulouède S, Veyret B, Dardé ML, Bouteille B, Lemesre JL. Nitric oxide-mediated cytostatic activity on *Trypanosoma brucei gambiense* and *Trypanosoma brucei brucei*. *Exp. Parasitol.* 1992;75:353-360.
199. Vincendeau P, Gobert AP, Daulouède S, Moynet D, Mossalayi D. Arginases in parasitic diseases. *Trends Parasitol.* 2003;19:9-12.

200. Wang WW, Jenkinson CP, Griscavage JM, Kern RM, Arabolos NS, Byrns RE, Cederbaum SD, Ignarro LJ. Co-induction of arginase and nitric oxide synthase in murine macrophages activated by lipopolysaccharide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995;25:1009-1016.
201. WHO. *Control and surveillance of African trypanosomiasis*. *Report of a WHO Expert Committee*. Geneva: World Health Organization, 1998. Report No.: WHO Technical Report Series 881.
202. WHO. *Tropical Disease Research. Progress 1999-2000*. Fifteenth Programme Report. Geneva: World Health Organization, 2001.
203. WHO. *Report of the scientific working group meeting on African trypanosomiasis (sleeping sickness)*. TDR/SWG/01 Geneva: WHO/TDR, 2003.
204. WHO. *Recommendations of the informal consultation on issues for clinical product development for human African trypanosomiasis*. WHO/CDS/NTD/IDM/2007.1.
205. Winterbottom T. *An account of the native Africans in the neighbourhood of Sierra Leone to which is added an Account of the present state of medicine among them*. London: C. Whittingham and John Hatchard, 1803. Second edition, London: Frank Cass &Co. Ltd. 1969: 283 p.
206. Yamanaka A, Beuckmann CT, Willie JT, Hara J, Tsujino N, Mieda M, Tominaga M, Yagami K, Sugiyama F, Goto K, Yanagisawa M, Sakurai T. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron* 2003;38:701-713.
207. Yamazaki S, Numano R, Abe M, Hida A, Takahashi R, Ueda M, Block GD, Sakaki Y, Menaker M, Tei H. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science* 2000;288:682-685.
208. Zhang JH, Sampogna S, Morales FR, Chase MH. Orexin-like immunoreactrivity in the cat hypothalamus: a light and electron microscopic study. *Sleep* 2001;24:67-76.
209. Zoubek L, Charbonnier S, Lesecq S, Buguet A, Chapotot F. Feature selection for sleep/wake stages classification using data driven methods. *Biomed. Signal Process. Control* 2007;2:171-179.

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

N°	Titre du Tableau	page	N°	Titre de la Figure	Page
1	Villages visités lors de la campagne de sensibilisation	38	1	La population est rassemblée (à gauche) et chacun reçoit une carte l'identifiant (à droite).	12
2	Date, lieu et population visitée lors du dépistage actif des patients du district de Ngabé et du district de Mpouya en juin 2009	39	2	Prélèvement de sang (à gauche) et préparation du test CATT (à droite) : le technicien mélange une goutte de sang et d'une goutte de réactif sur les plages circulaires de la carte plastifiée.	12
3	Caractéristiques du dépistage actif des patients du district de Ngabé et du district de Mpouya en juin 2009	41	3	A gauche, le technicien pose la carte plastifiée sur le socle de l'agitateur bidimensionnel pour une agitation de 10 minutes ; à droite, exemple d'agglutination sur sang total.	13
4	Déroulement des opérations lors de l'investigation	42	4	Les adénopathies cervicales. A gauche, palpation ganglionnaire ; à droite, prélèvement de suc ganglionnaire (photos Ghislain MPANDZOU).	13
5	Caractéristiques des patients dépistés en juin 2009 et lieu du traitement après détermination du stade	43	5	Les techniques de concentration des trypanosomes. A gauche : centrifugation en tube capillaire (CTC) sur centrifugeuse pour microtubes à hématocrite (photo Ghislain MPANDZOU). A droite, minicolonnes échangeuses d'anions fabriquées extemporanément lors de l'investigation (photo Alain BUGUET).	14
6	Liste des patients inclus dans le protocole « polysomnographie » avec leur participation aux sessions d'investigation	52	6	Procédure du CATT : CATT sur sérum avec dilutions successives (photos Bernard BOUTEILLE).	14
7	Nombre d'enregistrements polysomnographiques obtenus tout au long de l'investigation, au cours de la phase diagnostique avant traitement et pendant chaque investigation semestrielle de suivi post-thérapeutique.	55	7	Ponction lombaire et prélèvement de liquide céphalorachidien (LCR) réalisée à Mpouya (photo Alain BUGUET).	15
8	Caractéristiques des patients au stade 2 examinés de 2007 à 2009 au CHU de Brazzaville et de leur traitement	68	8	Procédure de diagnostic du stade de la THA utilisée au cours des investigations et traitement entrepris pour chaque stade (voir texte).	15
9	Caractéristiques des patients dépistés mais exclus du protocole	70	9	Le syndrome polysomnographique caractéristique chez la patiente ND enregistrée à Daloa, Côte d'Ivoire. Noter que la patiente a été maintenue éveillée pendant une heure et demie au matin du deuxième nycthémère d'enregistrement afin de lui apporter les soins infirmiers nécessaires à son état.	17
10	Etat clinique des patients de Mpouya dépistés en novembre 2005	74	10	Carte de la République du Congo montrant les lieux où s'est déroulée la recherche : au niveau du département de la Cuvette au nord du pays (déplacement long et difficile en pirogue uniquement depuis Oyo), des départements des Plateaux et du Pool pour le foyer du Couloir (plus facile d'accès par route et voie fluviale) et au CHU de Brazzaville.	23
11	Etat clinique des patients du district de Ngabé dépistés en décembre 2006	80	11	Carte (origine Google Earth) indiquant la position géographique des villages visités (de Mpouya à Makotimpoko au nord et de	24

				Mpouya à Kaba Ngomba au sud) et des villes servant de repère géographique (Brazzaville au sud, Mossaka au nord, Ngo sur la route goudronnée). Traits clairs : frontières de la République du Congo, la frontière avec la République démocratique du Congo (RDC) étant représentée par le fleuve Congo (flèche noire).	
12	Etat clinique des patients des districts de Mpouya, Ngabé et Gamboma dépistés en juin 2007	83	12	Paysages de la Cuvette. En haut à gauche : paysage des rives de l'Alima. En haut à droite : le Congo vu de Loukoléla. Au centre à gauche : village sur la Sangha. Au centre à droite : un débarcadère sur la Likouala aux herbes. En bas à gauche : rives plates de la Likouala Mossaka. En bas à droite : l'école de Ndolé sur la rive droite de la Likouala Mossaka (photos Alain BUGUET).	25
13	Etat clinique des patients du district de Ngabé dépistés en juin 2008	90	13	Paysages des rives du fleuve Congo dans le district de Mpouya, département des Plateaux (photos Alain BUGUET).	26
14	Etat clinique des patients des districts de Ngabé et de Mpouya dépistés en juin 2009	95	14	Paysages de rivières à leur embouchure sur le fleuve Congo dans le district de Ngabé, département du Pool (photos Ghislain MPANDZOU).	27
15	Etat clinique des patients en stade 2 dépistés passivement depuis août 2007 avant et/ou après traitement au CHU de Brazzaville	98	15	Paysages aux environs de Kaba Ngomba au sud du district de Ngabé, département du Pool ; (photos Alain BUGUET).	28
16	Données statistiques de la relation entre signes cliniques et stade évolutif de la THA	102	16	Vues de Mpouya. A gauche, Mpouya vue du ciel avec le fleuve Congo à l'est. A droite, l'antenne des télécommunications vue du fleuve, avec des lavandières au premier plan (photos Alain BUGUET).	29
17	Signes et symptômes décrivant l'état général des patients répartis par stade évolutif de la THA	103	17	Site de l'hôpital public de Mpouya (photo aérienne prise par B. BOUTEILLE en avril 2006 avant la fin de la construction de la maternité) et prise de vue récente des bâtiments maternité (de face) et du Centre de traitement du PNLTHA à droite (photo prise par B. BOUTEILLE en juillet 2009).	30
18	Signes et symptômes neurologiques observés chez les patients et répartis par stade	103	18	Le dépistage et la sensibilisation. A gauche : départ de l'équipe mobile en pirogue. A droite : palabre avec les responsables villageois (photos Alain BUGUET).	30
19	Signes et symptômes psychiques et troubles du sommeil observés chez les patients et répartis par stade évolutif de la THA	104	19	Philippe VINCENDEAU participant à un dépistage (photo Alain BUGUET).	40
20	Statut biologique et classement selon le stade évolutif des patients de Mpouya dépistés en novembre 2005 et novembre 2006	106	20	Les patients et leurs accompagnants embarquent à Mpouya pour être reconduits dans leurs villages respectifs (photo Alain BUGUET).	44
21	Statut biologique et classement selon le stade évolutif des patients lors du dépistage réalisé dans le district de Ngabé (groupe « Ngabé 1 ») ou après ponction lombaire réalisée à Mpouya (S42 EGNEL) en janvier 2007	110	21	A gauche, distribution de réchauds, de mèches et de pétrole lampant (don du Ministère de la coopération du Congo). A droite, distribution de riz par François OBANDA (photos Alain BUGUET).	45
22	Statut biologique et classement selon le stade évolutif des patients lors du dépistage réalisé dans les districts de Ngabé, Mpouya et	112	22	Mise en place des électrodes de polysomnographie par une assistante volontaire chez le patient S21 OTAAN lors du suivi post-	51

	Gamboma (groupes « Ngabé 2 » et « Mpouya 2 ») en juin 2007			thérapeutique dans un village sur la rive droite du fleuve Congo.	
23	Statut biologique et classement selon le stade évolutif des patients lors du dépistage réalisé dans le district de Ngabé (groupe « Ngabé 3 ») en juin 2008	116	23	Mise en place du casque à 32 électrodes sur un sujet volontaire sain (T23 IKESE) par Florian CHAPOTOT pour l'étude de l'analyse spectrale du signal électroencéphalographique (voir texte page 55 ; photo Alain BUGUET).	51
24	Statut biologique et classement selon le stade évolutif des patients lors du dépistage réalisé dans le district de Ngabé et le district de Mpouya en juin 2009	118	24	La polysomnographie. Photographie de gauche : témoin volontaire sain portant un casque à 32 électrodes EEG reliées à un enregistreur Temec à 32 voies porté à la ceinture. Photographie de gauche : patiente porteuse d'électrodes EEG collées au scalp avec du collodion, d'électrodes NeuroLine® oculaires et musculaires (menton) assurées avec du papier collant Micropore® 3M hypoallergénique et d'électrodes ECG Blue Sensor® reliées à un enregistreur Temec Vitaport 3® porté dans une banane à la ceinture.	56
25	Statut biologique des patients au stade 2 dépistés passivement depuis août 2007 avant traitement au CHU de Brazzaville	120	25	François OBANDA fait passer les questionnaires aux patients et aux volontaires sains.	57
26	Date et horaire des enregistrements polysomnographiques recueillis chez les patients des districts de Mpouya, Ngabé et Gamboma	123	26	La mesure du NO. Schéma d'une électrode de travail.	60
27	Durée moyenne en minutes des enregistrements polysomnographiques	127	27	La mesure du NO. Schéma de la chambre de mesure du NO dans les liquides par voltamétrie impulsionnelle différentielle.	60
28	Analyse du sommeil chez chaque patient en suivant la classification exposée ci-dessus	128	28	La mesure du NO. Copie écran du logiciel d'acquisition du NO en cours d'enregistrement : le signal NO apparaît sous un potentiel de 650 mV ; la hauteur du signal est proportionnelle à l'intensité du courant produit et à la concentration du NO.	61
29	Analyse du sommeil chez tous les patients selon la classification exposée ci-dessus chez les patients au stade 1, au stade intermédiaire et au stade 2 au cours des phases de diagnostic et du processus de suivi post-thérapeutique	133	29	La mesure du NO. Copie écran du logiciel de recueil et d'analyse du signal NO : exemple d'évaluation du signal NO (hauteur du signal sous un potentiel de 650 mV mesurée à partir de la ligne virtuelle qui rejoint les 2 minima).	61
30	Date et horaire des enregistrements polysomnographiques recueillis chez les patients hospitalisés au CHU de Brazzaville	136	30	Différentes lectures possibles d'un échantillon de LCR déposé sur les bandelettes de nitrocellulose sensibilisées par du GalC et du NF par comparaison avec un contrôle positif et un contrôle négatif.	64
31	Résultats obtenus avec le questionnaire de matidinalité-vespéralité lors de la première passation du test et lors du processus de suivi post-thérapeutique	139	31	Approche schématique de l'identification des lymphocytes B par la méthode des microbilles porteuses d'anticorps anti-CD19. A (panneau de gauche) : lymphocyte B exprimant l'antigène CD19 entouré de cellules monunucléées CD19 négatives dans le LCR. B (panneau de droite) : l'addition de microbilles porteuses d'anticorps anti-CD19 (Dynabeads® CD19 pan B) provoque la formation d'une rosette due à la fixation d'au moins 4 microbilles sur les sites antigéniques correspondants à la surface du lymphocyte B. La photographie (C) au coin inférieur droit du schéma a été prise lors de l'examen du LCR d'un patient au stade 2 examiné à Mpouya, en utilisant un appareil photo numérique Optio E40 Pentax dont	67

				l'objectif a été positionné sur la pièce oculaire du microscope. Elle montre un lymphocyte B aggloméré en rosette avec des microbilles Dynabeads® CD19 pan B et 3 microbilles libres dans le LCR examiné dans une cellule KOVA®.	
32	Score du questionnaire de Horne et Östberg au cours des différentes sessions expérimentales	141	32	Le poste de conditionnement des échantillons de liquide biologique avec Bernard BOUTEILLE à gauche et Philippe VINCENDEAU à droite (photos Alain BUGUET).	72
33	Score du questionnaire de Horne et Östberg au cours des différentes sessions expérimentales chez les patients au stade 1, au stade intermédiaire et au stade 2	141	33	Patiente cachectique au stade méningoencéphalitique de la THA (photo Ghislain MPANDZOU).	101
34	Questionnaire sur les habitudes de sommeil des volontaires sains ayant eu une polysomnographie	142	34	Examen des prélèvements de sang au microscope (à gauche) et résultat de l'examen microscopique du sang à l'état frais pour la mise en évidence des trypanosomes (flèches ; extrait d'un film réalisé par Alain BUGUET).	105
35	Résultats obtenus au questionnaire de matidinalité-vespéralité par les volontaires sains ayant eu un enregistrement polysomnographique	144	35	Réalisation du test ImmunoComb®II, HIV 1&2 BiSpot par Ghislain MPANDZOU pour la détection rapide de la présence du virus de l'immunodéficience humaine dans le prélèvement (photo Alain BUGUET).	106
36	Comparaison entre les patients au cours des différentes sessions avant traitement et lors du suivi pos-thérapeutique et les sujets volontaires sains pour le test de matidinalité-vespéralité	145	36	Exemples représentatifs des tracés polygraphiques de chaque état de veille et de sommeil à partir de l'interface PRANA. Noter que l'hypnogramme est dessiné selon la technique américaine, le sommeil paradoxal (REM) étant représenté en position intermédiaire entre l'éveil et le stade 1 de sommeil orthodoxe (pour la légende, voir texte).	122
37	Résultats obtenus avec l'échelle de somnolence de Stanford au réveil de la nuit d'enregistrement polysomnographique au cours des différentes investigations	146	37	L'enfant E20 KOLNG lors de l'enregistrement polysomnographique réalisé en juillet 2009 (photo Alain BUGUET)	135
38	Concentration de l'hypocrétine-1 (orexine A) en pg/mL dans le LCR de 25 patients atteints de THA examinés au Congo au moment du diagnostic et/ou du suivi post-thérapeutique jusqu'à 6 mois	148	38	Hypnogrammes à partir des enregistrements polysomnographiques réalisés de jour avant traitement de la rechute au stade 2 et 6 mois après traitement au mélarsoprol (haut et bas) et pendant 22 heures immédiatement après la fin du traitement (milieu) chez la patiente E20 KOLNG.	136
39	Valeurs de concentration des protéines totales dans le LCR, de celle des immuloglobulines IgM, ainsi que la positivité et la négativité du LCR pour les anticorps anti-NF et anti-GalC et la prédiction qui en résulte en termes de stade évolutif de la maladie	149	39	Hypnogrammes obtenus chez deux patients au stade 2 examinés au CHU de Brazzaville avant traitement et immédiatement après traitement par l'éflornithine montrant la distribution temporelle des états de sommeil (stades 1 à 4 de sommeil orthodoxe ; sommeil paradoxal : SP) et de l'éveil au cours de l'enregistrement polysomnographique de 24 heures.	138
40	Valeurs des densités optiques pour les anticorps anti-tryptophane (W), anti-cystéine (cys), anti-NO-cystéine (NO-cys), anti-tyrosine (tyr) et anti-NO tyrosine (NO-tyr) exprimées en unités de densité	150	40	Concentration de l'hypocrétine-1 (orexine A) dans le LCR de patients atteints de THA comparés à 23 patients narcoleptiques et à 53 patients atteints de maladies neurodégénératives, autoimmunes	147

	optique chez les volontaires sains			et/ou neurovasculaires.	
41	Valeurs des densités optiques pour les anticorps anti-tryptophane (W), anti-cystéine (cys), anti-NO-cystéine (NO-cys), anti-tyrosine (tyr) et anti-NO tyrosine (NO-tyr) exprimées en unités de densité optique chez les patients	150	41	Valeurs du NO mesurées par voltamétrie impulsionnelle différentielle sur le sang prélevé par voie intracardiaque chez le rat Wistar infecté par T. b. brucei à 5, 10 et 16 jours après infection.	152
42	Valeurs moyennes (± écart-type et erreur standard de la moyenne, ESM) de la densité optique pour les anticorps anti-tryptophane (W), anti-cystéine (cys), anti-NO-cystéine (NO-cys), anti-tyrosine (tyr) et anti-NO tyrosine (NO-tyr) exprimée en unités de densité optique chez chaque groupe de sujets : volontaires sains (Témoins), patients au stade 1, au stade 2 et au stade intermédiaire (SI).	151	42	Valeurs du NO mesurées par voltamétrie impulsionnelle différentielle dans le noyau périfornical de l'hypothalamus chez le rat Wistar infecté par T. b. brucei à 5, 10, 16 et 22 jours après infection.	152
43	Données obtenues lors des examens sur le terrain de juin-juillet 2007 et de novembre-décembre 2007 au cours du processus de diagnostic et de suivi post-thérapeutique des patients dépistés avant 2008 pour le comptage cellulaire conventionnel (Nage. cell/µL : cellule de Nageotte ; KOVA cell/µL : cellule KOVA) et le comptage sélectif des lymphocytes B (CD19) par la technique des billes Dynabeads® dans le LCR des patients en suivi post-traitement.	155	43	Dispositif de mesure du NO (le Biopulse® Radiometer-Tacussel est sur la droite). Légende dans le texte ci-dessus (photos Bernard BOUTEILLE).	153
44	Suite des résultats (examens réalisés en juin-juillet 2008 et en novembre-décembre 2008) obtenus sur le terrain lors du processus de diagnostic et de suivi des patients dépistés avant 2008 pour le comptage cellulaire conventionnel (Nage. cell/µL : cellule de Nageotte ; KOVA cell/µL : cellule KOVA) et le comptage sélectif des lymphocytes B (CD19) par la technique des billes Dynabeads® dans le LCR des patients en suivi post-traitement.	156	44	Concentration du NO (µM/L) mesurée par voltamétrie impulsionnelle différentielle dans le sang de sujets volontaires sains et de patients avant traitement au moment du diagnostic et au cours du suivi post-thérapeutique. La statistique obtenue par le test T de Wilcoxon de comparaison des médianes pour mesures appariées donne ***P<0,0001.	153
45	Suite des résultats (examens réalisés en juin-juillet 2009) obtenus sur le terrain lors du processus de suivi des patients dépistés avant 2008 pour le comptage cellulaire conventionnel (Nageotte cell/µL : cellule de Nageotte ; KOVA cell/µL : cellule KOVA) et le comptage sélectif des lymphocytes B (CD19) par la technique des billes Dynabeads® dans le LCR des patients en suivi post-traitement.)	158	45	Comparaison entre la mesure du NO dans le sang (oxydation sous un potentiel de 650 mV) et le LCR (oxydation sous un potentiel de 650 mV) chez une patiente de Mpouya (patiente S20 TAMNA) au stade intermédiaire par rapport à la mesure faite dans une solution tampon de PBS (absence de signal voltamétrique).	154
46	Résultats obtenus sur le terrain chez les patients dépistés en juin 2008 pour le comptage cellulaire conventionnel (Nageotte cell/µL : cellule de Nageotte ; KOVA cell/µL : cellule KOVA) et le comptage sélectif des lymphocytes B (CD19) par la technique des billes Dynabeads® dans le LCR des patients au cours de la phase de diagnostic (juin-juillet 2008) et lors du suivi post-traitement à 6 mois (novembre-décembre 2008)	159	46	Concentration du NO (µM/L) mesurée par voltamétrie impulsionnelle différentielle dans le liquide céphalorachidien de patients au stade 1, au stade intermédiaire et au stade 2 avant traitement au moment du diagnostic. La statistique donne ***P<0,0001.	154
47	Suite des résultats obtenus sur le terrain chez les patients dépistés en juin 2008 pour le comptage cellulaire conventionnel (Nageotte cell/µL : cellule de Nageotte) et le comptage sélectif des lymphocytes	161	47	Photographies d'un examen au microscope optique à faible grossissement et avec zoom montrant des rosettes formées par des microbilles Dynabeads® CD19 pan B et un lymphocyte B dans du	163

	B (CD19) par la technique des billes Dynabeads® dans le LCR des patients lors du suivi post-traitement à 12 mois (juillet 2009)			LCR d'un patient au stade 2 placé sur une cellule KOVA®.	
48	Résultats obtenus sur le terrain chez les patients dépistés en juin 2009 pour le comptage cellulaire conventionnel (Nageotte cell/µL : cellule de Nageotte) et le comptage sélectif des lymphocytes B (CD19) par la technique des billes Dynabeads® dans le LCR des patients lors du suivi post-traitement à 12 mois (juillet 2009). Aucun prélèvement n'était hématique	162	48	Comptage des leucocytes et des rosettes (/µL de liquide céphalorachidien, LCR) chez 71 patients atteints de THA chez qui le diagnostic de stade a été fait en juillet 2007 (Groupe I), juillet 2008 (Groupe II) et juillet 2009 (Groupe III). Parmi ces patients, 50 patients (Groupes I à III) ont été suivis tous les 6 mois après traitement (suivi à 6 mois 40 patients des Groupes I et II ; suivi à 12 mois : 38 patients des Groupes I et II ; suivi à 18 mois et à 24 mois : 16 patients et 10 patients du Groupe I, respectivement).	164
49	Comparaison des valeurs de comptage leucocytaire et du comptage de rosettes dans le liquide céphalorachidien (LCR) des 71 patients atteints de THA au moment du diagnostic. Les valeurs sont exprimées en médiane et, entre parenthèses, en moyenne ± ESM.	165	49	Exemple d'arbre décisionnel dans le diagnostic de la trypanosomose humaine africaine (Bouteille B, communication personnelle, 30 novembre 2007).	178
50	Suivi post-thérapeutique du comptage leucocytaire (leucocytes/µL de LCR) et du comptage des rosettes CD19 (rosettes/µL de LCR) chez les patients aux différents stades (au moment du diagnostic) lors des investigations semestrielles 6 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois après traitement. Le classement du type d'évolution est indiqué comme suit : évolution favorable (« Favourable Evolution », FE), évolution incertaine (« Uncertain Evolution », UE), toujours au stade 2 ou en rechute au stade 2 (« being still at stage 2 or Relapsed at stage 2 », R2) ou encore guéri après 24 mois de suivi sans rechute (« Completely Cured », CC). Les données sont exprimées en valeur médiane	166			
51	Comparaison entre les trois catégories de classement des troubles du sommeil au regard du comptage leucocytaire et du comptage des rosettes CD19 au cours de la phase de diagnostic avant traitement	167			
52	Comparaison entre les trois catégories de classement des troubles du sommeil au regard du comptage leucocytaire et du comptage des rosettes CD19 au cours du suivi post-thérapeutique	167			
53	Comparaison entre les deux catégories de classement des troubles du sommeil (« Normal » et « Syndrome polysomnographique ») au regard du comptage leucocytaire et du comptage des rosettes CD19 au cours du diagnostic et du suivi post-thérapeutique	168			
54	Comparaison de l'âge des patients et des volontaires sains répartis selon le genre	169			
55	Données concernant les chiffres portant sur la population estimée, la population visitée et les patients dépistés au cours des années 2005 à 2009 dans les districts de Ngabé et de Mpouya	171			
56	Tableau récapitulatif de la liste des volontaires sains ayant participé	193			

	aux prélèvements d'échantillons de sang et à l'analyse du monoxyde d'azote (NO) sanguin, ainsi que de ceux qui ont participé aux enregistrements polysomnographiques (PSG). L'endroit où ont été réalisés les examens est indiqué dans la colonne Village				
57	Récapitulatif de l'état d'avancement du processus de suivi post-thérapeutique des patients inclus dans le protocole antérieurement à juin 2007. TTT : traitement (NT : non traité ; P : pentamidine, E : éflornithine ; M : mélarsoprol)	197			

TABLE DES MATIERES

Chapitre	Titre	Sous-titre	2e sous-titre	page
Résumé				9
Summary				10
I- Introduction - Rappels				11
	1.- Préambule			11
	2.- Rappels succincts sur la THA et son diagnostic (dépistage et diagnostic de stade)	2.1.- Généralités		11
		2.2.- Le dépistage		12
		2.3.- La détermination du stade de la THA (« staging »)		14
		2.4.- Le traitement		16
	3.– Les origines du projet			16
	4.– Les objectifs de la recherche			16
		4.1.- La polysomnographie, méthode non invasive	4.1.1.- Origines du projet	17
			4.1.2.- Objectifs du projet	18
		4.2.- Les méthodes invasives d'étude du LCR	4.2.1.- Les orexines et la prolactine	18
			4.2.2.- Le monoxyde d'azote (NO)	19
			4.2.3.- Les auto-anticorps anti-galactocérébrosides et anti-neurofilaments	20
			4.2.4.- Les anticorps dirigés contre les épitopes nitrosylés sériques	21
			4.2.4.- L'analyse des cellules présentes dans le LCR des patients	22
	5.- Les investigations de recherche	5.1.- Généralités		23
		5.2.– Rappel de l'historique des missions de recherche		24
		5.3.– Mpouya : base opérationnelle des missions de recherche		29
	6.- Déroulement des campagnes de dépistage liées aux investigations de recherche			30

	7.– Les contrats de recherche attribués au projet			31
	8.– Les publications réalisées dans le cadre du projet	8.1.- Les rapports internes		32
		8.2.- Les publications de la littérature internationale depuis 2005		33
		8.3.- Les publications dans la littérature nationale ou la presse depuis 2005		34
		8.4.- Les publications dans les livres depuis 2005		34
		8.5.- Les conférences et communications à des conférences et congrès avec résumé dans des revues à comité de lecture depuis 2005		35
		8.6.- Les autres conférences et communications à des conférences et congrès depuis 2005		35
		8.7.- Travaux de thèse de doctorat en liaison avec le projet depuis 2005		36
II – La mission de juin et juillet 2009	1.- Les objectifs de la mission de recherche			37
	2.– Dates et lieux de la mission	2.1. – Pour la campagne de sensibilisation		37
		2.2.– Pour la campagne de dépistage		37
		2.3.– Pour l'investigation proprement dite		37
	3.– Personnalités congolaises rencontrées			37
	4.– La campagne de sensibilisation			38
	5.– La campagne de dépistage			39
	6.– L'investigation de recherche : déroulement des opérations			41
III – Méthodes, patients et sujets sains	1.- Généralités			47
	2.- Les critères d'inclusion des patients et des sujets sains	2.1.– Critères d'inclusion et d'exclusion des patients dans le protocole de recherche		47
		2.2. – Critères d'inclusion et d'exclusion des volontaires sains		47
		2.3.- Examens et tests proposés aux patients et aux sujets sains		48
		2.4.- Les critères de classification du stade évolutif des patients	2.4.1.- Classification du stade évolutif des patients lors du diagnostic	49

			2.4.2.- Classification du stade évolutif des patients lors du suivi post-thérapeutique	50
	3.– Déroulement du protocole « polysomnographie » sur le terrain	3.1.- Les enregistrements polysomnographiques		50
		3.2.- La technique utilisée pour les enregistrements polysomnographiques	3.2.1.- Les enregistreurs, la pose des électrodes, l'enregistrement	55
			3.2.2.- Les analyses réalisées à partir de l'enregistrement polysomnographique	56
		3.3.- Les questionnaires	3.3.1.- Le questionnaire de matidinalité-vespéralité de Horne et Östberg (1976)	57
			3.3.2.- L'échelle de somnolence de Stanford	58
			3.3.3.- Le questionnaire sur les habitudes de sommeil	58
	4.– Investigation sur le monoxyde d'azote (NO) du sang et du LCR	4.1.- Le principe de la détection électrochimique		59
		4.2.- Procédure de fabrication		59
		4.3.- Acquisition des données voltamétriques		60
		4.4.- La mesure du NO chez l'homme		61
		4.5.- La mesure du NO chez l'animal		62
	5.- L'analyse des orexines			63
	6.- Méthode dot-blot pour la détection d'anticorps anti-neurofilament et anti-galactocérébrosides associés au stade neurologique de la THA	6.1.- Fabrication des dot-blots		63
		6.2.- Dosage des protéines dans le LCR		64
		6.3.- Interprétation des résultats		64
	7.- Anticorps dirigés contre les épitopes nitrosylés sériques	7.1.- Réalisation des conjugués « molécule porteuse-acide aminé » et de leur nitrosylation		65
		7.2.- Immunodétection des anticorps anti-conjugués par ELISA		65
	8.– Investigation sur les rosettes CD19 pour le comptage des lymphocytes B	8.1.- Le principe de l'analyse		65
		8.2.- La méthode d'identification des lymphocytes B par les anticorps anti-CD19		66
		8.3.- Les patients		67
		8.4. - L'analyse statistique		68
	9.- Investigation sur le suivi de patients au stade 2 au CHU de			68

	Brazzaville			
	10.– Cas particulier des patients hors protocole dépistés, traités et suivis à l'occasion du projet			69
	11.- Les prélèvements sanguins et de LCR			71
	12.- Nombre de patients inclus dans l'une ou l'autre des études de recherche			72
IV – Résultats	1.- Généralités			73
	2.– Etat clinique des patients et son suivi	2.1.- Etat clinique des patients du district de Mpouya dépistés en novembre 2005		74
		2.2.- Etat clinique des patients du district de Ngabé dépistés en décembre 2006		80
		2.3.- Etat clinique des patients des districts de Mpouya, Ngabé et Gamboma dépistés en juin et juillet 2007		83
		2.4.– Etat clinique des patients dépistés dans le Couloir en juin 2008		90
		2.5.– Etat clinique des patients dépistés dans le Couloir en juin 2009		95
		2.6.– Etat clinique des patients recrutés par dépistage passif traités au CHU de Brazzaville depuis août 2007		98
		2.7.- Comparaison entre état clinique et stade évolutif de la THA		102
	3.– Statut biologique des patients			105
		3.1.– Statut biologique des patients de Mpouya (groupe « Mpouya 1 ») dépistés en novembre 2005 et en novembre 2006 (S31 BOKDE)		106
		3.2.– Statut biologique des patients de Ngabé (groupe « Ngabé 1 ») dépistés en décembre 2006 et traités en janvier et février 2007		110
		3.3.– Statut biologique des patients des districts de Ngabé (groupe « Ngabé 2 »), Mpouya et Gamboma (groupe « Mpouya 2 ») dépistés en juin 2007		112
		3.4.– Statut biologique des patients lors du dépistage réalisé dans le district de Ngabé en juin 2008		115

		3.5.– Statut biologique des patients lors du dépistage réalisé dans le district de Ngabé et le district de Mpouya en juin 2009		118
		3.6.– Statut biologique des patients au stade 2 recrutés par dépistage passif et traités au CHU de Brazzaville depuis août 2007		120
	4.– L'analyse du sommeil	4.1.- L'étude polysomnographique chez les patients sur le terrain		121
			4.1.1.- Caractéristiques temporelles des enregistrements	123
			4.1.2.- Le syndrome polysomnographique	127
			4.1.3.- Cas particulier de l'enfant E20 KOLNG	134
		4.2.- Les caractéristiques des enregistrements polysomnographiques réalisés au CHU de Brazzaville		136
		4.3.– Les questionnaires	4.3.1.- Le questionnaire de Horne et Östberg (matidinalité/vespéralité) chez les patients	138
			4.3.2.- Le questionnaire de sommeil et le questionnaire de Horne et Östberg (matidinalité/vespéralité) chez les volontaires sains	142
			4.3.3.- Le questionnaire de Horne et Östberg : comparaison entre les patients et les sujets volontaires sains	145
			4.3.4.- L'échelle de somnolence de Stanford	145
	5.- L'analyse des orexines			147
	6.- Méthode dot-blot pour la détection d'anticorps anti-neurofilament et anti-galactocérébrosides associés au stade neurologique de la THA			148
	7.- Anticorps dirigés contre les épitopes nitrosylés sériques			149
	8.– L'analyse du monoxyde d'azote chez l'animal et l'homme	8.1.– La mesure du NO chez le modèle rat Wistar infecté par *T. b. brucei*		152
		8.2.- La mesure du NO chez l'homme		152
	9.– L'analyse du type de cellules présentes dans le LCR des patients :	9.1.– Données brutes obtenues au cours du suivi thérapeutique	9.1.1.- Résultats obtenus chez les patients dépistés jusqu'en juin 2007	155

	anticorps anti-CD19			
			9.1.2.– Résultats obtenus chez les patients dépistés en juin 2008	159
			9.1.3.– Résultats obtenus chez les patients dépistés en juin 2009	162
		9.2. Analyse des résultats		163
			9.2.1.- Corrélation entre les lectures faites à la cellule de Nageotte et à la cellule KOVA®	163
			9.2.2.- Analyse au moment du diagnostic initial du stade évolutif	163
			9.2.3.- Analyse lors du suivi post-thérapeutique	165
			9.2.4.- Relation entre les données polysomnographiques et la présence de lymphocytes B dans le LCR	166
V – Discussion	1.- Les sujets et les patients			169
	2. - Les campagnes de dépistage	2.1.- Les campagnes de sensibilisation		169
		2.2.- Le travail de l'équipe mobile		169
		2.3.- Les différentes campagnes de dépistage et les problèmes rencontrés		170
		2.4.– La population examinée		171
		2.5.- Commentaires et propositions pour améliorer le dépistage		171
		2.6.- Commentaires sur le diagnostic de stade et le traitement		173
	3.- Réflexions sur le protocole de recherche en général			174
	4.- L'étude clinique	4.1.- Ambigüité du diagnostic clinique		175
		4.2.- Signes généraux mais aussi troubles plus « spécifiques »apparaissent dès le stade 1		175
		4.3.- Les signes généraux, neurologiques et psychiatriques dominent au stade 2		177
	5.- Le diagnostic biologique			178
	6.- L'apport de l'identification des lymphocytes B dans le LCR			179
	7.- L'apport de la polysomnographie et de l'étude des troubles du sommeil	7.1.- Le premier objectif		181
		7.2.- Le deuxième objectif	7.2.1.- L'analyse de la littérature	181
			7.2.2.- Le syndrome polysomnographique chez	182

			nos patients atteints de THA	
		7.3.- Le troisième objectif		182
		7.4.- Le quatrième objectif		183
		7.5.- Valeur diagnostique et pronostique de la polysomnographie à la lumière du comptage leucocytaire et de l'identification de lymphocytes B dans le LCR	7.5.1.- Valeur diagnostique de la polysomnographie	183
			7.5.2.- Valeur pronostique de la polysomnographie	183
		7.6.- Les origines des troubles du sommeil	7.6.1.- Les SOREMs	183
			7.6.2.- Les perturbations de l'alternance veille et sommeil	184
	8.- La mesure du NO peut-elle déboucher sur de nouvelles cibles thérapeutiques ?			185
	9.- La mesure des auto-anticorps n'a pas tenu ses promesses	9.1- Les anticorps anti-NF et anti-GalC		186
		9.2- Les anticorps dirigés contre les épitopes nitrosylés (anti-NOE) et les épitopes anti-tryptophane (anti-WE)		186
	10.- Publication des résultats			186
VI - Conclusion	1.- Conclusions des investigations conduites au Congo de 2005 à 2009			189
	2.– Propositions d'une méthodologie et d'une feuille de route pour le contrôle efficace de la trypanosomose africaine humaine et animale au Congo	2.1. - Attendus		189
		2.2. - Objectifs		191
		2.3. – Propositions sur les moyens à mettre en œuvre		191
		2.4. - Proposition d'établir une feuille de route		192
	3.- Conclusion sur les recherches fondamentales conduites en parallèle à l'Université de Lyon sur le NO			192
VII – Tableaux récapitulatifs	1.– Tableau récapitulatif des volontaires sains inclus dans l'investigation			193
	2. – Tableau récapitulatif du suivi des patients inclus dans l'investigation			197
VIII - Références				203

Liste des Tableaux et Figures				215
Table des matières				223
Annexes				231
	Annexe 1 : fiche d'information patients			233
	Annexe 2 : fiche d'information volontaires sains			235
	Annexe 3 : consentement des patients			237
	Annexe 4 : consentement des volontaires sains			239
	Annexe 5 : Items de l'interrogatoire et de l'examen clinique et biologique des patients devant être renseignés			241
	Annexe 6 : Questionnaire de matidinalité-vespéralité de Horne et Östberg (1976) rectifié par Adan et Almirall (1992)			243
	Annexe 7 : Stanford Sleepiness Scale			245
	Annexe 8 : Questionnaire sur les habitudes de sommeil			247
	Annexe 9 : Matériels et méthodes utilisés pour l'enregistrement polysomnographique			249
	Annexe 10 : Avenant du 25 juillet 2007 au protocole de recherche			255
	Annexe 11 : hypnogrammes des patients enregistrés par polysomnographie sur le terrain			257
Fin du document				336

ANNEXES

ANNEXE 1 : Fiche d'information patients

Vous venez de participer à une prospection médicale qui a servi à savoir si vous étiez atteint de trypanosomose humaine africaine (THA ou maladie du sommeil) et si oui à quel stade de l'évolution de cette maladie vous vous trouvez. Vous avez été informé de votre condition. Il vous est demandé de vous porter volontaire pour l'investigation médicale intitulée « Lutte contre la maladie du sommeil : vers un diagnostic non invasif du stade évolutif de la maladie du sommeil ou trypanosomose humaine africaine (THA). Aspects sur le terrain chez l'homme ». La recherche entreprise a pour objectif de i) développer une aide au diagnostic à l'aide des enregistrements polysomnographiques pour déterminer le stade évolutif de la trypanosomose humaine africaine (THA), ou maladie du sommeil (stade 1 ou stade 2), à partir de la présence ou non de perturbations du cycle veille-sommeil et de la structure du sommeil ; de ii) rechercher et de développer de nouveaux tests diagnostiques biologiques de la THA ; et de iii) rechercher l'impact d'une co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine sur l'évolution de la THA et sur son traitement.

Pour mener à bien cette investigation, vous serez conduit au Centre de traitement de la THA le plus proche. Une prise de sang de un mL sera pratiquée pour permettre la mesure du monoxyde d'azote. Une autre prise de sang de 7,5 mL par vacutainer servira aux examens de laboratoire nouvellement mis au point pour aider le diagnostic de stade de la THA. Ces échantillons seront congelés dans l'azote liquide et convoyés en France pour les analyses relatives à ce diagnostic. Ils seront détruits à l'issue et ne seront pas utilisés pour d'autres analyses. Vous aurez également une ponction lombaire et 5 à 6 mL de liquide céphalorachidien seront collectés pour permettre le comptage leucocytaire et la recherche de trypanosomes. Le surplus sera congelé et les aliquotes seront convoyés en France pour les analyses relatives au diagnostic et à la recherche. Il vous sera aussi proposé d'avoir un enregistrement du sommeil à partir d'électrodes qui seront collées sur votre cuir chevelu (6 électrodes), sur votre visage (4 électrodes mesurant vos mouvements des yeux et votre tonus musculaire) et sur votre poitrine (pour enregistrer votre fréquence cardiaque). Cet enregistrement sera réalisé grâce à un enregistreur Vitaport3® que vous porterez dans un sac « banane » à la ceinture pendant la journée, ou posé à vos côtés quand vous serez allongé. L'enregistrement durera 24 heures. Pendant l'enregistrement, vous pourrez vous déplacer à votre guise. Il vous est seulement demandé de ne pas courir et de ne pas vous engager dans une activité physique lourde. A l'issue, les électrodes seront décollées. Cette technique, qui fait appel à un appareillage portable léger, est sans aucun inconvénient pour votre santé.

Pour participer à l'investigation, vous serez questionné sur votre santé et votre sommeil habituels. Un test de dépistage VIH sera effectué. Ces tests et examens visent à éviter des perturbations éventuelles du sommeil pour des causes autres que celles qui nous intéressent, par exemple les effets du climat chaud et humide sur le sommeil. Vous pourrez refuser de répondre à toute question embarrassante pour vous.

Les informations vous concernant seront codées et identifiées seulement par un numéro pour préserver votre anonymat. La confidentialité des données recueillies et des résultats issus de l'exploitation statistique qui sera faite, par l'intermédiaire d'un fichier informatique, sera constamment conservée. Cette étude repose sur votre volontariat et vous pourrez vous en retirer à tout moment sans vous justifier. Dans ce cas, vous devrez signaler au médecin votre volonté de retrait de l'étude et rapporter les documents en votre possession.

Si vous vous portez volontaire pour cette étude qui durera 24 heures, les frais engagés seront entièrement à la charge des investigateurs : frais de transport de votre village au Centre de traitement de la THA le plus proche (aller-retour) ; frais de nourriture ; frais médicaux non liés à la THA.

Les résultats vous concernant relatifs à cette étude vous seront communiqués par l'intermédiaire des autorités sanitaires du Congo, sous la responsabilité du chef du Programme national de lutte contre la THA. Vous aurez accès à votre dossier et aux informations qu'il contient sur simple demande de votre part.

Ce protocole a reçu un avis favorable du Comité d'éthique de Lyon, France (Comité consultatif de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale du Centre anticancéreux Léon Bérard), ainsi que du Comité d'éthique pour la recherche de l'Organisation mondiale de la santé, et a été agréé par le Ministre de la santé de la République du Congo. Pour participer à cette étude, vous devez signer un formulaire de consentement écrit que nous vous remettons.

L'investigateur responsable de l'essai,

ANNEXE 2 : Fiche d'information volontaires sains

Vous venez d'être informé qu'une prospection médicale a eu lieu dans la région pour dépister des malades atteints de trypanosomose humaine africaine (THA ou maladie du sommeil). Afin de pouvoir comparer les examens obtenus chez ces patients à des valeurs normales, il vous est demandé de vous porter volontaire pour participer en tant que témoin (contrôle) à l'investigation médicale intitulée « Lutte contre la maladie du sommeil : vers un diagnostic non invasif du stade évolutif de la maladie du sommeil ou trypanosomose humaine africaine (THA). Aspects sur le terrain chez l'homme ». La recherche entreprise a pour objectif de i) développer une aide au diagnostic à l'aide des enregistrements polysomnographiques pour déterminer le stade évolutif de la trypanosomose humaine africaine (THA), ou maladie du sommeil (stade 1 ou stade 2), à partir de la présence ou non de perturbations du cycle veille-sommeil et de la structure du sommeil ; de ii) rechercher et de développer de nouveaux tests diagnostiques biologiques de la THA ; et de iii) rechercher l'impact d'une co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine sur l'évolution de la THA et sur son traitement.

Pour mener à bien cette investigation, vous serez reçu au Centre de traitement de la THA de Mpouya. Une prise de sang de un mL sera pratiquée pour permettre la mesure du monoxyde d'azote. Une autre prise de sang de 7,5 mL par vacutainer servira aux examens de laboratoire nouvellement mis au point pour aider le diagnostic de stade de la THA. Ces échantillons seront congelés et convoyés en France pour les analyses relatives à ce diagnostic. Ils seront détruits à l'issue et ne seront pas utilisés pour d'autres analyses. Il vous sera aussi proposé d'avoir un enregistrement du sommeil à partir d'électrodes qui seront collées sur votre cuir chevelu (6 ou 32 électrodes), sur votre visage (2 ou 4 électrodes mesurant vos mouvements des yeux et/ou votre tonus musculaire) et sur votre poitrine (pour enregistrer votre fréquence cardiaque). Cet enregistrement sera réalisé grâce à un enregistreur Vitaport 3® que vous porterez dans un sac « banane » à la ceinture pendant la journée, ou posé à vos côtés quand vous serez allongé. L'enregistrement durera 24 heures. Pendant l'enregistrement, vous pourrez vous déplacer à votre guise. Il vous est seulement demandé de ne pas courir et de ne pas vous engager dans une activité physique lourde. A l'issue, les électrodes seront décollées. Cette technique, qui fait appel à un appareillage portable léger, est sans aucun inconvénient pour votre santé. Pendant la période où vous serez à la disposition de l'équipe médicoscientifique, vous recevrez une indemnité compensatoire.

Pour participer à l'investigation, vous serez questionné sur votre santé et votre sommeil habituels. Un test de dépistage VIH sera effectué. Ces tests et examens visent à éviter des perturbations éventuelles du sommeil pour des causes autres que celles qui nous intéressent, par exemple les effets du climat chaud et humide sur le sommeil. Vous pourrez refuser de répondre à toute question embarrassante pour vous.

Les informations vous concernant seront codées et identifiées seulement par un numéro pour préserver votre anonymat. La confidentialité des données recueillies et des résultats issus de l'exploitation statistique qui sera faite, par l'intermédiaire d'un fichier informatique, sera constamment conservée. Cette étude repose sur votre volontariat et vous pourrez vous en retirer à tout moment sans vous justifier. Dans ce cas, vous devrez signaler au médecin votre volonté de retrait de l'étude et rapporter les documents en votre possession.

Les résultats vous concernant relatifs à cette étude vous seront communiqués par l'intermédiaire des autorités sanitaires du Congo, sous la responsabilité du chef du Programme national de lutte contre la THA. Vous aurez accès à votre dossier et aux informations qu'il contient sur simple demande de votre part.

Ce protocole a reçu un avis favorable du Comité d'éthique de Lyon, France (Comité consultatif de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale du Centre anticancéreux Léon Bérard), ainsi que du Comité d'éthique pour la recherche de l'Organisation mondiale de la santé, et a été agréé par le Ministre de la santé de la République du Congo. Pour participer à cette étude, vous devez signer un formulaire de consentement écrit que nous vous remettons.

L'investigateur responsable de l'essai,

ANNEXE 3 : Consentement des patients

de M.....(nom, prénom)
adresse.....
Titre de la recherche : « Lutte contre la maladie du sommeil : vers un diagnostic non invasif du stade évolutif de la maladie du sommeil ou trypanosomose humaine africaine (THA). Aspects sur le terrain chez l'homme ».

Le médecin m'a proposé de participer à une recherche organisée par le réseau de recherche sur la THA. Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser.

J'ai reçu et j'ai bien compris les informations suivantes :

L'investigation à laquelle je suis invité à participer a pour objectif de i) développer une aide au diagnostic à l'aide des enregistrements polysomnographiques pour déterminer le stade évolutif de la trypanosomose humaine africaine (THA), ou maladie du sommeil (stade 1 ou stade 2), à partir de la présence ou non de perturbations du cycle veille-sommeil et de la structure du sommeil ; de ii) rechercher et de développer de nouveaux tests diagnostiques biologiques de la THA ; et de iii) rechercher l'impact d'une co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine sur l'évolution de la THA et sur son traitement.

Pour le besoin de cette investigation, je serai questionné sur ma santé et mon sommeil. Je suis informé que je peux refuser de répondre à toute question embarrassante pour moi. Un test de dépistage VIH sera effectué. Je subirai aussi une prise de sang de un mL et une de 7,5 mL par vacutainer, pour servir aux examens biologiques nouvellement mis au point pour aider le diagnostic de stade de la THA. Une ponction lombaire sera pratiquée et 5 à 6 mL de liquide céphalorachidien seront recueillis pour les besoins du diagnostic de stade et de la recherche. J'aurai également un enregistrement de 24 heures de mon sommeil, à partir d'électrodes collées sur mon cuir chevelu, mon visage et ma poitrine. L'enregistrement sera réalisé grâce à un enregistreur Vitaport 3® que je porterai dans un sac « banane », à la ceinture pendant la journée ou posé à mes côtés quand je serai allongé. L'enregistrement durera 24 heures. Pendant l'enregistrement, je pourrai me déplacer à ma guise, mais je dormirai au Centre de traitement. Il m'est seulement demandé de ne pas courir et de ne pas m'engager dans une activité physique lourde. A l'issue, les électrodes seront décollées. Cette technique, couramment employée dans les pays industrialisés, n'aura aucun impact sur ma santé. Pendant la période d'enregistrement, je serai entièrement pris en charge par les investigateurs (déplacements, hébergement, nourriture, soins médicaux éventuels, etc.). A l'issue des examens, le traitement de l'affection dont je suis atteint sera entrepris. Six mois plus tard, je serai revu par la même équipe médicale et aurai un nouvel examen (prise de sang et enregistrement) identique au premier.

Les informations me concernant seront codées et identifiées seulement par un numéro pour préserver mon anonymat et la confidentialité des données recueillies. Je n'autorise leur consultation que par des personnes qui collaborent à la recherche, désignées par l'Investigateur principal. Je suis volontaire pour cette étude et je pourrai me retirer à tout moment de tout ou partie du protocole de l'investigation sans me justifier. Dans ce cas, je devrai signaler au médecin ma volonté de me retirer de l'étude.

Cette étude a reçu un avis favorable du Comité d'éthique de Lyon, France (Comité consultatif de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale du Centre anticancéreux Léon Bérard), ainsi que du Comité d'éthique pour la recherche de l'Organisation mondiale de la santé, et a été agréé par le Ministre de la santé de la République du Congo. Si je me porte volontaire pour participer à l'étude, je signerai librement le présent formulaire de consentement écrit.

J'ACCEPTE DE PARTICIPER A CETTE RECHERCHE DANS LES CONDITIONS PRECISEES CI-DESSUS.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. **Je conserve tous mes droits garantis par la loi.**

Fait à....., le.....

Signature de l'investigateur
ou du médecin qui le représente

Signature précédée de la mention
"Lu et Approuvé"

ANNEXE 4 : Consentement des volontaires sains

de M.....(nom, prénom)

adresse.....

Titre ou autre identifiant de la recherche : « Lutte contre la maladie du sommeil : vers un diagnostic non invasif du stade évolutif de la maladie du sommeil ou trypanosomose humaine africaine (THA). Aspects sur le terrain chez l'homme ».

Le médecin m'a proposé de participer à une recherche organisée par le réseau de recherche sur la THA. Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser.

J'ai reçu et j'ai bien compris les informations suivantes :

L'investigation à laquelle je suis invité à participer a pour objectif de i) développer une aide au diagnostic à l'aide des enregistrements polysomnographiques pour déterminer le stade évolutif de la trypanosomose humaine africaine (THA), ou maladie du sommeil (stade 1 ou stade 2), à partir de la présence ou non de perturbations du cycle veille-sommeil et de la structure du sommeil ; et de ii) rechercher et de développer de nouveaux tests diagnostiques biologiques de la THA.

Pour le besoin de cette investigation, je serai questionné sur ma santé et mon sommeil. Je subirai aussi une prise de sang de un mL et une de 7,5 mL par vacutainer, pour servir aux examens biologiques nouvellement mis au point pour aider le diagnostic de stade de la THA. J'aurai également un enregistrement de mon sommeil, à partir d'électrodes collées sur mon cuir chevelu, mon visage et ma poitrine. L'enregistrement sera réalisé grâce à un enregistreur Vitaport 3® que je porterai dans un sac « banane », à la ceinture pendant la journée ou posé à mes côtés quand je serai allongé. L'enregistrement durera 24 heures. Pendant l'enregistrement, je pourrai me déplacer à ma guise, et notamment dormir à mon domicile. Il m'est seulement demandé de ne pas courir et de ne pas m'engager dans une activité physique lourde. A l'issue, les électrodes seront décollées. Cette technique, couramment employée dans les pays industrialisés, n'aura aucun impact sur ma santé. Pendant la période d'enregistrement, je recevrai une indemnité compensatoire.

Les informations me concernant seront codées et identifiées seulement par un numéro pour préserver mon anonymat et la confidentialité des données recueillies. Je n'autorise leur consultation que par des personnes qui collaborent à la recherche, désignées par l'Investigateur principal. Je suis volontaire pour cette étude et je pourrai me retirer à tout moment de tout ou partie du protocole de l'investigation sans me justifier. Dans ce cas, je devrai signaler au médecin ma volonté de me retirer de l'étude.

Cette étude a reçu un avis favorable du Comité d'éthique de Lyon, France (Comité consultatif de protection des personnes se prêtant à la recherche biomédicale du Centre anticancéreux Léon Bérard), ainsi que du Comité d'éthique pour la recherche de l'Organisation mondiale de la santé, et a été agréé par le Ministre de la santé de la République du Congo. Si je me porte volontaire pour participer à l'étude, je signerai librement le présent formulaire de consentement écrit.

J'ACCEPTE DE PARTICIPER A CETTE RECHERCHE DANS LES CONDITIONS PRECISEES CI-DESSUS.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. **Je conserve tous mes droits garantis par la loi.**

Fait à....., le.....

Signature de l'investigateur
ou du médecin qui le représente

Signature précédée de la mention
"Lu et Approuvé"

ANNEXE 5 : Items de l'interrogatoire et de l'examen clinique et biologique des patients devant être renseignés

1. Identification	2. Date de l'examen	3. Nom de famille	4. Prénom
5. Age	6. Poids	7. Taille	8. Sexe
9. Provenance	10. Lieu de naissance	11. Fonction	12. Nom du médecin examinateur
13. Date d'apparition des premiers symptômes	14. Etat général altéré	15. Anorexie	16. TA
17. Fièvre	18. Asthénie	19. Pouls	20. Piqûre
21. Lieu de la piqûre	22. Date de la piqûre	23. Trypanome	24. Trypanides
25. Prurit	26. Oedème facial	27. Adénopathies	28. Hépatomégalie
29. Splénomégalie	30. Céphalées	31. Rachialgies	32. Douleurs musculaires
33. Douleurs osseuses	34. Hypertonie	35. Hypotonie	36. Troubles de la marche
37. Romberg	38. Tremblements	39. Myoclonies	40. Athétose
41. Chorée	42. Dyskinésie buccale	43. Tics	44. ROT vifs
45. Babinski	46. Hoffman	47. Clonus	48. Réflexe péri-oral
49. Réflexe Chéiro-oral	50. Sensibilité accrue	51. Somnolence diurne	52. Insomnie nocturne
53. Hypersomnie permanente	54. Agitation	55. Agressivité	56. Désintérêt
57. Indifférence	58. Familiarité excessive	59. Démence	60. Obnubilation
61. Impudeur	62. Fabulation	63. Incontinence	64. Ralentissement idéomoteur
65. Crise convulsive	66. Boulimie	67. Impuissance	68. Aménorrhée
69. Frigidité	70. Hyperpathie	71. Souffle cardiaque	72. Acropathie
73. Crampes	74. Dépistage actif	75. Dépistage passif	76. CATT
77. Ponction ganglionnaire	78. Trypanosomes dans le suc ganglionnaire	79. Trypanosomes dans le sang	80. Présence de filaires dans le sang
81. Ponction lombaire	82. Nombre de cellules/µL de LCR	83. Trypanosomes dans le LCR	84. Présence de filaires dans le LCR
85. Stade PL/LCR	86. Stade clinique	87. Double centrifugation du LCR	88. Titration du CATT

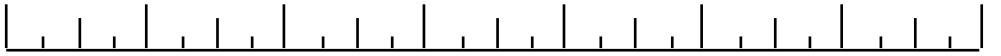
ANNEXE 6 : Questionnaire de matidinalité-vespéralité de Horne et Östberg (1976) rectifié par Adan et Almirall (1992)

Ce questionnaire est destiné à la recherche biomédicale et est donc strictement confidentiel et soumis au secret médical. Il ne sera donc utilisé que pour des raisons médicales et/ou scientifiques. Vous est demandé de répondre à toutes les questions posées. Mais vous restez libre de refuser de répondre à toute question, selon votre libre arbitre. Le questionnaire sera rendu anonyme en détachant la partie contenant votre identité selon le pointillé.

NOM: Sexe : Age: Date: N° d'anonymat

N° d'anonymat:

1. En ne pensant qu'à l'heure de votre meilleure forme, à quelle heure vous lèveriez-vous si vous étiez libre d'organiser votre journée ?

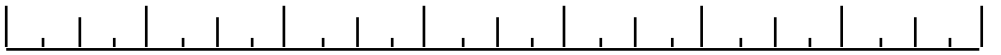


5 6 7 8 9 10 11 12

2. Vous sentez-vous fatigué au cours de la première demi-heure qui suit votre lever le matin ?

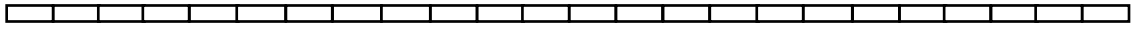
- Très fatigué ☐
- Assez fatigué ☐
- Assez en forme ☐
- En pleine forme ☐

3. De la même manière, à quelle heure le soir vous sentez-vous fatigué(e) à cause du manque de sommeil ?



20 21 22 23 24 01 02 03 h

4. A quel heure de la journée pensez-vous être au maximum de votre forme ?



0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24

5. On dit des gens qu'ils sont "du matin" ou "du soir". Dans quelle catégorie vous rangeriez-vous ?

- nettement "du matin" ☐
- Plutôt "du matin" que "du soir" ☐
- Plutôt "du soir" que "du matin" ☐
- Assurément "du soir" ☐

***Exploitation du questionnaire** : Le questionnaire est qualitatif et permet de classer les patients et les sujets étant du soir, du matin ou indifférents. Les sujets volontaires sains devront être indifféremment du soir ou du matin pour être inclus dans l'étude.*

ANNEXE 7 : Stanford Sleepiness Scale

Ce questionnaire est destiné à la recherche biomédicale et est donc strictement confidentiel et soumis au secret médical. Il ne sera donc utilisé que pour des raisons médicales et/ou scientifiques. Mais vous restez libre de refuser de répondre à toute question, selon votre libre arbitre. Le questionnaire sera rendu anonyme en détachant la partie contenant votre identité.

Nom : Age : Date : N° d'anonymat :

N° d'anonymat :

Comment vous sentez-vous ? (entourer la bonne réponse)

1. En pleine forme et plein de vitalité ; alerte ; très bien réveillé.
2. En très bonne forme mais en en pleine forme ; capable de me concentrer.
3. Détendu ; éveillé ; pas pleinement alerte ; apte à réagir.
4. Un peu nébuleux ; pas en pleine forme ; tendance à me laisser aller.
5. Nébuleux ; commence à ne pas chercher à rester éveillé ; ralenti.
6. Somnolent ; préfère demeurer allongé ; combat le sommeil ; engourdi.
7. Presque en train de rêver ; sommeil imminent ; ne lutte plus pour rester éveillé.

ANNEXE 8 : Questionnaire sur les habitudes de sommeil

Ce questionnaire est destiné à la recherche biomédicale et est donc strictement confidentiel et soumis au secret médical. Il ne sera donc utilisé que pour des raisons médicales et/ou scientifiques. Mais vous restez libre de refuser de répondre à toute question, selon votre libre arbitre. Le questionnaire sera rendu anonyme en détachant la partie contenant votre identité.

Nom :..... Prénom :.....Age :..... N° d'anonymat : --------

N° d'anonymat :

1**. Avez-vous eu des troubles du sommeil dans l'enfance** :

somnambulisme	☐ **Oui**	☐ **Non**	hallucinations	☐ **Oui**	☐ **Non**
parler en dormant	☐ **Oui**	☐ **Non**	grincer des dents	☐ **Oui**	☐ **Non**
se cogner la tête en dormant	☐ **Oui**	☐ **Non**	terreurs nocturnes	☐ **Oui**	☐ **Non**
faire pipi au lit	☐ **Oui**	☐ **Non**	cauchemars	☐ **Oui**	☐ **Non**

Jusqu'à quel âge ont duré ces symptômes ?..... ; quelle était leur fréquence ?.....……

En tant qu'adulte, avez-vous ou avez-vous eu des troubles du sommeil ? ☐ **Oui** ☐ **Non**
si oui, lesquels ?..... ; combien de temps ?.....…..
Si oui, prenez-vous ou avez-vous pris des médicaments ? ☐ **Oui** ☐ **Non**
Si oui, lesquels ? ..... ; combien de temps ?.....….
Combien consommez-vous par jour : de café :.... tasses ; de thé : .... tasses ; de Coca-Cola : .... verres ; de bière : ..... verres ; de boissons alcoolisées traditionnelles : .....

Vos parents ou vos enfants ont-ils, ou ont-ils eu, des troubles du sommeil ? ☐ **Oui** ☐ **Non** ; si oui, lesquels ?……

2. Habituellement, dormez-vous ? seul ☐ ; à deux ☐
Autres précisions :……

3. En général : heure du coucher la nuit : ..... ; heure du lever : ..... ; combien de temps dormez-vous ? .....minutes ; vous endormez-vous facilement ? ☐ **Oui** ☐ **Non** ; en combien de temps ?..... minutes ; avez-vous des réveils nocturnes spontanément ? ☐ **Oui** ☐ **Non** ; si oui, combien ? ..... ; vous rendormez-vous facilement ? ☐ **Oui** ☐ **Non** ; en combien de temps ? .....
Quand les réveils surviennent-ils ? en début de nuit ☐ ; en milieu de nuit ☐ ; en fin de nuit ☐.

Au réveil, habituellement, votre sommeil est-il réparateur ? ☐ **Oui** ☐ **Non** ; avez-vous toujours sommeil ; ☐ **Oui** ☐ **Non ;** êtes-vous fatigué ? ☐ **Oui** ☐ **Non** ; êtes vous de bonne humeur ? ☐ **Oui** ☐ **Non** ; êtes-vous capable de vous concentrer ? ☐ **Oui** ☐ **Non** ; votre performance au travail est-elle bonne ? ☐ **Oui** ☐ **Non** ; considérez-vous avoir une bonne mémoire ? ☐ **Oui** ☐ **Non** ; votre performance ou votre mémoire ont-elles diminué récemment ? ☐ **Oui** ☐ **Non ;** depuis combien de temps ? .....… Faites-vous la (ou des) sieste(s) ? ☐ **Oui** ☐ **Non ;** combien de fois ?..…… ; de quelle heure à quelle heure ?.....

Avez-vous des épisodes de somnolence diurne ? ☐ **Oui** ☐ **Non** ; si oui, quelle est leur fréquence ?..... ; avez-vous des épisodes impérieux de sommeil le jour ? ☐ **Oui** ☐ **Non** ; si oui, avec quelle fréquence ?..... ; ces épisodes sont-ils reposants ? ☐ **Oui** ☐ **Non** ; au calme, arrive-t-il que votre tête tombe ? ☐ **Oui** ☐ **Non** ; si oui, quelle est la fréquence de ce phénomène ?..... ; vous arrive-t-il d'être "paralysé" au réveil ? ☐ **Oui** ☐ **Non** ; vous arrive-t-il d'avoir une ou des hallucinations en début de sommeil ? ☐ **Oui** ☐ **Non ;** vous évanouissez-vous quand vous avez une émotion forte ou que vous riez ? ☐ **Oui** ☐ **Non** .

Ronflez-vous ? ☐ **Oui** ☐ **Non ;** si oui, vos ronflements gênent-ils votre partenaire ? ☐ **Oui** ☐ **Non ;** vos ronflements sont-ils accompagnés d'arrêts respiratoires (apnées) signalés par votre partenaire ?

☐ **Oui** ☐ **Non** ; ou encore, vous réveillez-vous brusquement avec une sensation d'étouffement ou d'angoisse sans souvenir de rêve ? ☐ **Oui** ☐ **Non ;** si oui, quelle est la fréquence de tels événements ? .....fois par jour ; .....fois par semaine ; .....fois par mois.

Au cours du sommeil, avez-vous des mouvements brusques des jambes ? ☐ **Oui** ☐ **Non ;** une impatience des jambes ? ☐ **Oui** ☐ **Non ;** des besoins impérieux d'uriner ? ☐ **Oui** ☐ **Non** ; de boire ☐ **Oui** ☐ **Non** ; ou de manger ☐ **Oui** ☐ **Non .**

Vous rappelez-vous vos rêves ? ☐ **Oui** ☐ **Non** ; si oui, combien de fois rêvez-vous par nuit ? .....fois. Vos rêves sont-ils agréables ☐ **;** neutres ☐ **;** désagréables ☐ **;** ou angoissants ☐ ? Racontez :..……..……
……
……

Exploitation du questionnaire *: Le questionnaire est surtout qualitatif et permet de classer les patients et les sujets comme ayant des antécédents ou des troubles du sommeil. Les sujets volontaires sains devront être exempts de tout trouble du sommeil pour être inclus dans l'étude*.

ANNEXE 9 : Matériels et méthodes utilisés pour l'enregistrement polysomnographique

1.- Matériel et méthodes

Système d'acquisition

- Enregistreur ambulatoire numérique Vitaport 3® (TEMEC Instruments BV, Kerkrade, Pays-Bas).
- Module EEG à 16 voies (12 référentielles + 4 voies différentielles).
- Connecteur d'électrodes Patchpanel.
- Electrodes cupules EEG à fil blindé.
- Marqueur d'événements.
- Câble de connexion par fibre optique sur le port série RS232 d'un PC.
- Générateur de calibration avec câble de connexion au module EEG.
- Logiciel Colombus pour la configuration des enregistreurs et la vérification en temps réel des tracés (livré avec l'enregistreur Vitaport).

Montage

Quatre voies dont deux référentielles et deux différentielles:

- Une électrode de mise à la terre (GND).
- Quatre EEG bipolaires avec référence commune (électrode cupules):
  C_3-Cz
  C_4-Cz
  P4-Cz
  P4-Cz
- Un EOG transversal bipolaire (électrodes repositionnables NeuroLine):
  E_1-E_2
- Un EMG bipolaire de la houppe du menton (électrodes repositionnables NeuroLine):
  $Chin_1$-$Chin_2$
- Un ECG bipolaire de la houppe du menton (électrodes Blue Sensor):
  Quadrant supérieur sein gauche 8e espace intercostal lateral droit au niveau des 6-8e espaces.

Configuration

- Fréquence d'échantillonnage : 128 ou 256 Hz
- Résolution en amplitude 12 ou 16 bits
- Filtrage analogique :
  Passe-haut : anti-saturation: 0.15 Hz
  Passe-bas : anti-aliasing: 70 Hz
  Réjecteur : 50 Hz (seulement en environnement avec source de courant de secteur)

Ordinateur portable

Ordinateur portable TECRA M2 TOSHIBA comportant:

- Disque dur > 40 Go
- Mémoire vive > 128 Mo
- Port Série RS232 (certifié conforme aux normes de tension pour compatibilité avec liaison optique à l'enregistreur Vitaport)
- Lecteur PCMCIA (pour lecture des cartes Compact Flash)
- Graveur de CDROM (sur module SelectBay pour sauvegarde des enregistrements)
- Batterie secondaire (sur module SelectBay pour autonomie maximale)
- Windows XP Pro
- Office XP Pro

Accessoires

- Carte Compact Flash 256-512 Mo avec adaptateur PCMCIA
- Sac banane avec mousse de protection (protection des enregistreurs; Décathlon)
- Mètre de couturière (positionnement des électrodes EEG)
- Ciseaux (découpage des carrés de gaze pour fixation des électrodes EEG)

Consommables

- CDRW 700 Mo (archivage des enregistrements; 4 à 8 enregistrements par CD)
- Piles AA 1.5 V (4 par enregistrement de 24 h)
- Electrodes repositionnables Neuroline VL700-10K pour EOG et EMG (Ambu France, Paris, FRANCE)
- Collodion adhésif (Bergerac NC, FRANCE), envoyé par avion cargo, conditionnement spécial de l'emballage

- Gel électrolytique pour EEG (BIONIC, Paris, FRANCE)
- Seringue avec aiguilles à bout tronqué (BIONIC, Paris, FRANCE)
- Ruban adhésif Albupore (Fil Médical, Grenoble, FRANCE)
- Alcool à 70° - Ether éthylique - Acétone (Bugs 33%)
- Eau de Javel (solution diluée)
- Coton hydrophile - Gaze
- Etiquettes autocollantes
- Brosse à dent (nettoyage des électrodes cupules)

2.- Procédures

Configuration du logiciel Columbus

Pour simplifier la conversion des données brutes des enregistrements stockées sur les cartes Compact Flash, il faut régler les répertoires de travail par défaut du logiciel Columbus à l'aide de l'interface dédiée (Figure 1) accessible par le menu **Options / Directories**. A partir de cette interface, il faut

- Assigner le répertoire des données brutes sur le lecteur PCMCIA (D:\ ou E:\) à l'aide du bouton **Browse…**
- Assigner le répertoire de stockage de fichiers d'enregistrement convertis au format EDF sur le disque dur du PC à l'aide du bouton **Browse…**

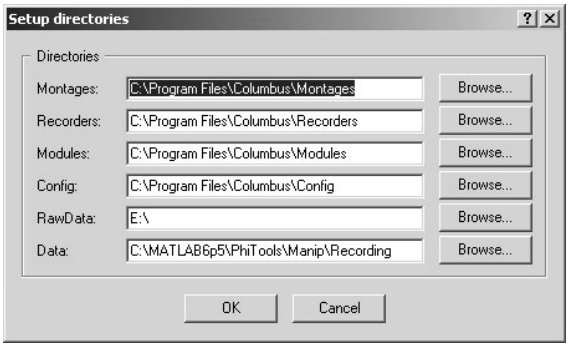


Figure 1 : Interface de réglages des répertoires de travail du logiciel Columbus

Equipement des sujets

- Repérer les sites de fixation des électrodes EEG-EOG-EMG (standard du 10/20 international)
- Nettoyer et dégraisser les sites de fixation au Bugs (alcool-éther-acétone 33%)
- Fixer les électrodes cupules EEG au collodion + gaze
- Remplir les électrodes cupules EEG de gel conducteur à l'aide de seringue avec aiguille à bout tronqué
- Fixer les électrodes repositionnable EOG et EMG et les assurer au ruban adhésif Albupore (Si le sujet a une barbe, utiliser des cupules fixées au collodion)

Préparation et calibration des enregistreurs

- Mettre des piles neuves (4 piles AA 1.5V) et une carte Flash dans l'enregistreur
- Mettre l'enregistreur sous tension (bouton **on/off**)
- Formater la carte Flash au format VPDOS (l'enregistreur propose le formatage si la carte n'est pas formatée; sélectionner et valider le menu **Install VPDOS?** à l'aide des 4 boutons ⇧ ⇩ ✖ ✓)
- Connecter l'enregistreur au calibrateur
- Mettre le calibrateur sous tension
- Lancer la génération des signaux de calibration à partir du calibrateur (sélectionner et valider le menu **Cal Signal** à l'aide des 4 boutons ⇧ ⇩ ✖ ✓)
- Lancer l'enregistrement de calibration (1 min suffit) à partir de l'enregistreur (sélectionner et valider le sous-menu **Overwrite?** du menu **Start Recording** à l'aide des 4 boutons ⇧ ⇩ ✖ ✓)
- Arrêter l'enregistrement de calibration à partir de l'enregistreur (sélectionner et valider le menu **Stop Recording** à l'aide des 4 boutons ⇧ ⇩ ✖ ✓)
- Mettre le calibrateur hors tension (sélectionner et valider le menu **Powerdown** à l'aide des 4 boutons ⇧ ⇩ ✖ ✓)

Lancement des enregistrements de 24 heures

- Connecter les électrodes du sujet au connecteur d'électrodes (Patchpanel)
- Connecter le Patchpanel à l'enregistreur
- Connecter le marqueur d'événement à l'enregistreur (connecteur 🔔; si test de maintien de l'éveil)

- Connecter physiquement le câble de liaison optique entre l'enregistreur (connecteur **COM**) et le port série du PC (maintenance: si la connexion ne parvient pas à se faire, il faut sectionner proprement la fibre optique avec un cutter et la reconnecter - tester les deux sens de connexion en cas de problème)
- Mettre l'enregistreur sous tension (bouton **on/off**)
- Démarrer le PC
- Lancer le logiciel Columbus (icône du bureau)
- Activer la connexion logicielle avec l'enregistreur (icône **Connect Recorder**)
- Ouvrir le panneau de contrôle à distance de l'enregistreur (Figure 2 par l'icône **Remote Control**)
- Charger le fichier de configuration de l'enregistreur (Figure 2, bouton **Def file**) sur le banc mémoire n°1 de l'enregistreur (Figure 3, cocher la case **Program** et cliquer sur le bouton **Send**)
- Régler l'heure de l'enregistreur sur celle du PC (Figure 2, bouton **Set time**). ***Tips : ce réglage est automatique.***
- Lancer l'enregistrement (cliquer sur bouton **Overwrite** de l'encart **Recording** de la Figure 2; cliquer sur le bouton **Append** si calibration préalable)
- Fermer le panneau de contrôle à distance de l'enregistreur (bouton **Close** de la Figure 2)
- Ouvrir l'interface de visualisation des signaux en temps réel du logiciel Columbus (icône **Online**)
- Lancer la visualisation temps réel des signaux (icône **Start View Recording**)
- Vérifier les connections et la qualité des signaux. Si nécessaire, rajouter du gel conducteur ou changer les électrodes défectueuses.
- Stopper la visualisation en temps réel des signaux (icône **Stop View Recording**)
- Quitter l'interface de visualisation des signaux (icône **Exit Online**)

Alerte : Si Columbus ne répond plus, déconnecter la liaison optique entre l'enregistreur et le PC de toute façon et quitter Columbus par tous moyens (icône **Exit Columbus**, sinon combinaison des touches **Ctrl+Alt+Del** et fermeture de Columbus par le Gestionnaire de tâches de Windows)

- Désactiver la connexion logicielle avec l'enregistreur (icône **Disconnect Recorder**)
- Quitter le logiciel Columbus (icône **Exit Columbus**)
- Déconnecter le câble de liaison optique entre l'enregistreur et le port série du PC
- Libérer le sujet

Arrêt de l'enregistrement et récupération des données

- Arrêt de l'enregistrement à partir de l'enregistreur (4 boutons ⇧ ⇩ ✖ ✓)
- Mettre l'enregistreur hors tension (bouton **on/off**)
- Récupérer la carte Flash contenant les données brutes de l'enregistreur
- Insérer la carte Flash sur le lecteur PCMCIA du PC
- Lancer le logiciel Columbus (icône du bureau)
- Ouvrir l'interface de conversion des données brutes (Figure 5 à partir de l'icône)
- Sélectionner le fichier VPDATA.RAW stocké sur la carte Flash (Figure 3 : *Chargement du fichier de configuration de l'enregistreur*.; fichier sur lecteur D:\ ou E:\)
- Sélectionner l'entrée n°1 de calibration
- Lancer la conversion (bouton **Recontruct** card entry de la Figure 5) en précisant le type de fichier (**European Data-exchange Format**), le nom du fichier (nommer le fichier EDF en fonction du code donné au patient enregistré) et le répertoire de sauvegarde sur le disque dur du PC
- Sélectionner l'entrée n°2 de calibration
- Lancer la conversion (bouton **Recontruct** card entry de la Figure 5) en précisant le type de fichier (**European Data-exchange Format**), le nom du fichier (nommer le fichier EDF en fonction du code donné au patient enregistré) et le répertoire de sauvegarde sur le disque dur du PC
- Fermer l'interface de conversion des données brutes (bouton **Close** de la Figure 5)
- Quitter le logiciel Columbus (icône **Exit Columbus**)

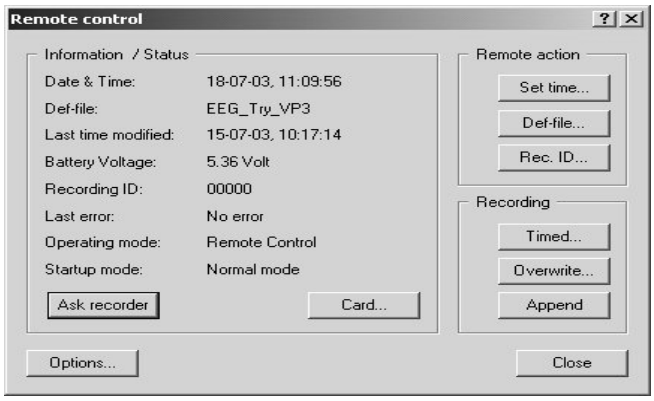


Figure 2 : Panneau de contrôle à distance de l'enregistreur

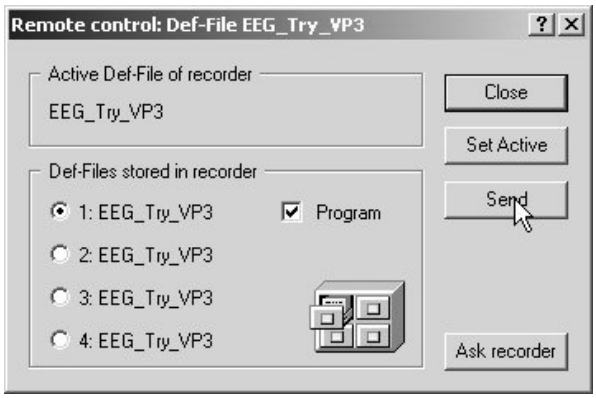


Figure 3 : Chargement du fichier de configuration de l'enregistreur.

Figure 4 : Sélection du fichier de données brutes des enregistrements.

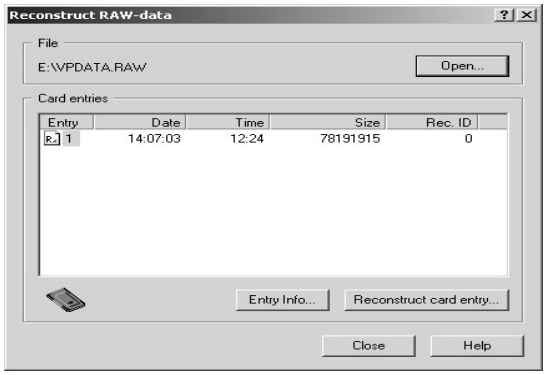


Figure 5 : Interface de conversion des données brutes.

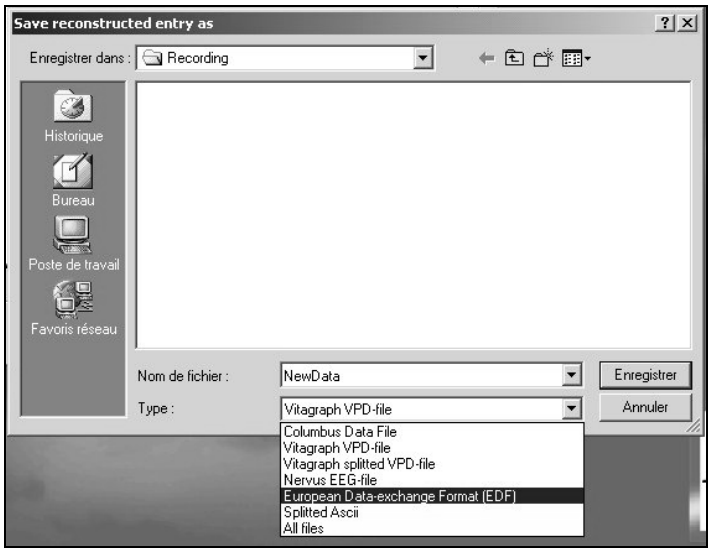


Figure 6: Sélection du format de conversion EDF (.edf) du logiciel Columbus.*

Vérification des tracés en cours d'enregistrement

- Connecter l'enregistreur au PC à l'aide du câble de liaison optique
- Lancer le logiciel Columbus
- Activer la connexion logiciel avec l'enregistreur (icône **Connect Recorder**)

Warning : Ne jamais changer le fichier de configuration de l'enregistreur (Def file) au cours d'un enregistrement, même si Columbus le propose (au message **Def file in recorder is not the same as …**", choisir le bouton **Continue anyway**).

- Passer en mode de visualisation des tracés (icône **Online**)
- Lancer la visualisation des tracés (icône **Start View Recording**)
- Vérifier les tracés
- Si nécessaire, remplir de gel conducteur les électrodes cupules à l'aide d'une seringue à aiguille tronquée.
  - Si nécessaire, remplacer les électrodes défectueuses
  - Stopper la visualisation des tracés (icône **Stop View Recording**)
  - Quitter le logiciel Columbus (icône **Exit Columbus**)
  - Déconnecter la liaison optique entre l'enregistreur et le PC

Warning: Si Columbus ne répond plus, déconnecter la liaison optique entre l'enregistreur et le PC de toute façon et quitter Columbus par tous moyens (icône **Exit Columbus**, sinon combinaison des touches **Ctrl+Alt+Del** et fermeture de Columbus par le Gestionnaire de tâches de Windows).

3.- Analyses

3.1.- Matériels

Logiciel de lecture et d'analyse

Logiciel PRANA Software Suite (PhiTools, Strasbourg, FRANCE) comprenant:

- Module de lecture des enregistrements au format de fichier EDF (European Data-exchange Format)
- Module d'interprétation visuelle de R&K avec rapport statistique automatique
- Module de détection automatique des artéfacts
- Module d'analyse spectrale de l'EEG avec rapport statistique automatique

3.2.- Procédures

Vérification des tracés a posteriori

- Lancer le logiciel de lecture et d'analyse PRANA (icône PRANA du bureau)
- Créer d'une session de lecture et d'analyse continue (menu **Session / Create /Continuous**)
- Sélectionner le fichier EDF à vérifier
- Valider ou modifier le nom de la session continu (bouton **OK** si fichier EDF bien nommer)
- Charger ou configurer un montage de lecture et d'analyse
- Vérifier des tracés au cours de l'enregistrement

Interprétation visuelle des états de veille et de sommeil

- Lancer le logiciel de lecture et d'analyse PRANA (icône PRANA du bureau)
- Ouvrir la session de lecture et d'analyse continue (menu **Session / Open**)

Analyse quantitative de l'EEG

- Lancer le logiciel de lecture et d'analyse PRANA (icône PRANA du bureau)
- Ouvrir la session de lecture et d'analyse continue (menu **Session / Open**).

ANNEXE 10 : Avenant du 25 juillet 2007 au protocole de recherche

« Lutte contre la maladie du sommeil : vers un diagnostic non invasif du stade évolutif de la maladie du sommeil ou trypanosomose humaine africaine (THA). Aspects sur le terrain chez l'homme »

L'avenant a été avalisé par les parties prenantes le 31 mars 2005 lors d'une réunion au Laboratoire national de santé publique de Brazzaville (LNSP) en présence de tous les partenaires congolais (LNSP ; Programme national de lutte contre la trypanosomose humaine africaine ; PNLTHA ; CHU de Brazzaville, services des maladies infectieuses et de neurologie) et français (Universités de Lyon ; Université de Limoges ; Université de Bordeaux).

Ce protocole a fait suite aux recommandations du Comité de suivi du 1er Congrès international sur la mouche tsé-tsé et les trypanosomoses organisé à Brazzaville du 23 au 25 mars 2004.

Ce protocole a également reçu l'aval du Comité de protection des personnes soumises à la recherche biomédicale du Centre Léon Bérard de Lyon (19 avril 2005) et l'autorisation d'exécution par le Ministre de la santé et de la population du Congo (27 avril 2005, décision n° 00387/MSP/CAB/CS). Il a également reçu l'aval du Research Ethics Review Committee de l'Organisation mondiale de la santé après les corrections apportées aux commentaires du Comité le 5 décembre 2005.

Le protocole de recherche conduit conjointement par les différents partenaires a pour but de développer de nouvelles méthodes invasives de diagnostic (impliquant des analyses sur le liquide céphalorachidien) et non invasives (polysomnographie) et l'application de ces méthodes et techniques au suivi des patients tous les six mois pendant deux ans. Le protocole a jusqu'ici été conduit chez des patients de la Cuvette (district de Loukoléla) et du Couloir (districts de Mpouya, Ngabé et Gamboma) dépistés par le PNLTHA, en collaboration avec le LNSP et le service de neurologie du CHU de Brazzaville. Or un certain nombre de patients congolais sont dépistés passivement (présentation spontanée au PNLTHA) ou encore proviennent de campagnes de dépistage actif dans d'autres régions du Congo. Il est donc important, afin d'accroître la cohorte de patients inclus dans le protocole de recherche, de prendre en compte ces patients. C'est pourquoi les établissements partenaires ont décidé d'inclure ces patients.

Les établissements partenaires conviennent donc d'organiser un protocole de recherche comportant l'étude du sommeil chez des patients au stade 1 (lymphaticosanguin, nombre de cellules lymphocytaires dans le liquide céphalorachidien, LCR, inférieur ou égal à 5 par µL), au stade intermédiaire (entre 6 et 19 cellules par µL de LCR) et au stade 2 (neurologique, 20 cellules par µL de LCR et plus) de la trypanosomose humaine africaine (THA). Les patients sont recrutés par le PNLTHA, soit par recrutement passif, soit par recrutement actif lors de campagnes de dépistage. Ils seront adressés au Service de neurologie du CHU de Brazzaville, en liaison avec le Service des maladies infectieuses, pour y être enregistrés par polysomnographie pendant 24 heures avant traitement, puis trois semaines plus tard, après la fin du traitement. Le suivi du traitement sera assuré, comme pour les patients actuellement inclus, par des enregistrements polysomnographiques réalisés à intervalles de 6 mois jusqu'à atteindre une durée de deux ans après le traitement. Les prélèvements de liquides biologiques pourront être stockés au LNSP dans un congélateur à -80°C, en fonction des disponibilités de stockage. L'inclusion de ces patients permettra en particulier de compléter les connaissances sur le suivi de malades au stade 2 de la THA et notamment d'évaluer les séquelles éventuelles dues à la maladie et au traitement (comparaison entre patients traités au mélarsoprol et patients traités à l'éflornithine).

La liste donnée ci-joint concerne les matériels laissés par l'EA 4170 de l'Université Claude Bernard Lyon 1 au Service de neurologie du CHU de Brazzaville. Les matériels consommables pourront être réapprovisionnés à la demande.

Liste des matériels prêtés ou mis en place dans le Service de neurologie du CHU de Brazzaville par l'EA 4170 de Lyon

Dénomination	**N° de série / quantité**
Vitaport 3 TEMEC 12ref4dif	Bug1 ; S/N : 05/1201
Vitaport 3 TEMEC 12ref4dif	Bug2 ; S/N : 05/0802
Vitaport 3 TEMEC 12ref4dif	Bug3 ; S/N : 05/0803
Vitaport 3 TEMEC 12ref4dif	Bug4 ; S/N : 05/0804
Vitaport 3 TEMEC 12ref4dif	Bug5 ; S/N : 06/0401
Cartes mémoire PCMCIA 512 Mo	Quantité 7
Patch Panel	Quantité 5
Electrodes TEMEC cupules	Quantité 50
Electrodes Neuroline	A la demande
Electrodes Blue Sensor	A la demande
Collodion	A la demande
Sèche-cheveux	2
Pâte électrolytique	A la demande
Piles LR6 longue durée	A la demande
Micropore	A la demande
Ciseaux	Une paire
Tournevis	Quantité 1
Seringues	A la demande
Aiguilles émoussées	A la demande
Ether, alcool, acétone	A la demande
Compresses, coton, etc.	A la demande

Annexe 11

Time course of polysomnographic recordings in 76 human African trypanosomiasis patients

Abbreviations used

•HAT: human African trypanosomiasis.

•S1 ETABI: patient anonymous identification (S1-S76) completed by the first 3 letters of patient's name and the first 2 or 3 letters of patient's surname.

•PSG: polysomnography, with wakefulness (W), stages 1 (1 or I), 2 (2 or II), 3 (3 or III) and 4 (4 or IV) of non-REM sleep, and REM sleep (rapid eye movement sleep) or paradoxical sleep (PS). Several clock times below the hypnograms are not correct due to defect in the software (recording starting at 00 h). However, the hypograms have been placed at the exact corresponding clock time.

•SOREM: sleep onset REM period or sleep episode starting with a PS phase or sleep episode with short latency to REM sleep (PS).

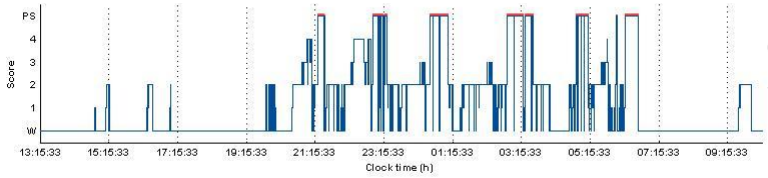
•mSOREM: SOREM occurring after a long morning awakening at the end of the night sleep.

•CSF: cerebrospinal fluid.

•CD19 positive cells: B lymphocytes identified in the CSF through the technique using detection of the CD19 antigen at the surface of B lymphocytes with bead-attached anti-CD19 antibody.

S1 ETABI

05/2005 pre-treatment recording (pentamidine)

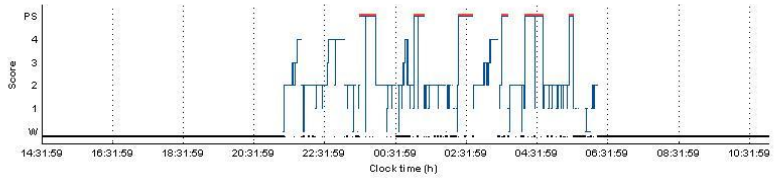


6 cells
SOREM 0

Patient from the Cuvette, who was not found during the field search by the Mossaka Centre nurse. Treatment (pentamidine) was not administered as the patient never reported to Mossaka, CSF cell count classified the patient as being at intermediate stage. PSG and cell counts were in favor of a good potential for healing.

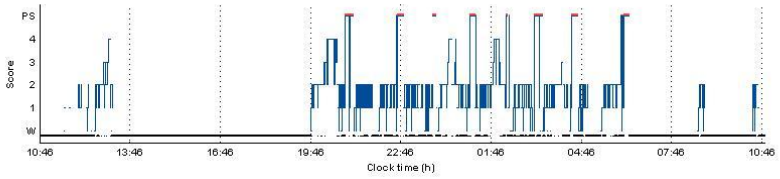
S2 OKOFL

05/2005 pre-treatment recording



2 cells
SOREM 0

05/2006 twelve months after treatment (pentamidine)

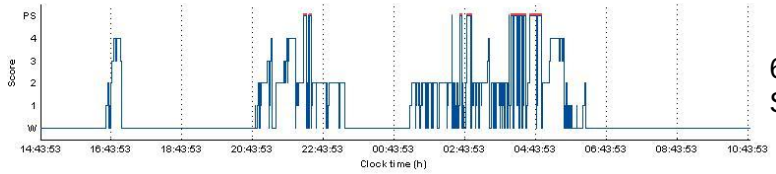


2 cells
SOREM 0

Patient from the Cuvette, who was offered to travel to Brazzaville in May 2006 for a 12-month follow-up examination. Treatment (pentamidine) had been administered at the Mossaka Centre one year before, immediately after the first investigation, following the presentation of the patient, CSF cell count classified the patient as being at stage 1. PSG and cell counts were in favor of a good healing process. Nevertheless, follow-up procedures were not pursued because of the difficulties and cost engendered by transport from the Cuvette to either Mpouya or Brazzaville.

S3 OKEME

05/2005 pre-treatment recording (melarsoprol)

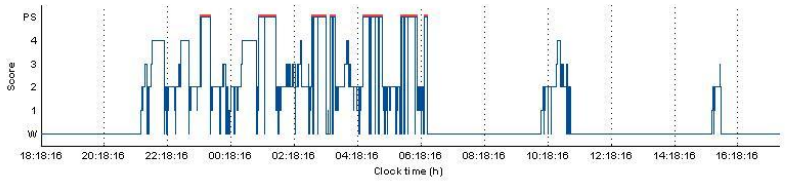


60 cells
SOREM 0

Patient from the Cuvette, who was not followed-up after treatment as she was not found during the field search by the Mossaka Centre nurse. Treatment (melarsoprol) had been, however, correctly administered as Mossaka. CSF cell count classified the patient as being at stage 2. Unexpectedly, PSG did not show any SOREM, although there was a disturbed sleep distribution, which was in favor of a potential for healing.

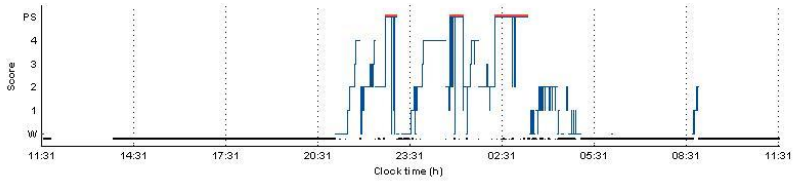
S4 EKACO

06/2005 pre-treatment recording



1 cell
SOREM 0

05/2006 three months after treatment (pentamidine)

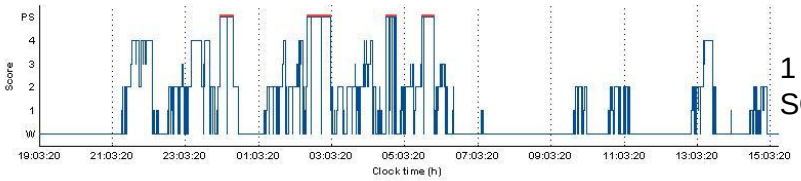


3 cells
SOREM 0

Patient from the Cuvette, who was offered to travel to Brazzaville in May 2006 for a follow-up examination. Treatment (pentamidine) had been administered at the Mossaka Centre 3 months before the investigation, CSF cell count classified the patient as being at stage 1. PSG and cell counts were in favor of a good healing process. Nevertheless, follow-up procedures were not pursued because of the difficulties and cost engendered by transport from the Cuvette to either Mpouya or Brazzaville.

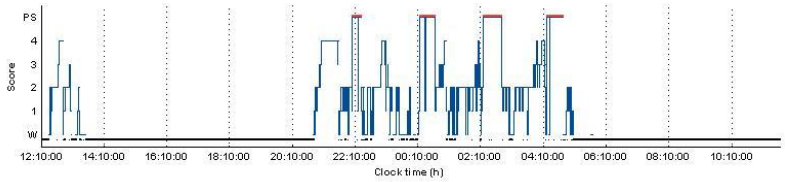
S5 DIACH

05/2005 pre-treatment recording



1 cell
SOREM 0

05/2006 twelve months after treatment (pentamidine)

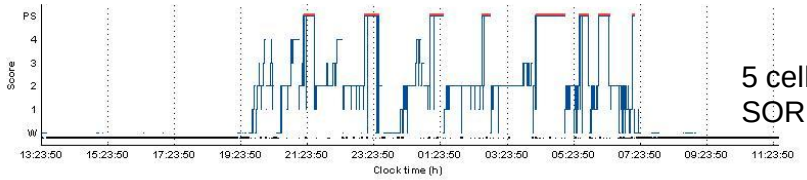


5 cells
SOREM 0

Patient from the Cuvette, who was offered to travel to Brazzaville in May 2006 for a 12-month follow-up examination. Treatment (pentamidine) had been administered at the Mossaka Centre one year before, immediately after the first investigation. Following the presentation of the patient, CSF cell count classified the patient as being at stage 1. PSG and cell counts were in favor of a good healing process. Nevertheless, follow-up procedures were not pursued because of the difficulties and cost engendered by transport from the Cuvette to either Mpouya or Brazzaville.

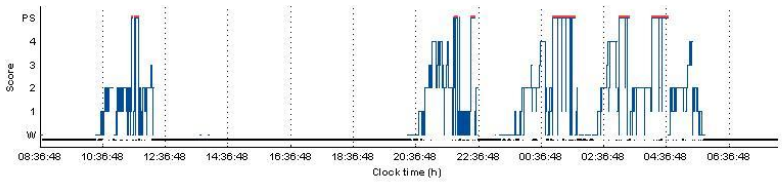
S6 OSSJE

05/2005 before treatment



5 cells
SOREM 0

05/2006 eleven months after treatment (pentamidine)

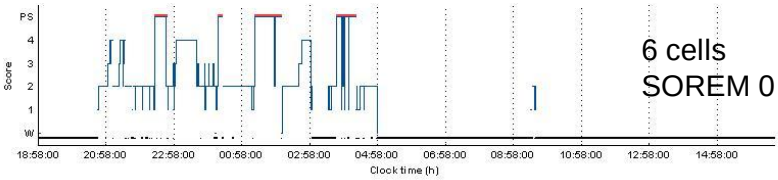


1 cell
SOREM 0

Patient who had contracted the disease in the Couloir focus and who visited the National Control Programme at Brazzaville on his own will and was treated immediately. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. PSG and cell counts were in favor of a good healing process. However, the patient was co-infected by the human immunodeficiency virus and died from an opportunistic infection after having been wounded by a corrugated iron plaque

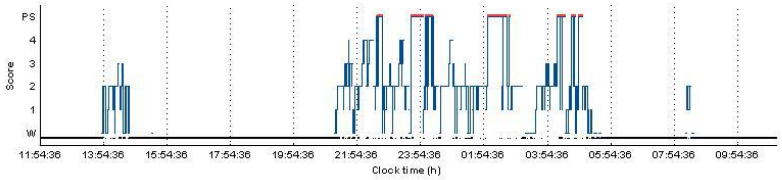
S7 SAMGE

11/2005 before treatment



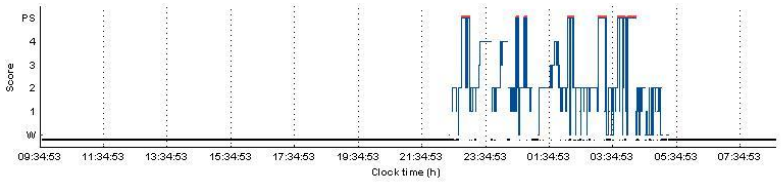
6 cells
SOREM 0

06/2006 one month after treatment (pentamidine)



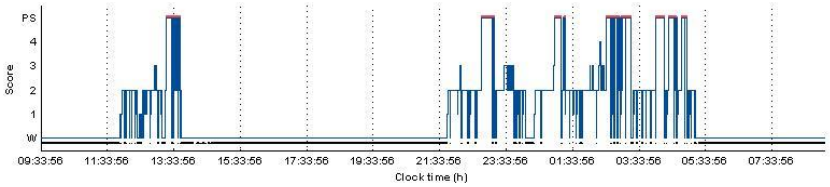
3 cells
SOREM 0

12/2006 seven months after treatment



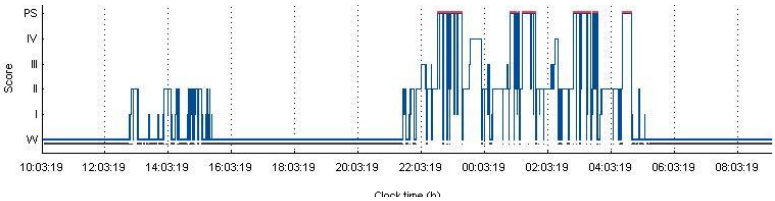
1 cells
SOREM 0

06/2007 thirteen months after treatment



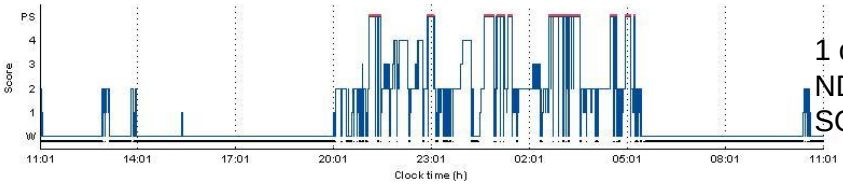
1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 nineteen months after treatment



1 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 twenty-five months after treatment

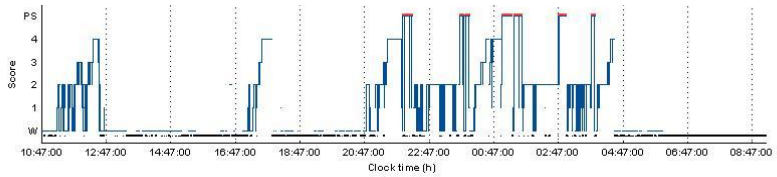


1 cell
ND CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Mpouya. CSF cell count classified the patient as being at intermediate stage, but treatment (pentamidine) was self-delayed. During the follow-up, normal PSG and cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF.

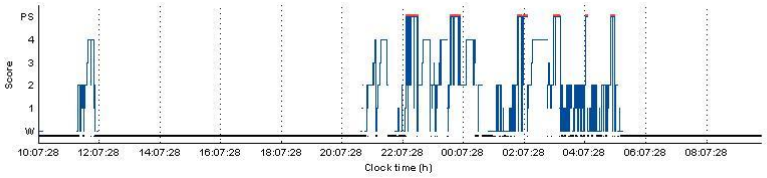
S8 BOUCH

11/2005 before treatment



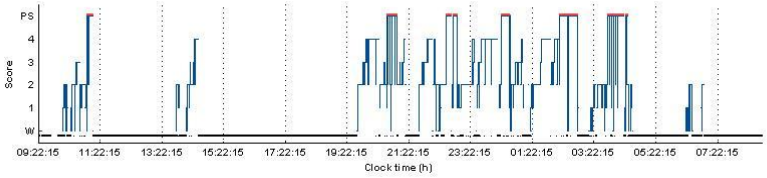
6 cells
SOREM 0

06/2006 one month after treatment (pentamidine)



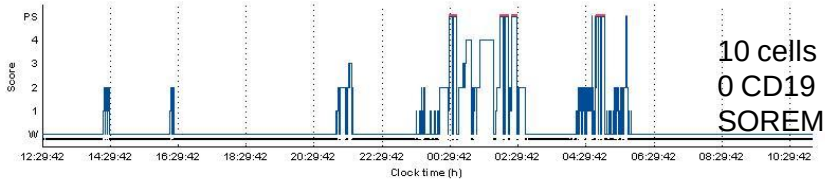
8 cells
SOREM 0

12/2006 seven months after treatment



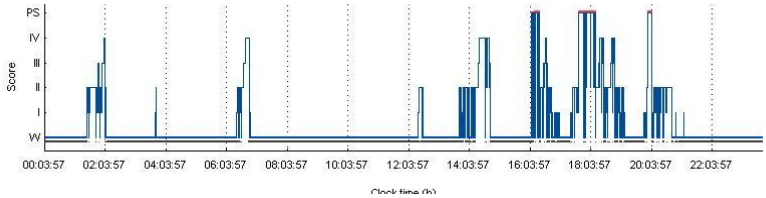
3 cells
SOREM 0

06/2007 thirteen months after treatment



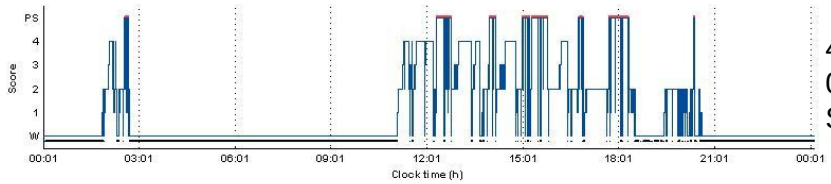
10 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 nineteen months after treatment



3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 2

06/2008 twenty five months after treatment

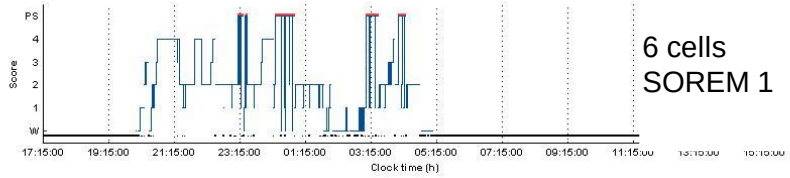


4 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Mpouya. CSF cell count classified the patient as being at intermediate stage, but treatment (pentamidine) was self-delayed. During the follow-up, normal PSG and cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF. One SOREM occurred in the December recording, most certainly due to severe insomnia and sleep disruption related to a bad conflictual situation with her husband S28ALIBA.

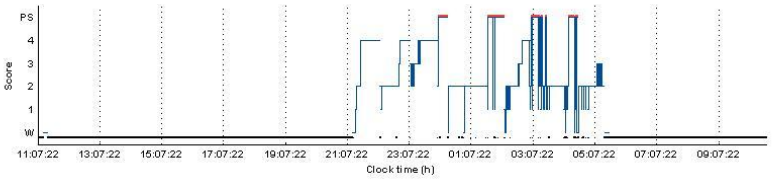
S9 OLAOL

11/2005 before treatment



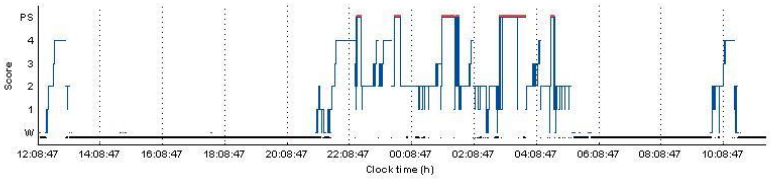
6 cells
SOREM 1

06/2006 two months after treatment (pentamidine)



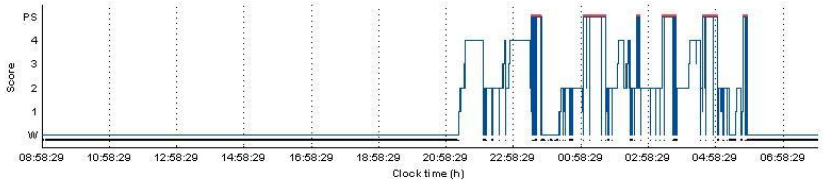
2 cells
SOREM 0

12/2006 eight months after treatment



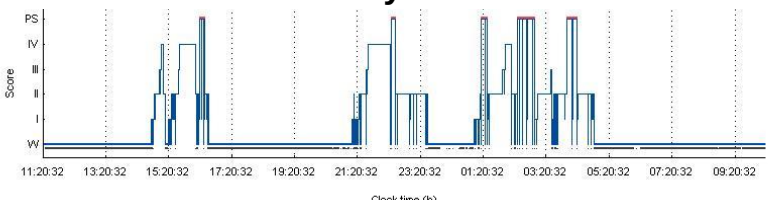
2 cells
SOREM 0

06/2007 fourteen months after treatment



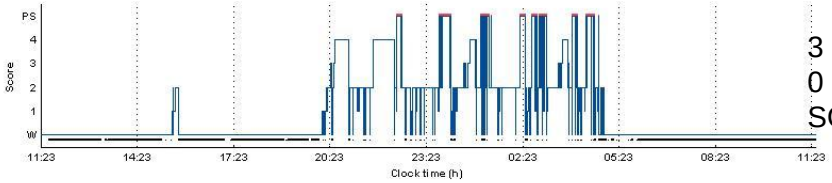
4 cells
ND CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 twenty months after treatment



4 cells
0 CD19 B cell
SOREM 1

06/2008 twenty six months after treatment

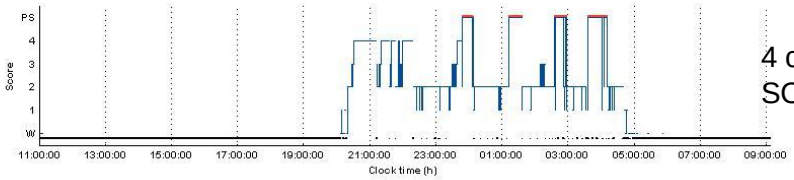


3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Mpouya. CSF cell count classified the patient as being at intermediate stage, but treatment (pentamidine) was self-delayed. During the follow-up, PSG and cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF. However, unexpectedly, a SOREM occurred in the middle of the December 2007 night recording.

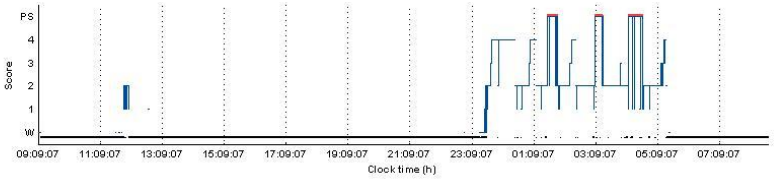
S10 OKASO

11/2005 four months before treatment (self-delayed treatment)



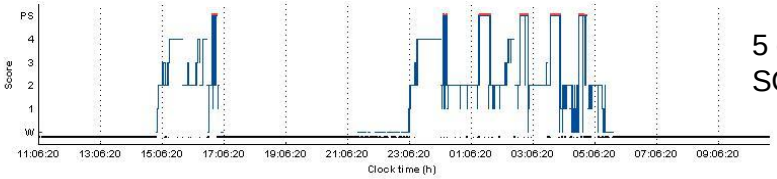
4 cells
SOREM 0

06/2006 one month after treatment (pentamidine)



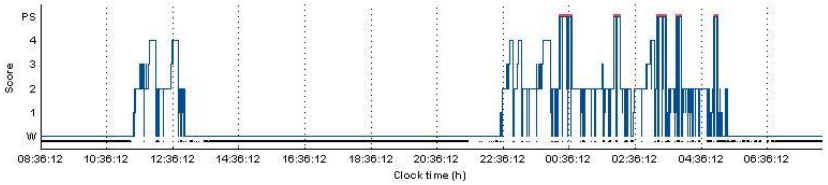
13 cells
SOREM 0

12/2006 eight months after treatment



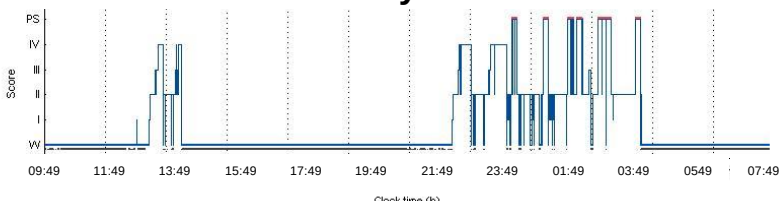
5 cells
SOREM 0

06/2007 fourteen months after treatment



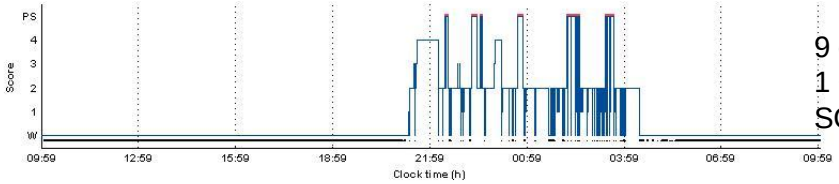
4 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 twentymonths after treatment



8 cells
1 CD19 B cell
SOREM 0

12/2008 twenty six months after treatment

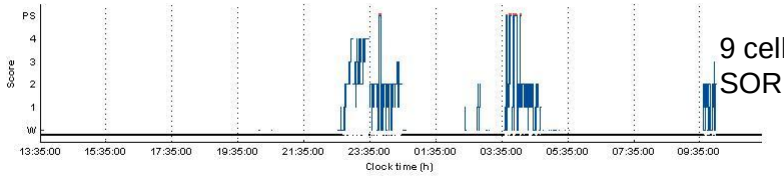


9 cells
1 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Mpouya. CSF cell count classified the patient as being at stage 1, Treatment (pentamidine) was self-delayed. Immediately prior to treatment, CSF cell count jumped to 18 cells/µL. The patient presented abnormal psychiatric symptoms. However, the biological signs indicated that HAT has been treated successfully. The elevated CSF cell count may be due to another evolving CNS disease, although no such pathology could be diagnosed at Brazzaville. PSG was normal before treatment and remained normal throughout the follow-up process, thus favoring the non HAT origin of psychiatric and CSF disturbances.

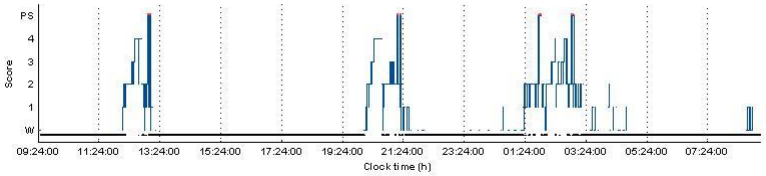
S11 NGUPA

11/2005 before treatment



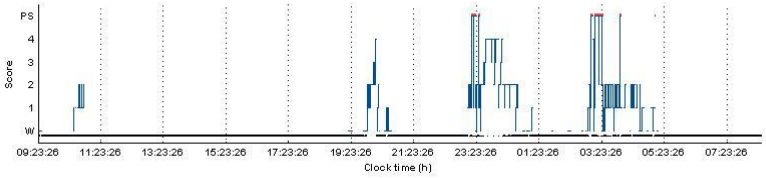
9 cells
SOREM 1

06/2006 six months after treatment (pentamidine)



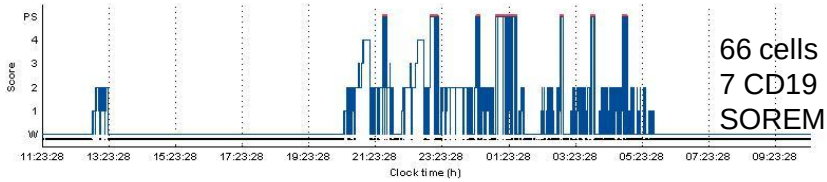
6 cells
SOREM 0

12/2006 twelve months after treatment



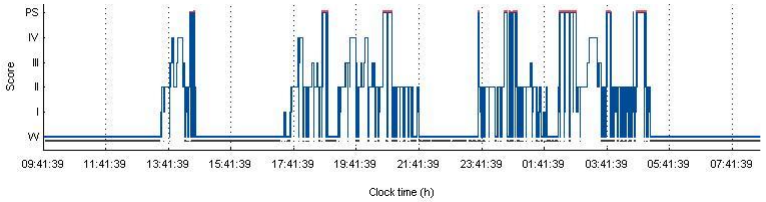
10 cells
SOREM 2

06/2007 eighteen months after treatment



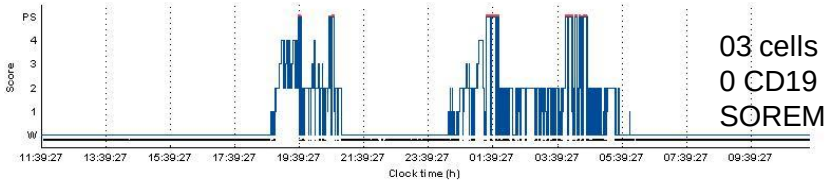
66 cells
7 CD19 B cells
SOREM 0

12/2007 twenty four months after treatment



64 cells
16 CD19 B cells
SOREM 1

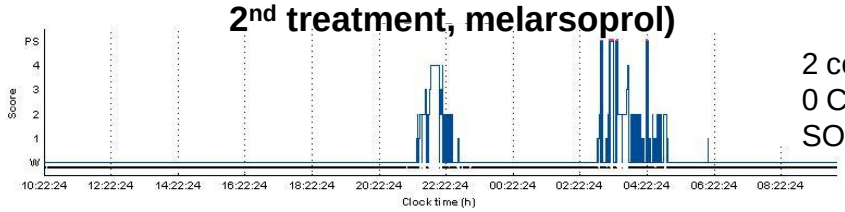
06/2008 thirty months after after first treatment (six months after 2nd treatment, melarsoprol)



03 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

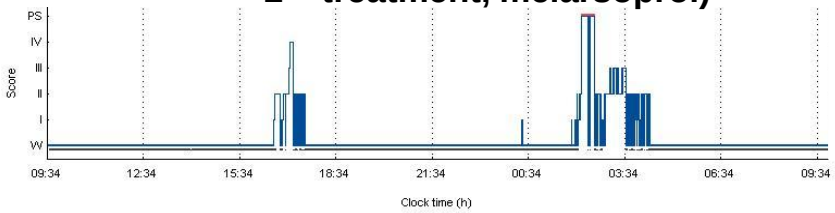
S11 NGUPA

12/2008 thirty six months after first treatment (twelve months after 2nd treatment, melarsoprol)



2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 1

07/2009 forty two months after first treatment (eighteen months after 2nd treatment, melarsoprol)

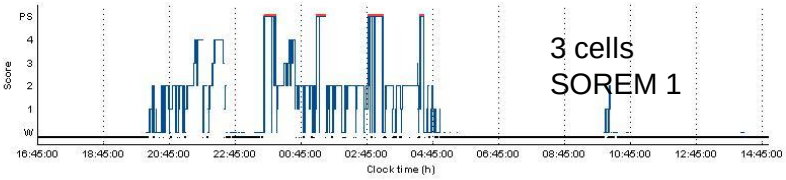


2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 1

Patient from the Couloir focus in the district of Mpouya. CSF cell count classified the patient as being at intermediate stage, and the patient received appropriate treatment (pentamidine) immediately after the diagnostic investigation. However, PSG revealed abnormalities, such as SOREM and abnormal sleep distribution in the nychthemeron. Such disturbances lasted until the 12-month follow-up evaluation. They were attributed to heavy addiction to smoking local hemp. At the 18-month follow-up investigation, the biological status of the patient worsened with elevated CSF cell counts. The application of the new CD19 technique to detect B lymphocytes revealed numerous CSF CD19 positive cells. The patient was sent to be treated to the Gamboma hospital. Although he was allocated with an indemnity to cover his expenses, he did not travel to Gamboma. Nevertheless, he presented himself at the following investigation in December 2007 and was found with elevated counts of CSF white cells and CD19 positive cells. This time, he was driven to Gamboma where he received melarsoprol treatment. Since then, three follow-up examinations showed a normalization of CSF white cell counts and CD19 positive cells. However, the severe PSG abnormalities persisted in this patient who also presented behavioral and mental disturbances. The PSG alterations may therefore be due to another neuropsychiatric affection and/or to the heavy addicted to local hemp.

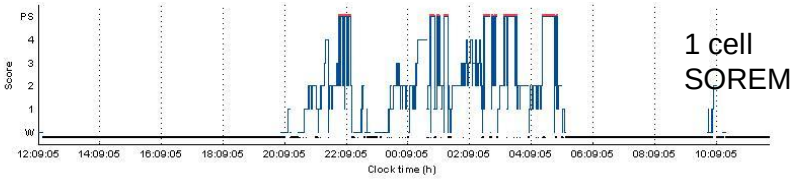
S12 MAKAG

11/2005 before treatment



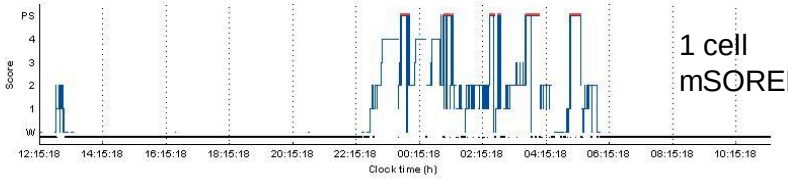
3 cells
SOREM 1

06/2006 six months after treatment (pentamidine)



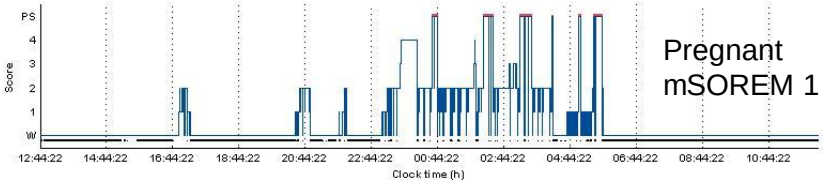
1 cell
SOREM 0

12/2006 twelve months after treatment



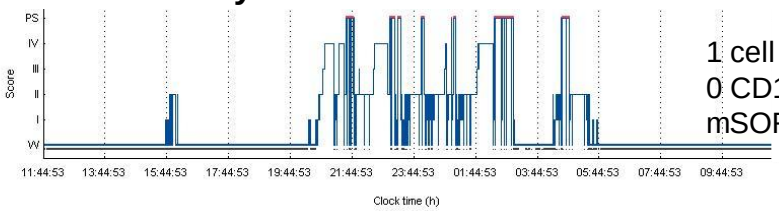
1 cell
mSOREM 1

06/2007 eighteen months after treatment



Pregnant
mSOREM 1

12/2007 twenty four months after treatment

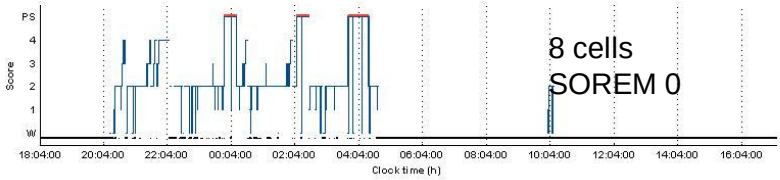


1 cell
0 CD19 B cell
mSOREM 1

Patient from the Couloir focus, district of Mpouya. CSF cell count classified the patient as being at intermediate stage, but treatment (pentamidine) was self-delayed. One SOREM was observed in the diagnostic recording. During the follow-up, PSG and cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF. However, note the occurrence of one morning SOREM (mSOREM) on three occasions during the follow-up recordings, related to feeding the children. Such morning SOREM may not represent any pathological value.

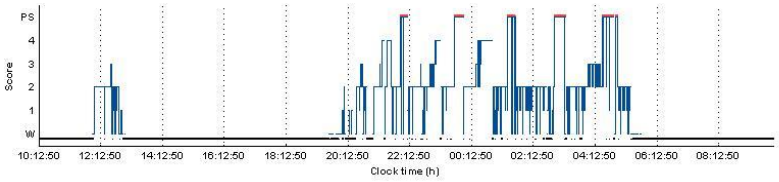
S13 PEMCH

11/2005 before treatment



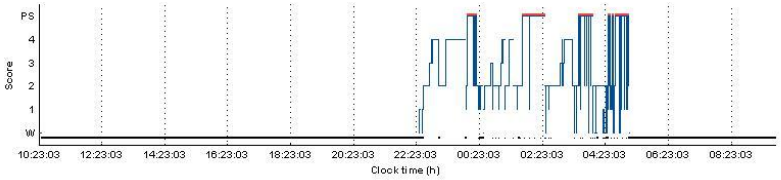
8 cells
SOREM 0

06/2006 six month after treatment (pentamidine)



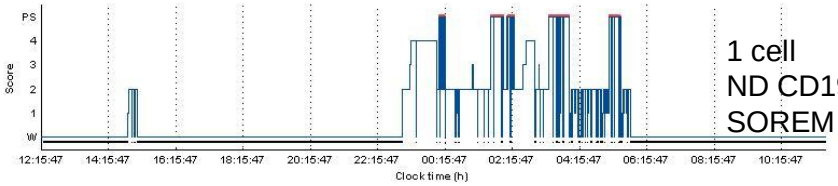
1 cell
SOREM 0

12/2006 twelve months after treatment



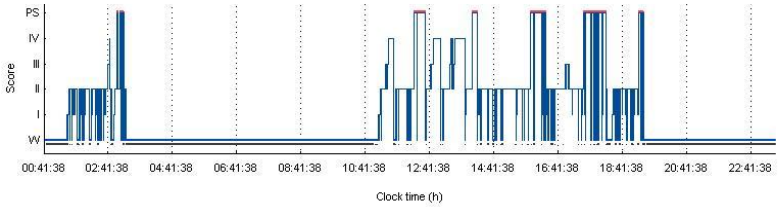
1 cell
SOREM 0

06/2007 eighteen months after treatment



1 cell
ND CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 twenty four months after treatment

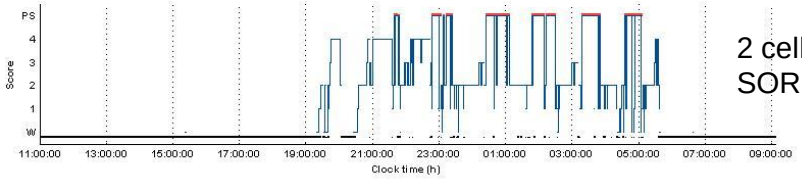


4 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Mpouya. CSF cell count classified the patient as being at intermediate stage. She traveled to Gamboma, where she was treated with pentamidine. During the follow-up, normal PSG and cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF.

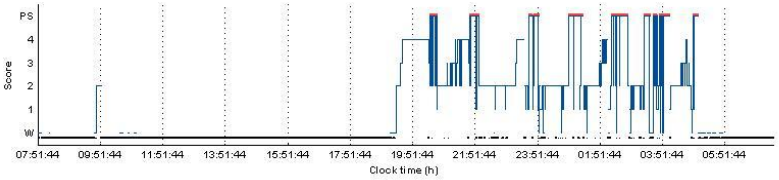
S14 DOUHU

11/2005 before treatment



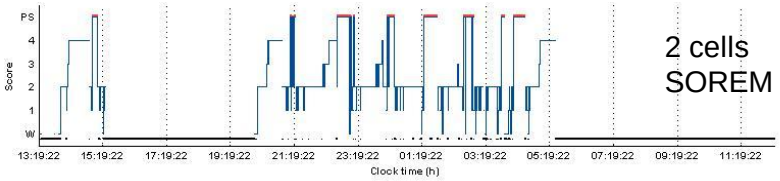
2 cells
SOREM 0

06/2006 two months after treatment (pentamidine)



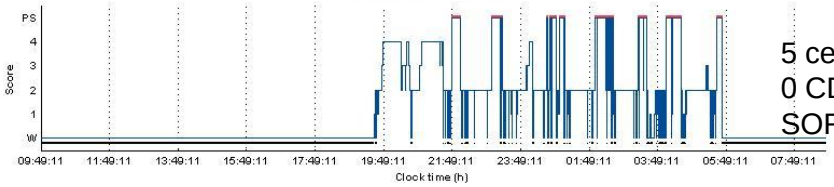
6 cells
SOREM 0

12/2006 eight months after treatment



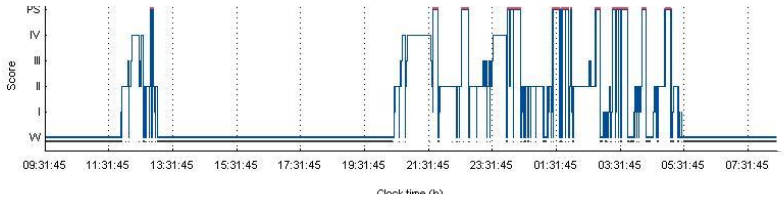
2 cells
SOREM 0

06/2007 fourteen months after treatment



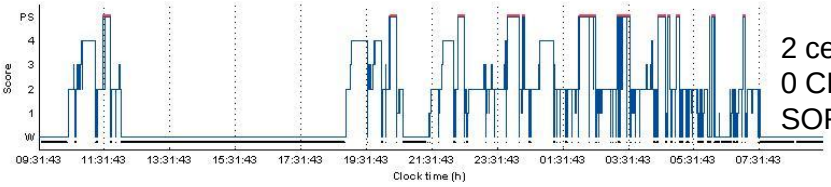
5 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 twenty months after treatment



3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 twenty six months after treatment

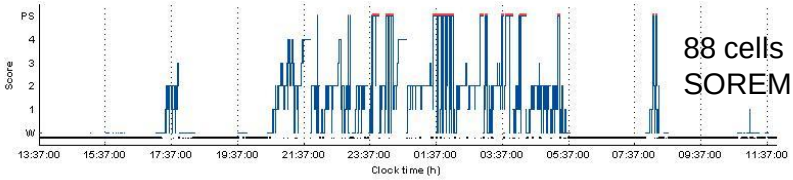


2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Mpouya. CSF cell count classified the patient as being at stage 1, but treatment (pentamidine) was self-delayed. During the follow-up, PSG and cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF.

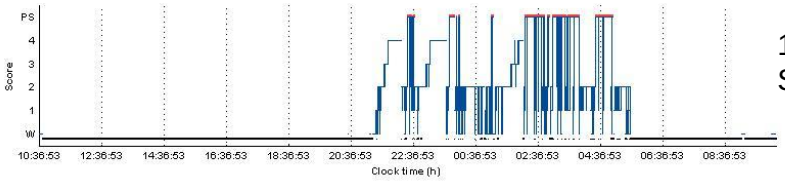
S15 MBACL

11/2005 before treatment



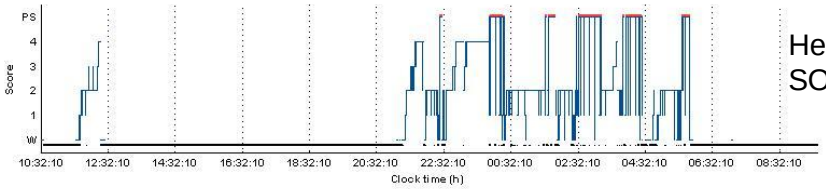
88 cells
SOREM 1

06/2006 two months after treatment (eflornithine)



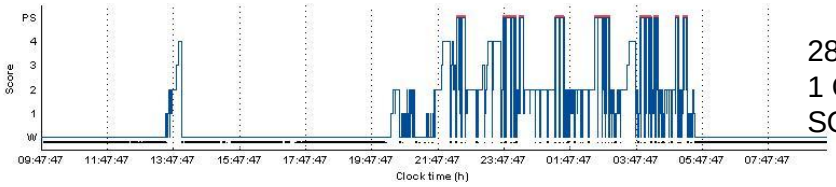
11 cells
SOREM 0

12/2006 eight months after treatment



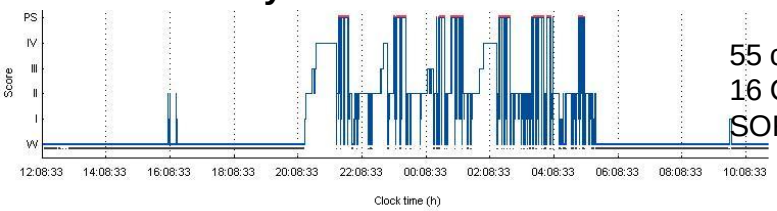
Hematic
SOREM 0

06/2007 fourteen months after treatment



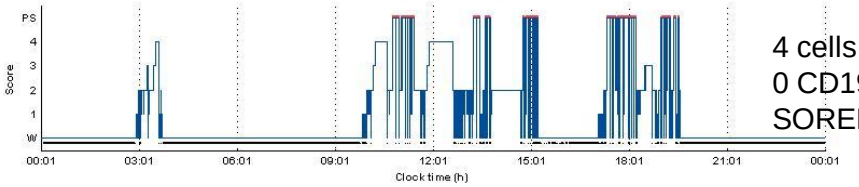
28 cells
1 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 twenty months after treatment



55 cells
16 CD19 B cells
SOREM 0

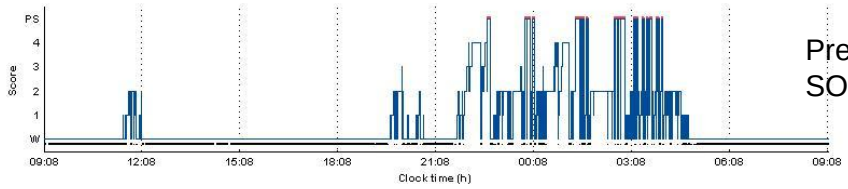
06/2008 twenty six months after treatment, six months after 2nd treatment (melarsoprol)



4 cells
0 CD19 B cell
SOREM 1

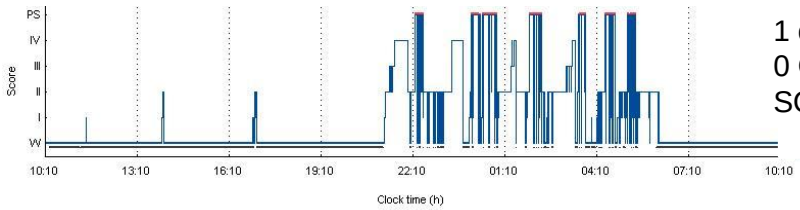
S15 MBACL

12/2008 thirty two months after treatment, twelve months after 2nd treatment (melarsoprol)



Pregnant
SOREM 0

06/2009 thirty eight months after treatment, eighteen months after 2nd treatment (melarsoprol)

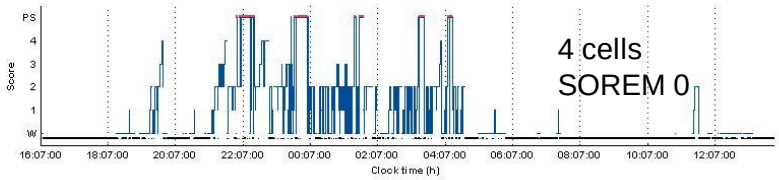


1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Mpouya. CSF cell count classified the patient as being at stage 2. Diagnostic PSG recording showed one morning SOREM. Treatment (eflornithine) was self-delayed and also interrupted on the patient's own will as she left the Gamboma hospital after only one week of treatment instead of 14 days. The patient claimed that she thought that treatment had ended as her neighbors and friends (treated with pentamidine during seven days) were going back to their village. During the follow-up, PSG and cell counts increased in the June 2007 session. The patient did not meet the therapeutic appointment and six months later, her condition was much worse, with an elevated number of CD19 positive cells in the CSF. This time, the patient accepted to be treated. She was conducted to Gamboma where she received melarsoprol. Since treatment, the CSF white cell and CD19 cell counts have normalized, in favor of a good healing process. PSG traces are also entirely normal, except for the recording that followed melarsoprol treatment.

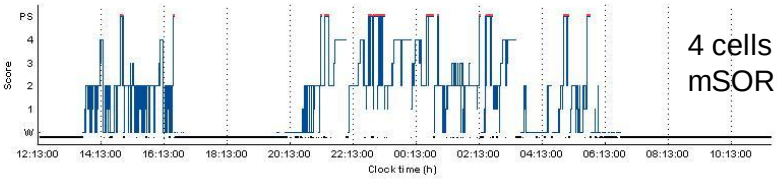
S16 MBOAR

11/2005 before treatment



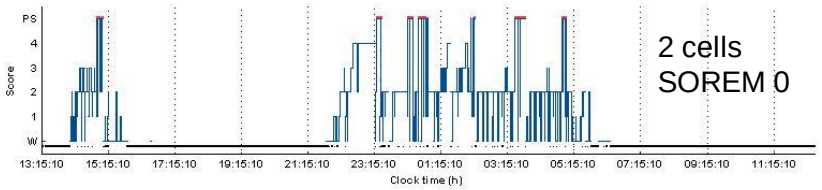
4 cells
SOREM 0

06/2006 five months after treatment (pentamidine)



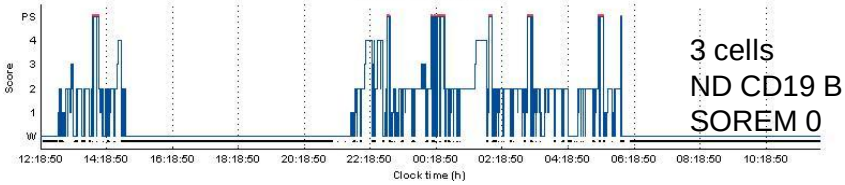
4 cells
mSOREM 0

12/2006 eleven months after treatment



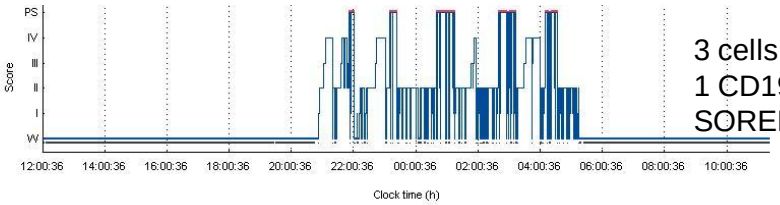
2 cells
SOREM 0

06/2007 seventeen months after treatment



3 cells
ND CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 twenty three months after treatment

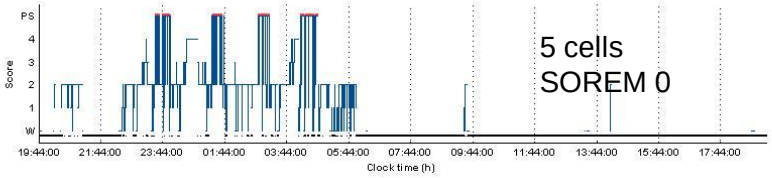


3 cells
1 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Mpouya. CSF cell count classified the patient as being at stage 1, but treatment (pentamidine) was slightly self-delayed. During the follow-up, PSG and cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF. However, one SOREM occurred in the early morning of the June 2006 night recording. As previously stated, such morning SOREMs may not present any pathological value.

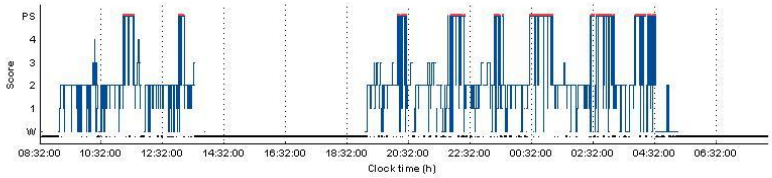
S17 NGAMA

11/2005 before treatment



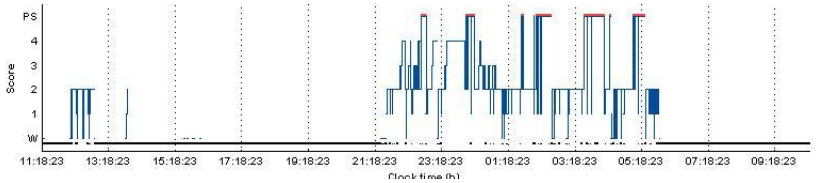
5 cells
SOREM 0

06/2006 five months after treatment (pentamidine)



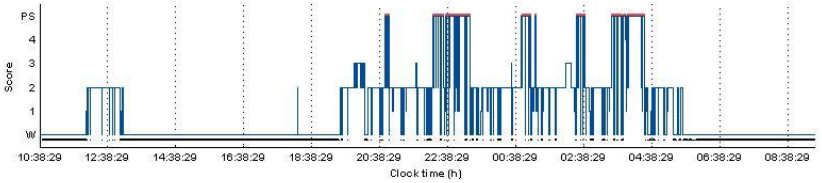
3 cell
SOREM 0

12/2006 eleven months after treatment



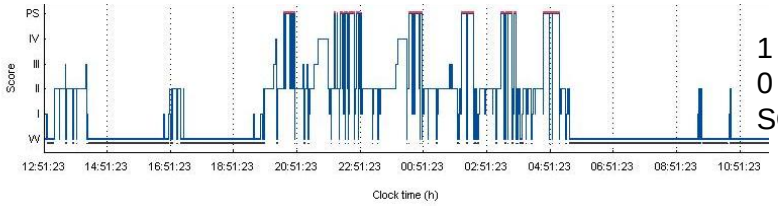
1 cell
SOREM 0

06/2007 seventeen months after treatment



1 cell
NF CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 twenty three months after treatment

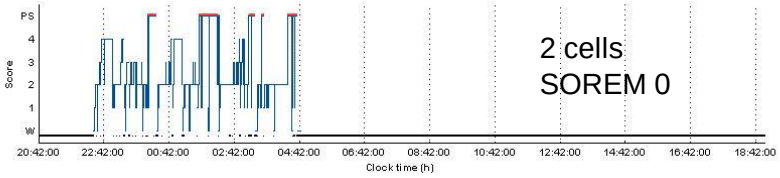


1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Mpouya. CSF cell count classified the patient as being at stage 1, but treatment (pentamidine) was slightly self-delayed. During the follow-up, PSG and cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF.

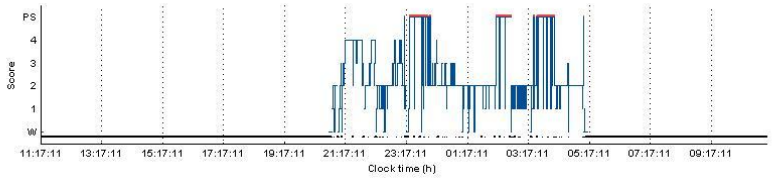
S18 MOLGO

11/2005 before treatment



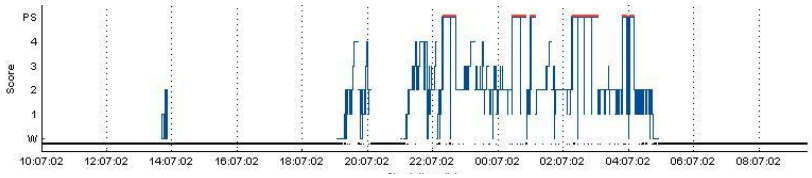
2 cells
SOREM 0

06/2006 two months after treatment (pentamidine)



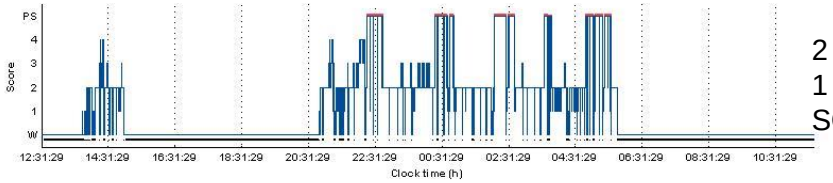
3 cells
SOREM 0

12/2006 eight months after treatment



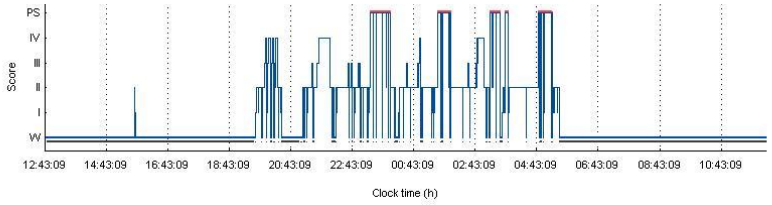
1 cell
SOREM 0

06/2007 fourteen months after treatment



2 cells
1 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 twenty months after treatment

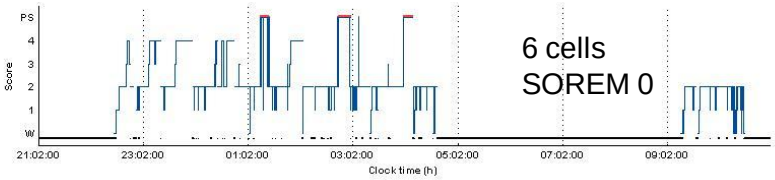


2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Mpouya. CSF cell count classified the patient as being at stage 1, but treatment (pentamidine) was self-delayed. During the follow-up, PSG and cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF.

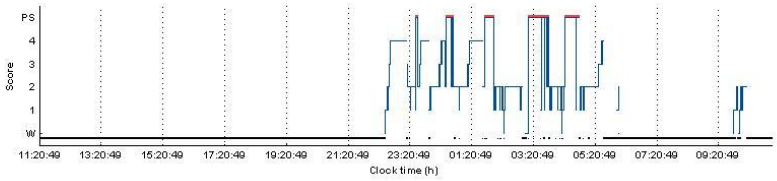
S19 ONDMA

11/2005 before treatment



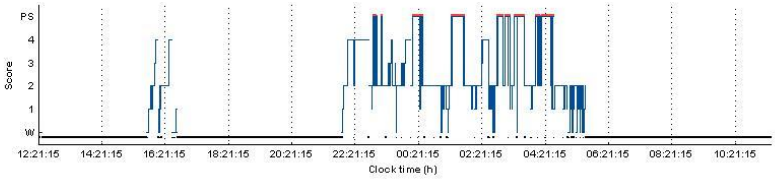
6 cells
SOREM 0

06/2006 six month after treatment (pentamidine)



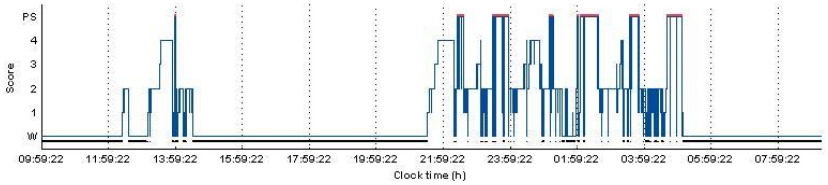
5 cells
SOREM 0

12/2006 twelve months after treatment



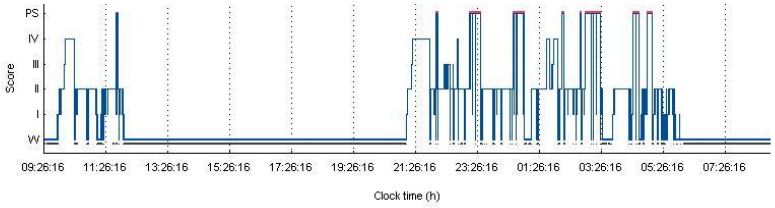
2 cells
SOREM 0

06/2007 eighteen months after treatment



5 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 twenty four months after treatment

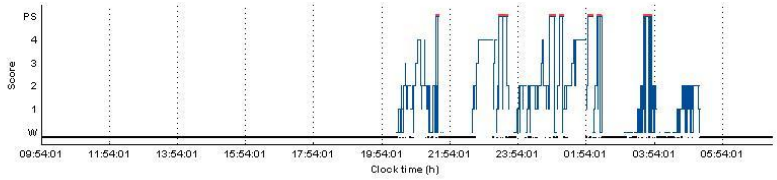


Pregnant
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Mpouya. CSF cell count classified the patient as being at intermediate stage. During the diagnostic PSG recording, the patient became sick with malaria and was treated accordingly. Specific HAT treatment (pentamidine) was immediately undertaken. During the follow-up, PSG and cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF.

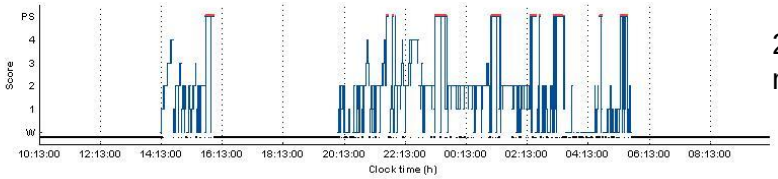
S21 OTAAN

11/2005 before treatment



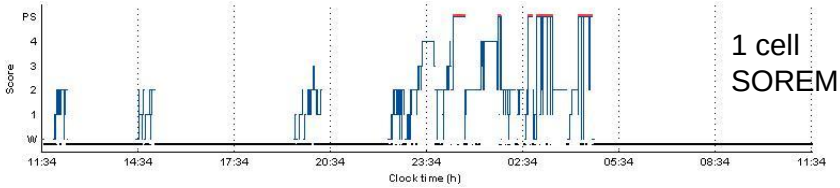
8 cells
mSOREM 1

06/2006 six month after treatment (pentamidine)



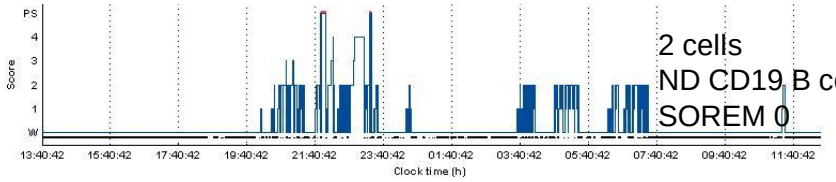
2 cells
mSOREM 1

12/2006 twelve months after treatment



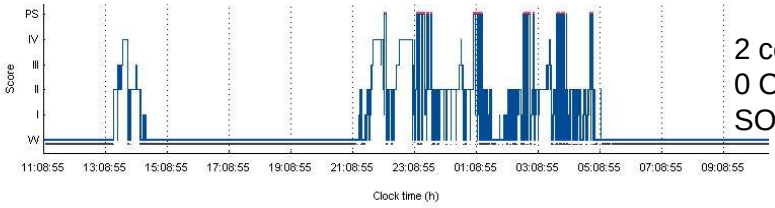
1 cell
SOREM 0

06/2007 eighteen months after treatment



2 cells
ND CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 twenty four months after treatment

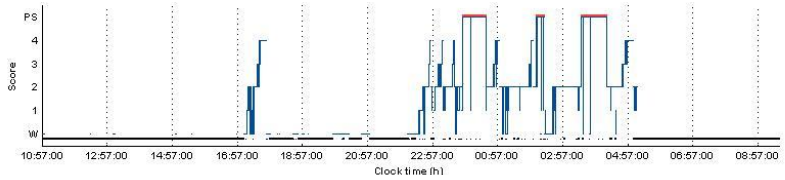


2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Mpouya. CSF cell count classified the patient as being at intermediate stage. Diagnostic PSG showed one morning SOREM. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF when the new technique became available. One morning SOREM occurred in the June 2006 recording. As previously stated, such morning SOREMs may not present any pathological value.

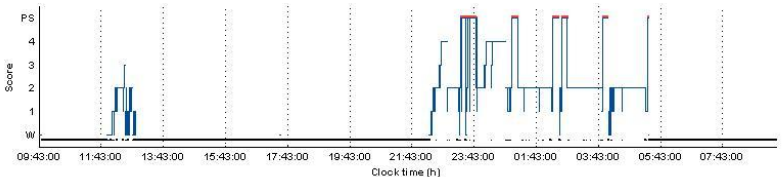
S22 IKEPR

11/2005 before treatment



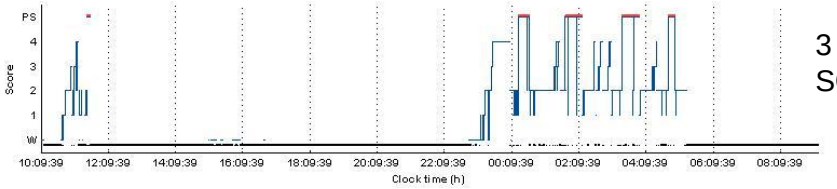
5 cells
SOREM 0

06/2006 two months after treatment (pentamidine)



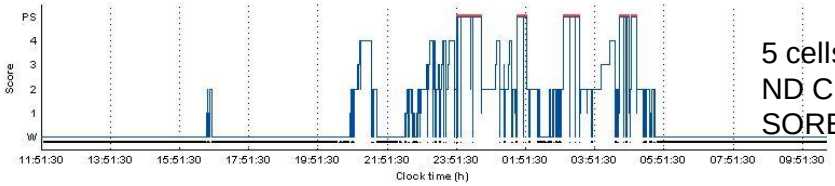
8 cells
SOREM 0

12/2006 eight months after treatment



3 cells
SOREM 0

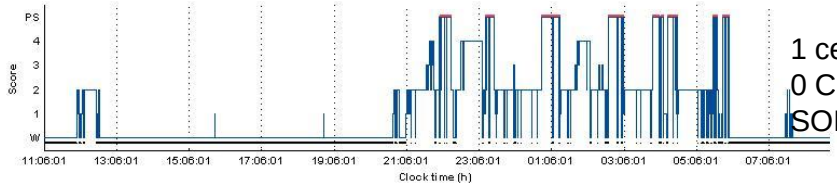
06/2007 fourteen months after treatment



5 cells
ND CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 twenty months after treatment (absent)

06/2008 twenty six months after treatment

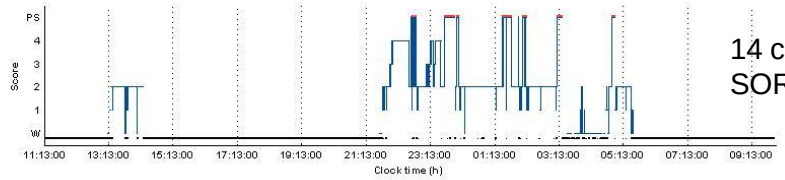


1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Mpouya. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken after a self-imposed delay. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF when the new technique became available.

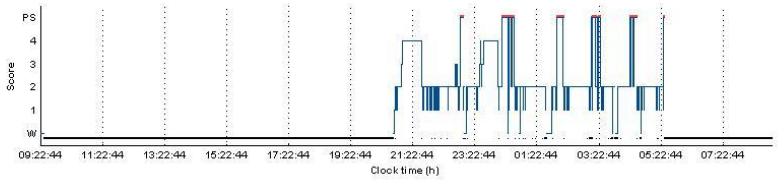
S23 PEACH

11/2005 before treatment



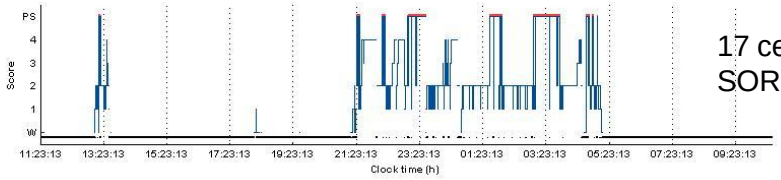
14 cells
SOREM 1

06/2006 one month after treatment (eflornithine)



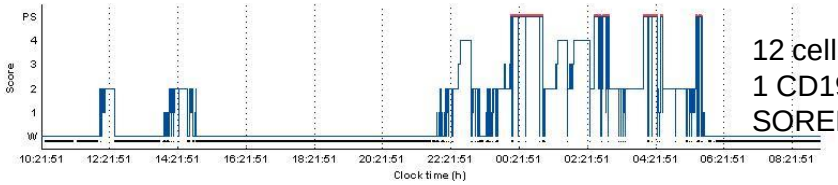
41 cells
SOREM 0

12/2006 seven months after treatment



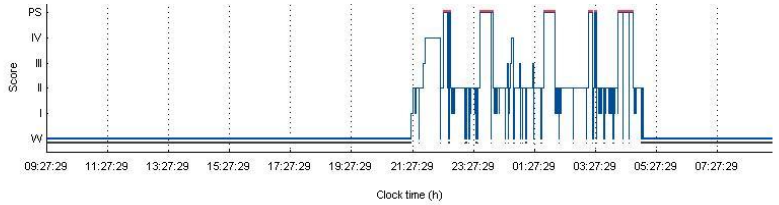
17 cells
SOREM 2

06/2007 thirteen months after treatment



12 cells
1 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 nineteen months after treatment

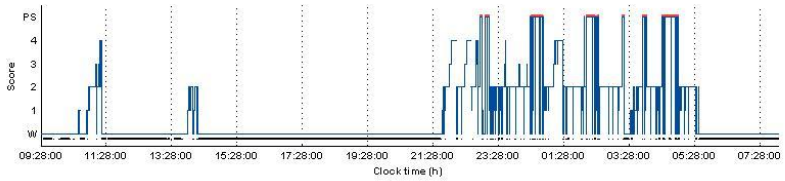


40 cells
4 CD19 B cells
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Mpouya. CSF cell count classified the patient as being at intermediate stage. Diagnostic PSG showed one morning SOREM. Treatment (eflornithine) was undertaken with a self-imposed delay, especially because an increase in the CSF white cell count when the patient presented herself to the hospital. During the follow-up, CSF white cell counts did not resume normal values, although PSG traces were normal. It is important to notice that the patient was co-infected with the human immunodeficiency virus. She was sent to Brazzaville, but refused to be treated. Then, she decided that she was not going to attend follow-up sessions any more.

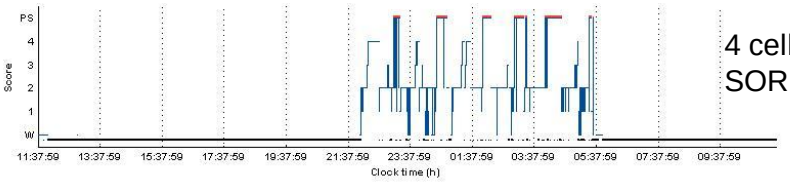
S24 BASLE

11/2005 before treatment



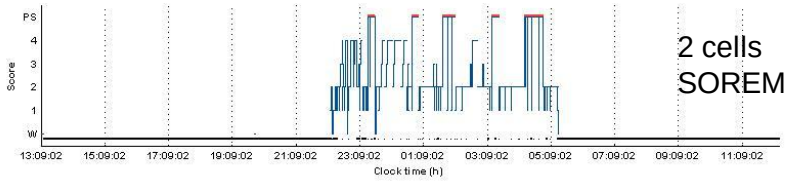
7 cells
SOREM 0

06/2006 two months after treatment (pentamidine)



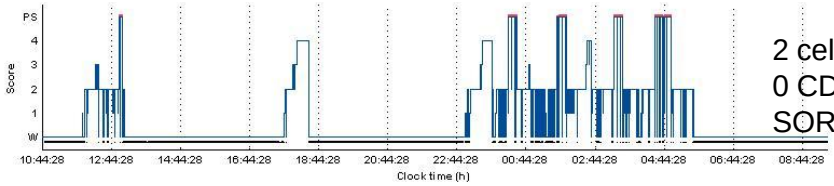
4 cells
SOREM 0

12/2006 eight months after treatment



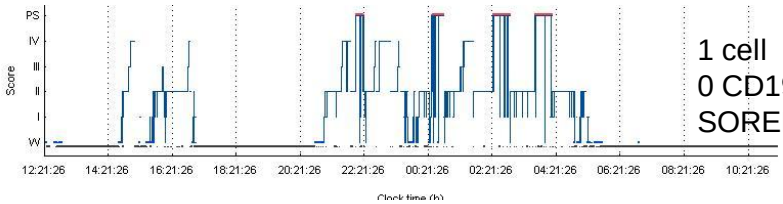
2 cells
SOREM 0

06/2007 fourteen months after treatment



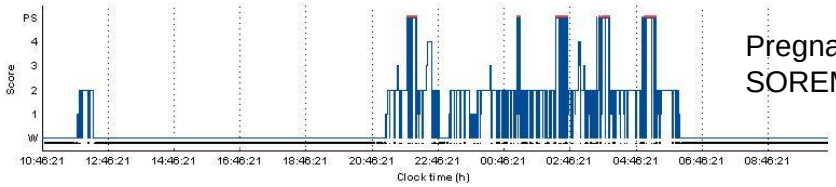
2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 twenty months after treatment



1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 twenty six months after treatment

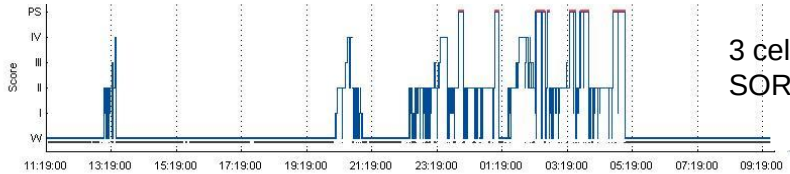


Pregnant
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Mpouya. CSF cell count classified the patient as being at intermediate stage. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken with a self-inflicted delay. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF when the new technique became available.

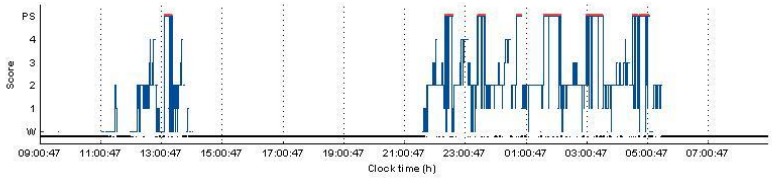
S26 IKELI

11/2005 before treatment



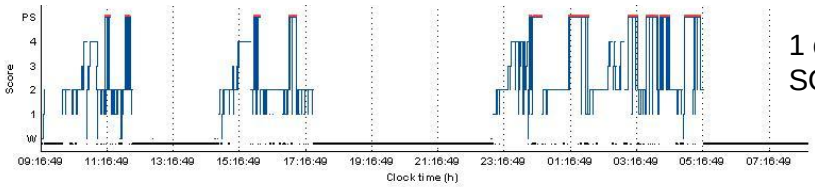
3 cells
SOREM 2

06/2006 two months after treatment (pentamidine)



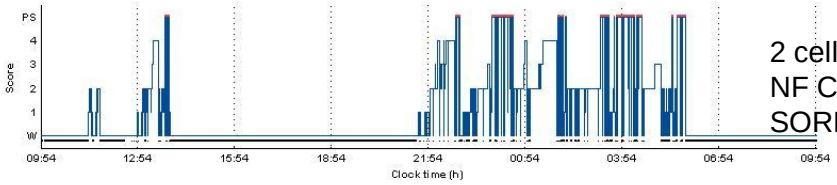
5 cell
SOREM 0

12/2006 eight months after treatment



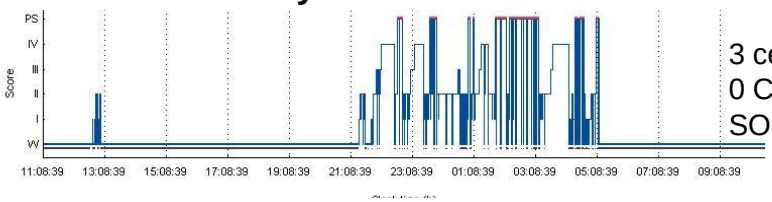
1 cells
SOREM 0

06/2007 fourteen months after treatment



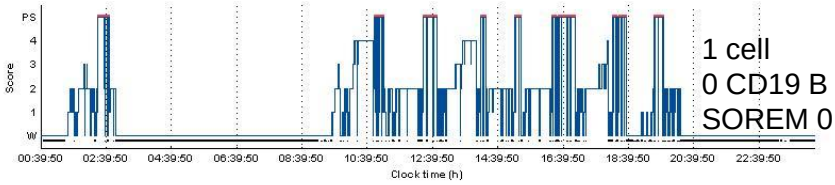
2 cell
NF CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 twenty months after treatment



3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 twenty six months after treatment

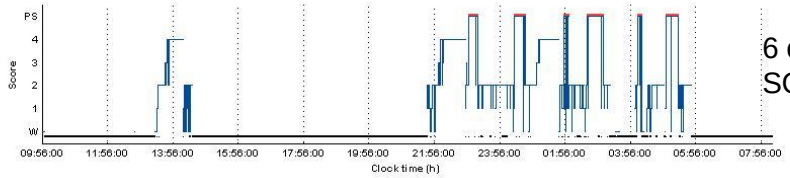


1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Mpouya. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was normal. Treatment (pentamidine) was undertaken with a self-inflicted delay. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF when the new technique became available.

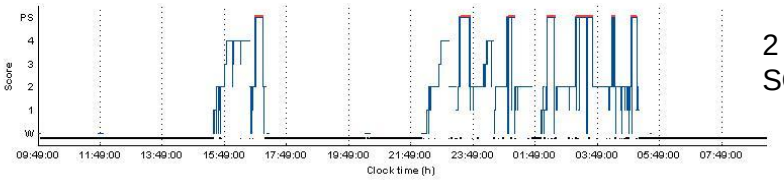
S27 NGAJI

11/2005 before treatment



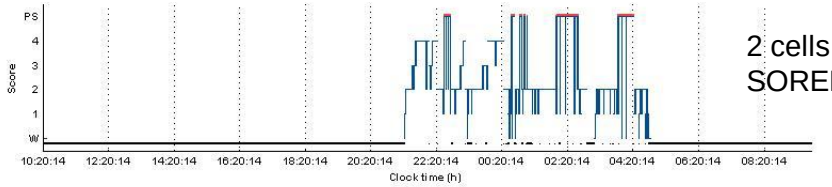
6 cells
SOREM 0

06/2006 two months after treatment (pentamidine)



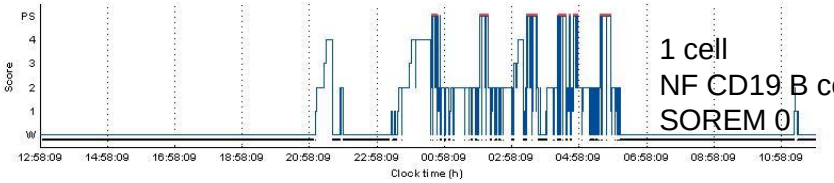
2 cells
SOREM 0

12/2006 eight months after treatment



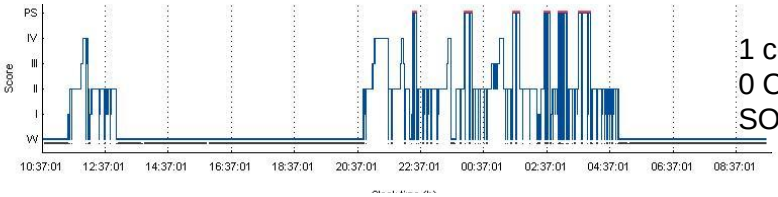
2 cells
SOREM 0

06/2007 fourteen months after treatment



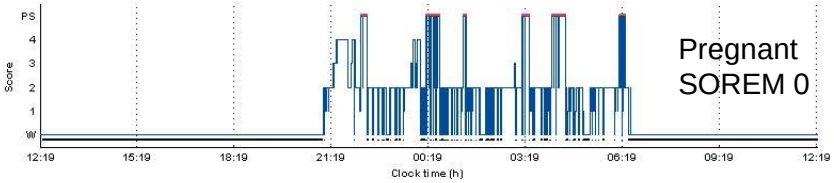
1 cell
NF CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 twenty months after treatment



1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 twenty six months after treatment

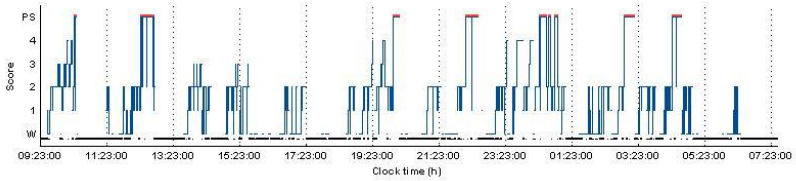


Pregnant
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Mpouya. CSF cell count classified the patient as being at intermediate stage. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken with a self-inflicted delay. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF when the new technique became available.

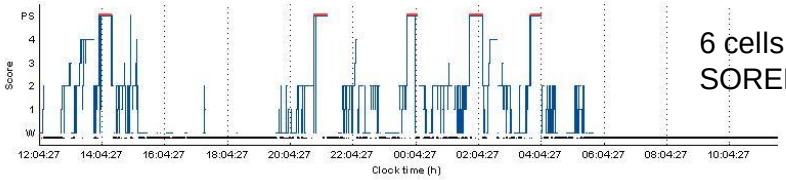
S28 ALIBA

11/2005 before treatment



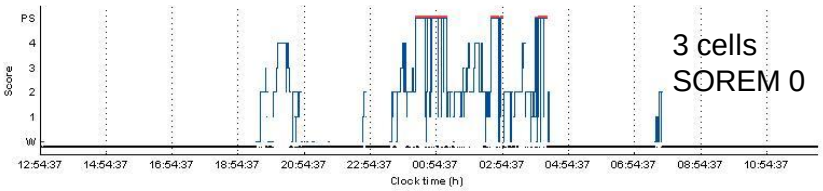
2 cells
SOREM 0

06/2006 two months after treatment (pentamidine)



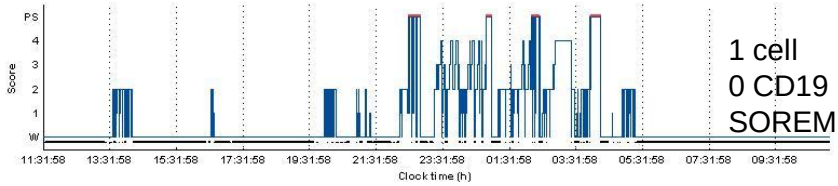
6 cells
SOREM 0

12/2006 eight months after treatment



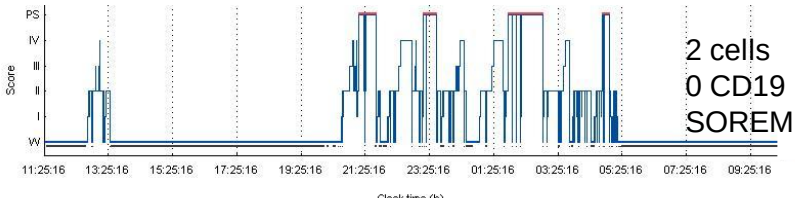
3 cells
SOREM 0

06/2007 fourteen months after treatment



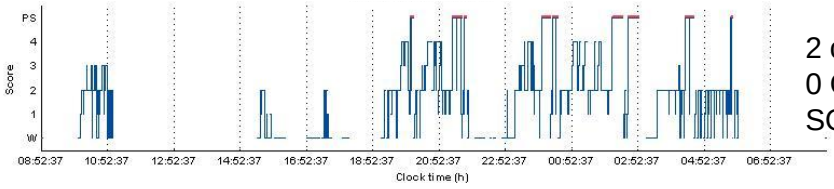
1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 twenty months after treatment



2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 twenty six months after treatment

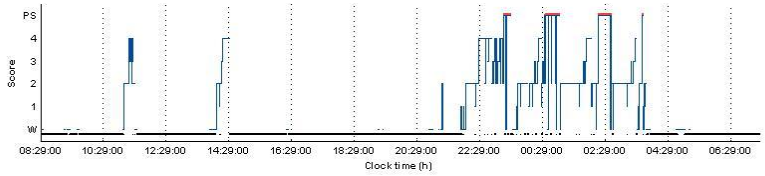


2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Mpouya. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG showed a complete temporal sleep deregulation. Treatment (pentamidine) was undertaken with a self-inflicted delay. During the follow-up, PSG improved and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF when the new technique became available. Note that this patient is a heavy smoker of local hemp.

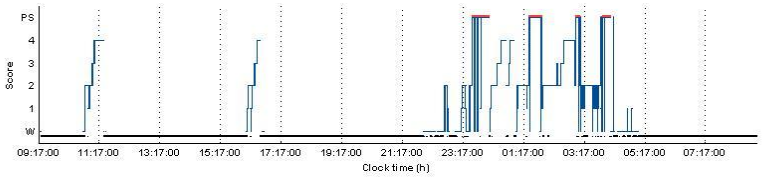
S29 OBABE

11/2005 before treatment



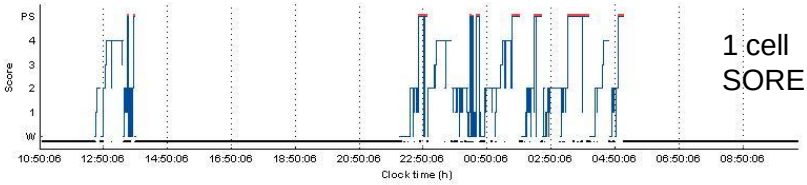
5 cells
SOREM 0

06/2006 two months after treatment (pentamidine)



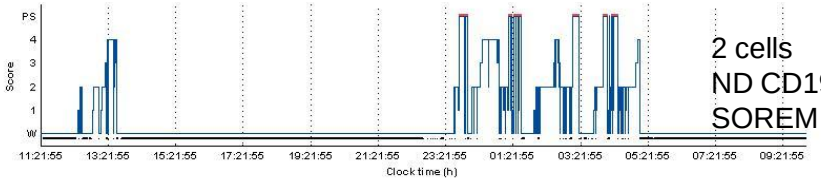
2 cells
SOREM 1

12/2006 eight months after treatment



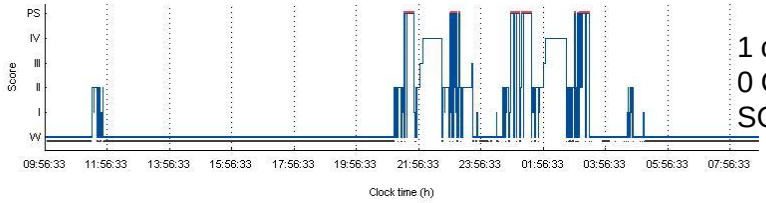
1 cell
SOREM 1

06/2007 fourteen months after treatment



2 cells
ND CD19 B cell
SOREM 2

12/2007 twenty months after treatment

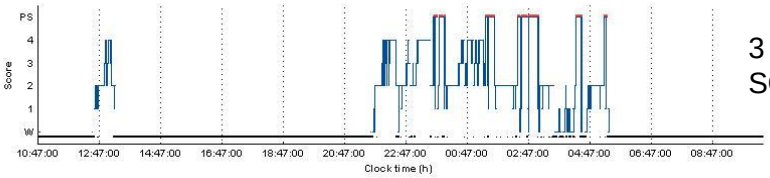


1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 2

Patient from the Couloir focus, district of Mpouya. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken with a self-inflicted delay. During the follow-up, CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF when the new technique became available. The PSG traces, however, showed short latency PS phases during the last 4 recording sessions. This occurrence raises the problem of the co-existence of another pathology (narcolepsy-cataplexy, for example), or even of the development of cerebral damage or sequels, although biological values are normal.

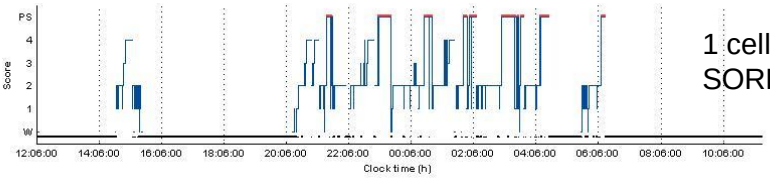
S30 ONDAU

11/2005 before treatment



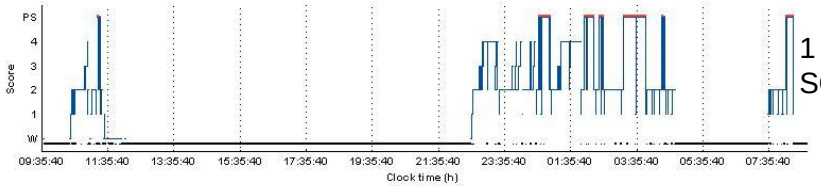
3 cells
SOREM 0

06/2006 two months after treatment (pentamidine)



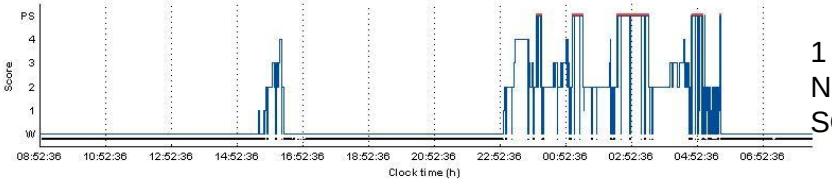
1 cell
SOREM 0

12/2006 eight months after treatment



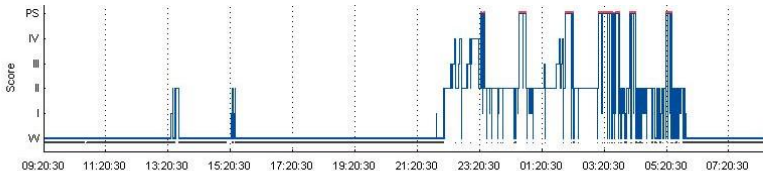
1 cell
SOREM 0

06/2007 fourteen months after treatment



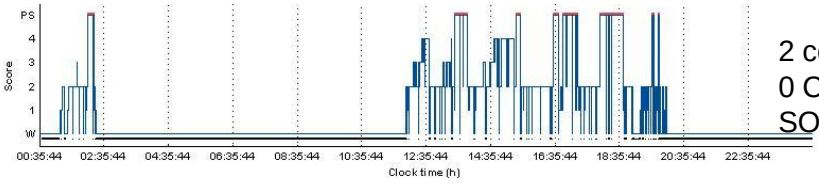
1 cell
ND CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 twenty months after treatment



3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 twenty six months after treatment

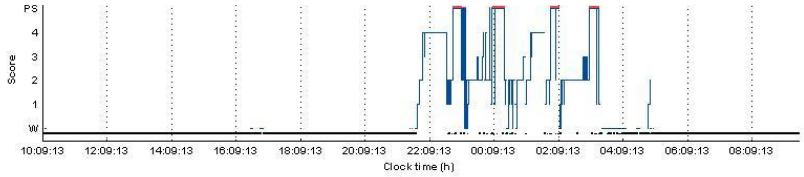


2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Mpouya. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken with a self-inflicted delay. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF when the new technique became available.

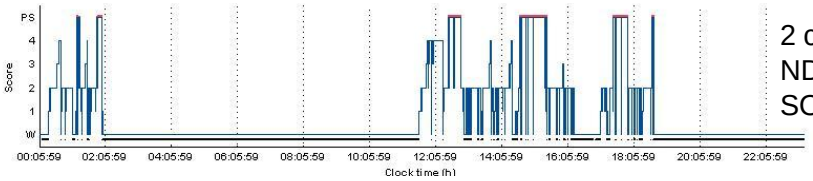
S31 BOKDE

11/2006 pre-treatment recording



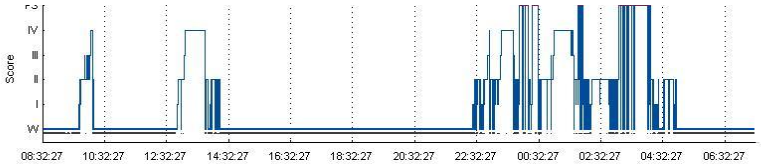
25 cells
SOREM 0

07/2007 five months after treatment (eflornithine)



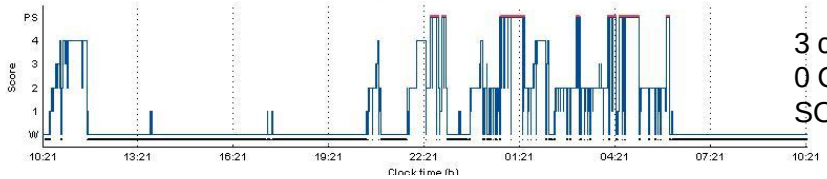
2 cells
ND CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 eleven months after treatment



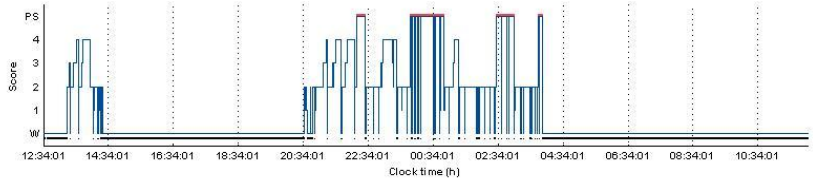
2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 seventeen months after treatment



3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2008 twenty three months after treatment

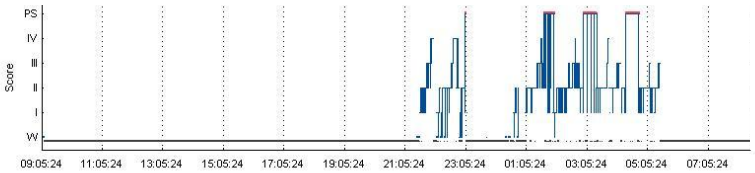


1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Nabé, who was presented by her husband to have a check up because of behavioral disturbances. CSF cell count classified the patient as being at stage 2. However, diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (eflornithine) was undertaken. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF when the new technique became available. This case raises the question of borderline CSF white cell counts. In such cases, control by the CD19 technique may prove very valuable (as observed in two patients participating in the CD19 protocol, S97 ANTEL and S158 MONVI). A PSG recording should also be undertaken.

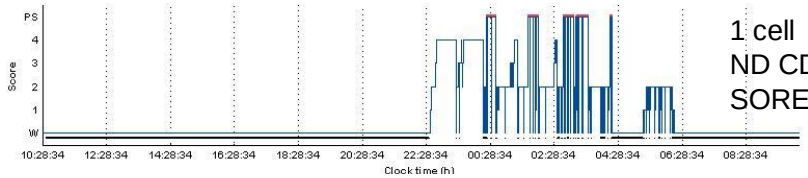
S32 ITOMA

01/2007 pre-treatment recording



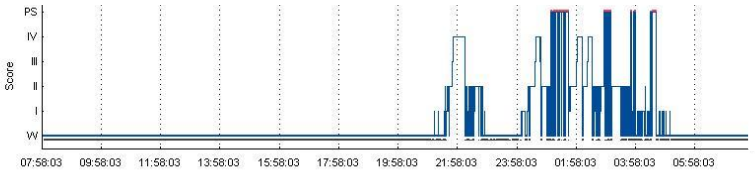
2 cells
SOREM 0

07/2007 five months after treatment (pentamidine)



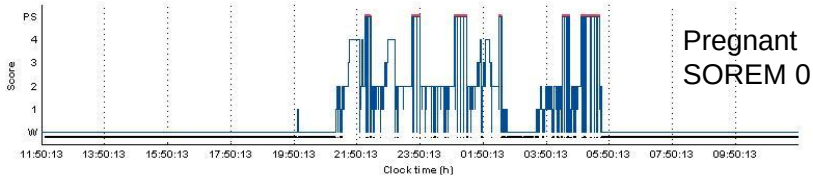
1 cell
ND CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 eleven months after treatment



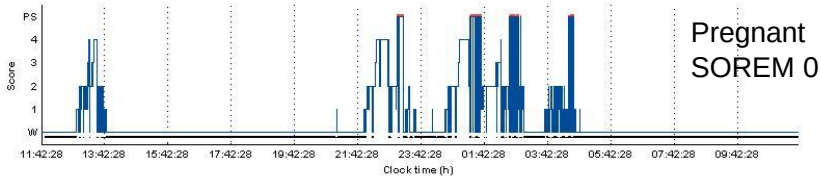
Pregnant
SOREM 0

06/2008 seventeen months after treatment



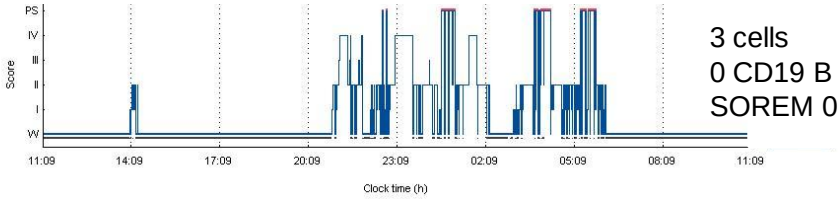
Pregnant
SOREM 0

12/2008 twenty three months after treatment



Pregnant
SOREM 0

07/2009 twenty nine months after treatment

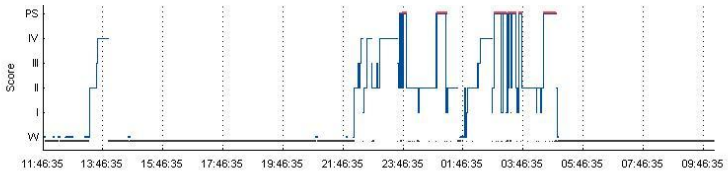


3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal, except for a midnight awakening due to feeding the children. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF when the new technique became available. The patient was always awakened at night to feed her 2 to 4 children, depending on the date of the recording.

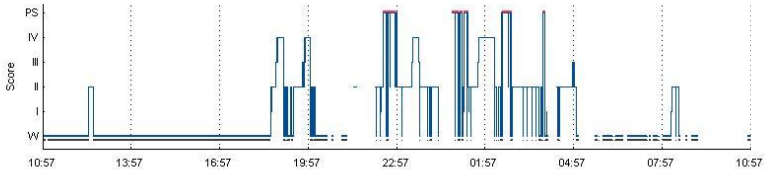
S33 IBAMA

01/2007 pre-treatment recording



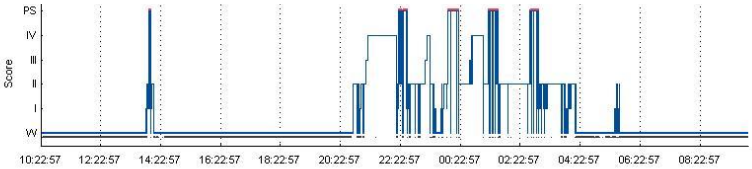
2 cells
SOREM 0

07/2007 five months after treatment (pentamidine)



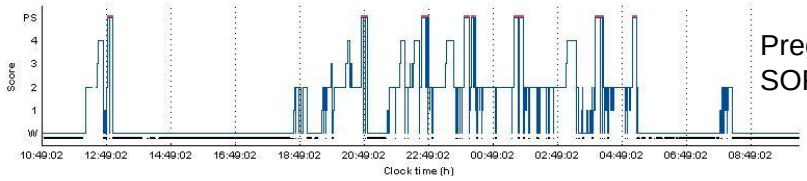
2 cells
ND CD19 B cell
SOREM 0
Ground electrode detached

12/2007 eleven months after treatment



1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

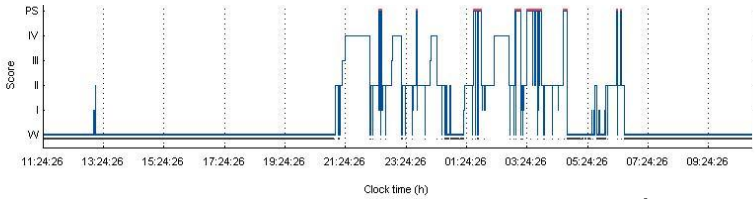
06/2008 seventeen months after treatment



Pregnant
SOREM 0

12/2008 twenty three months after treatment: absent

07/2009 twenty nine months after treatment

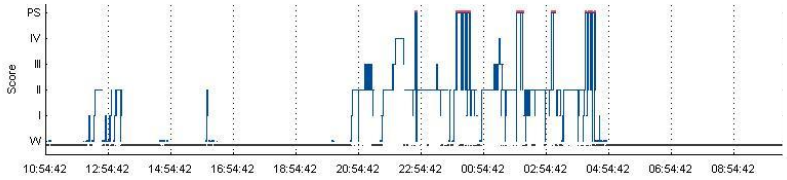


1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF when the new technique became available.

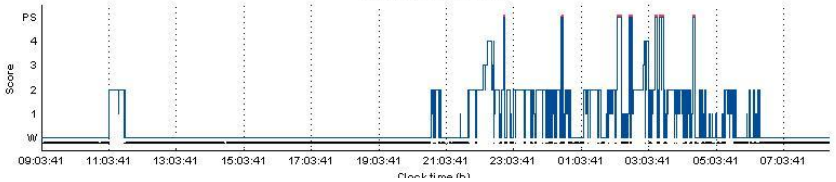
S34 MONCL

01/2007 pre-treatment recording



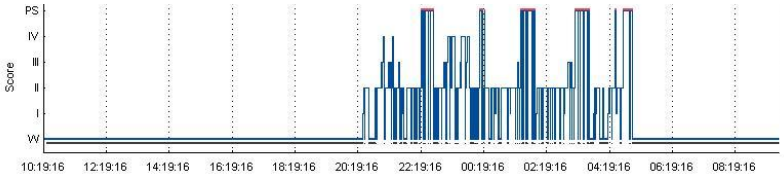
2 cells
SOREM 0

07/2007 five months after treatment (pentamidine)



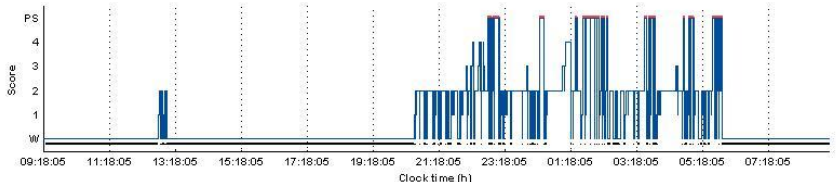
Pregnant
SOREM 0

12/2007 eleven months after treatment



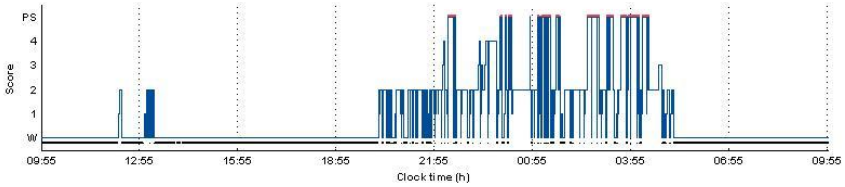
3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 seventeen months after treatment



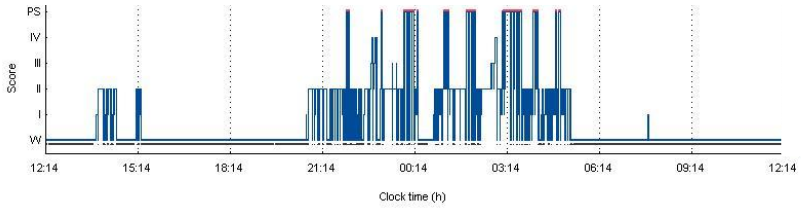
2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2008 twenty three months after treatment



1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

07/2009 twenty nine months after treatment

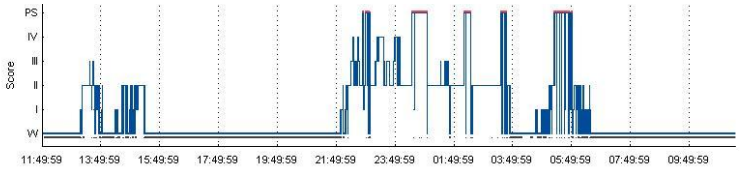


3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF when the new technique became available.

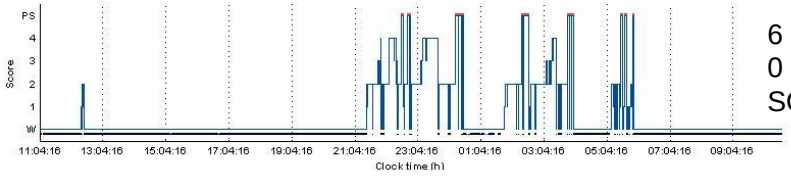
S35 EVEFE

01/2007 pre-treatment recording



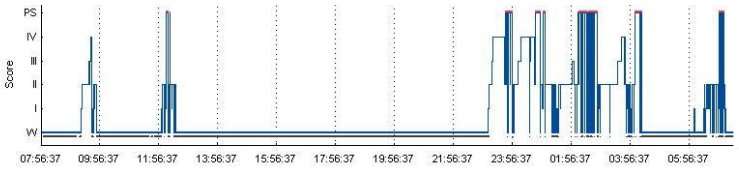
3 cells
SOREM 0

07/2007 five months after treatment (pentamidine)



6 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

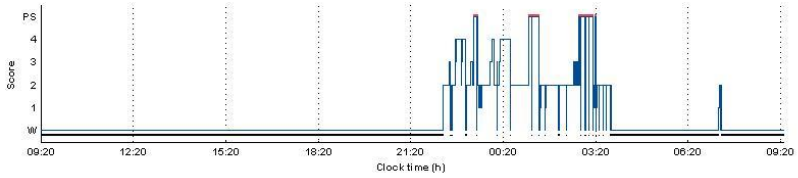
12/2007 eleven months after treatment



1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

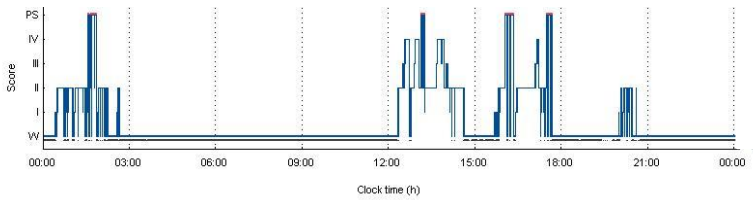
06/2008 seventeen months after treatment: absent

12/2008 twenty three months after treatment



3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

07/2009 twenty-nine months after treatment

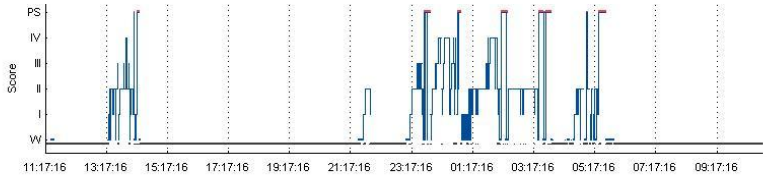


2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic showed one short REM latency in the morning sleep episode following a long awakening due to praying. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF when the new technique became available. As in the diagnostic recording, the follow-up morning or midnight awakening (prayer) was often followed by short REM latency.

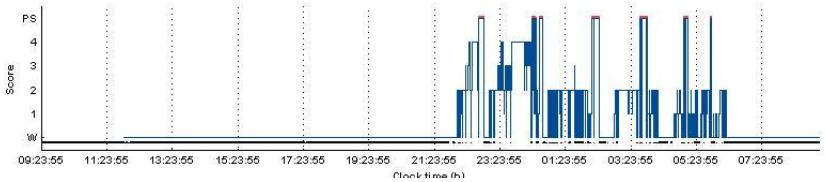
S36 AKOPA

01/2007 pre-treatment recording



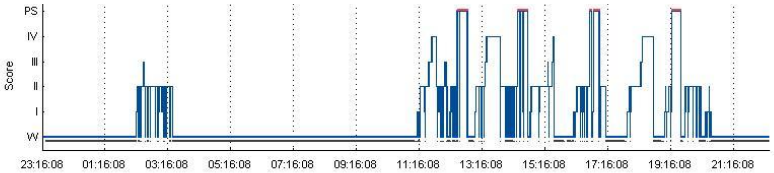
1 cell
SOREM 0

07/2007 five months after treatment (pentamidine)



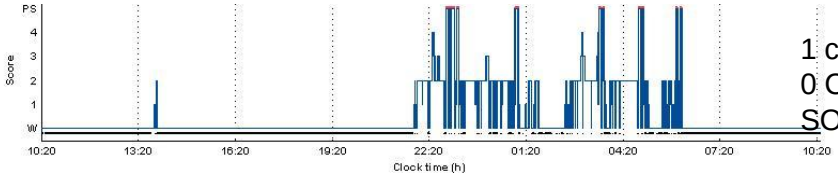
3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 eleven months after treatment



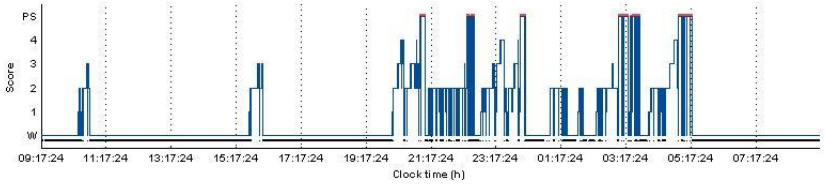
1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 seventeen months after treatment



1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2008 twenty three months after treatment

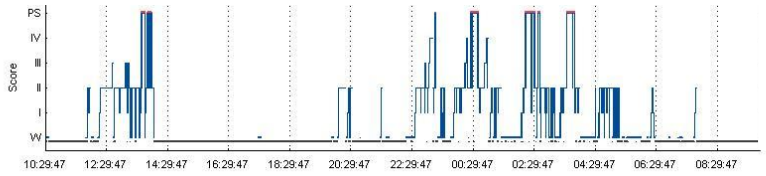


2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF when the new technique became available.

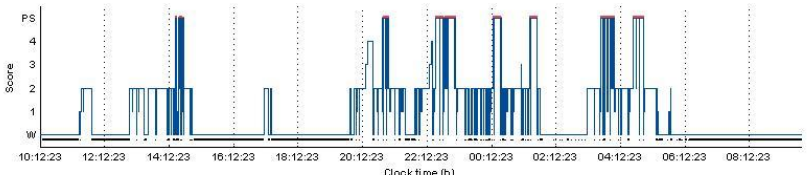
S37 ONDYV

01/2007 pre-treatment recording



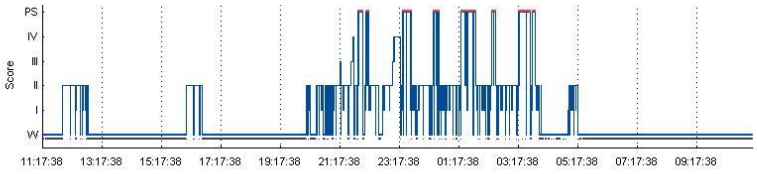
1 cell
SOREM 0

07/2007 five months after treatment (pentamidine)



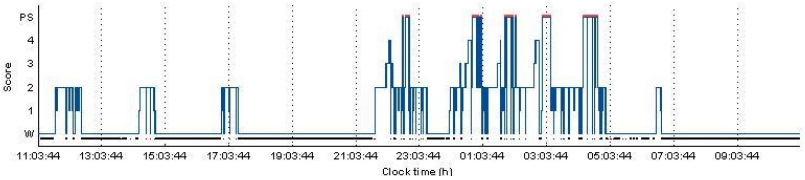
1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 eleven months after treatment



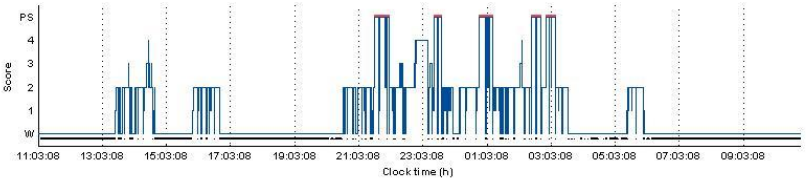
1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 seventeen months after treatment



2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2008 twenty three months after treatment

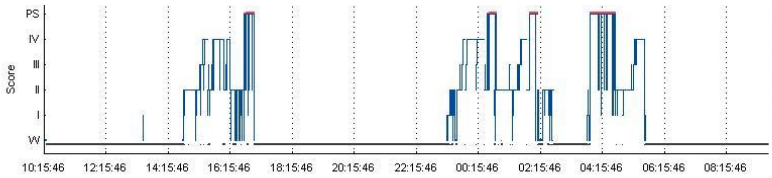


2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF when the new technique became available.

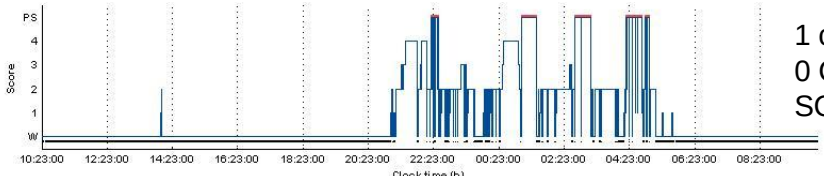
S38 NDOFE

01/2007 pre-treatment recording



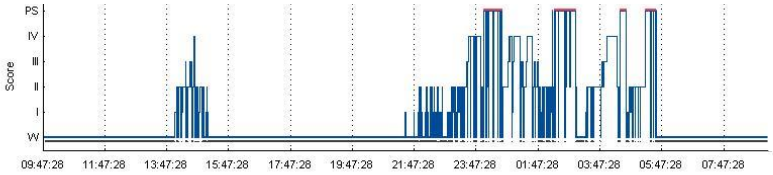
1 cell
mSOREM 1

07/2007 five months after treatment (pentamidine)



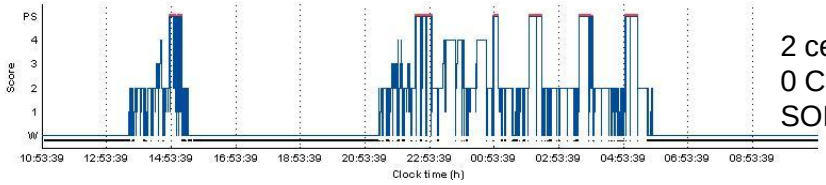
1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 eleven months after treatment



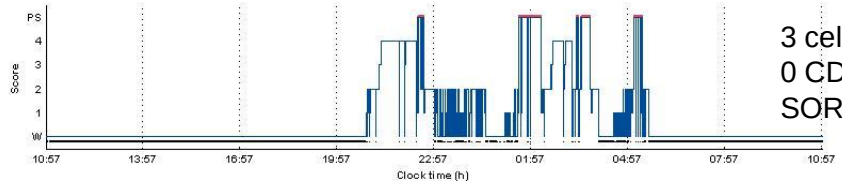
1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 seventeen months after treatment



2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2008 twenty three months after treatment

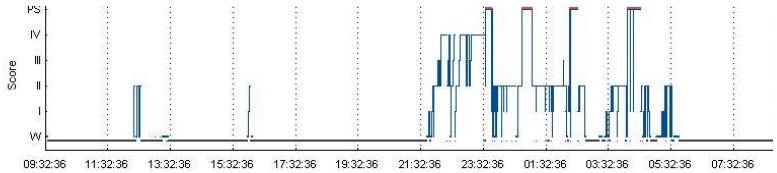


3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal, except for one SOREM in the morning after a long awakening. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF when the new technique became available. Note a short REM latency occurring twice during the PSG trace in December 2008.

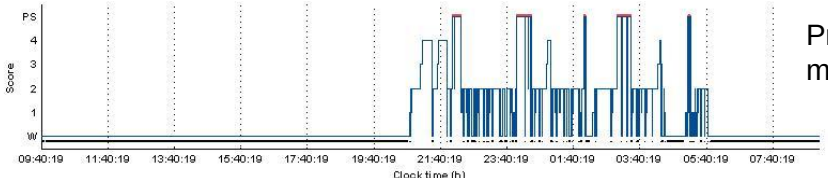
S39 AYAVI

01/2007 pre-treatment recording



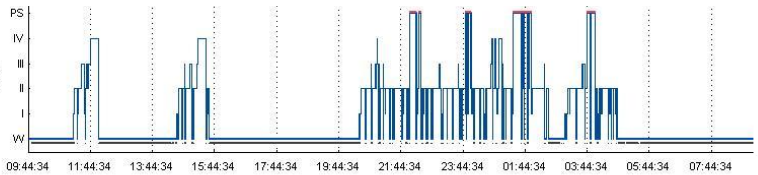
16 cells
SOREM 0

07/2007 five months after treatment (pentamidine)



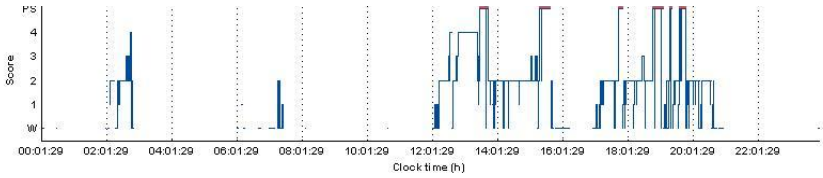
Pregnant
mSOREM 1

12/2007 eleven months after treatment



Pregnant
SOREM 0

06/2008 seventeen months after treatment



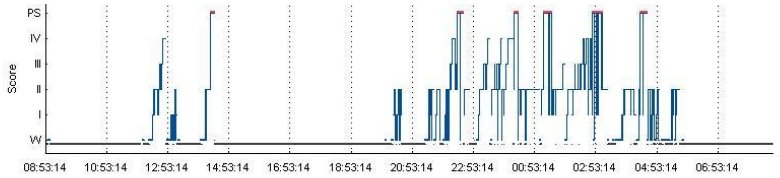
36 cells
12 CD19 B cells
SOREM 0

12/2008 twenty three months after treatment: deceased

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at intermediate stage. Diagnostic PSG was normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. Then, she was examined while being pregnant during the next two follow-up sessions. On the 17-month follow-up session, CSF white cell counts jumped up along with an elevated number of CD19 positive cells in the CSF, indicating the passage towards stage 2. The patient was proposed to be treated but did not travel to Brazzaville. A few weeks later, after the PSG interpretation, the medical staff tried to join her to stress the importance of being adequately treated at Brazzaville. She was reported to have died at the village after a one to two-week great fatigue and somnolence.

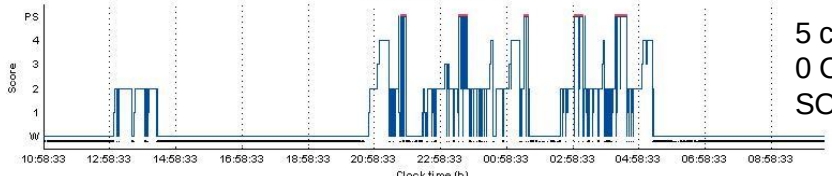
S40 ISSCO

01/2007 pre-treatment recording



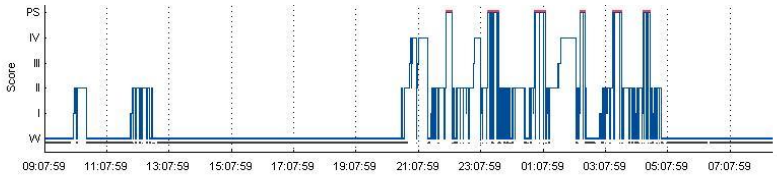
9 cells
SOREM 0

07/2007 five months after treatment (pentamidine)



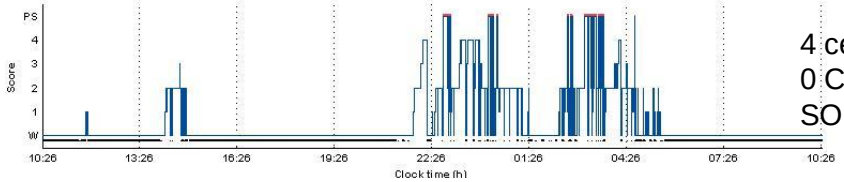
5 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 eleven months after treatment



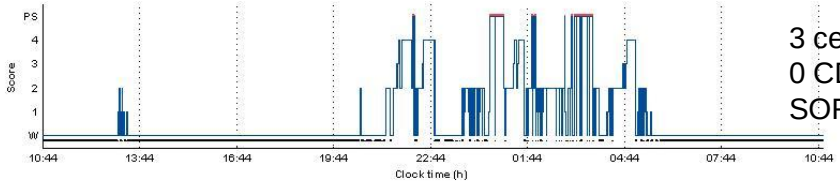
4 cells
1 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 seventeen months after treatment



4 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2008 twenty three months after treatment

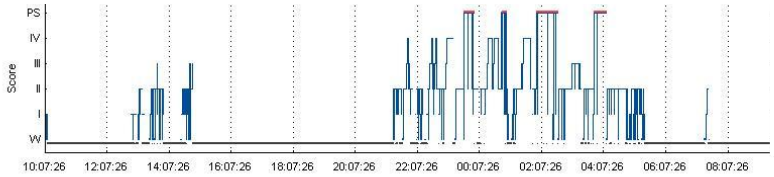


3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF when the new technique became available. Note that sleep episodes with short latency to REM sleep often occurred after morning awakening.

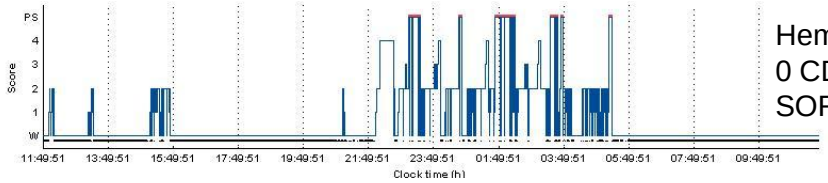
S41 CALMO

01/2007 pre-treatment recording



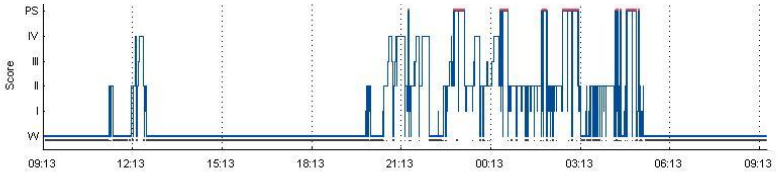
1cells
SOREM 0

07/2007 five months after treatment (pentamidine)



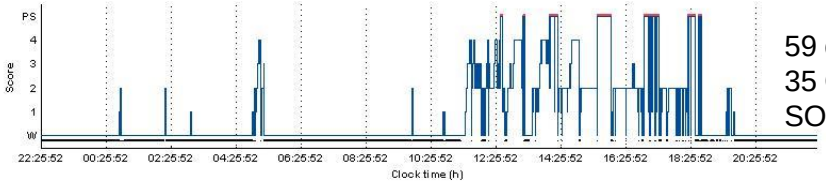
Hematic
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 eleven months after treatment



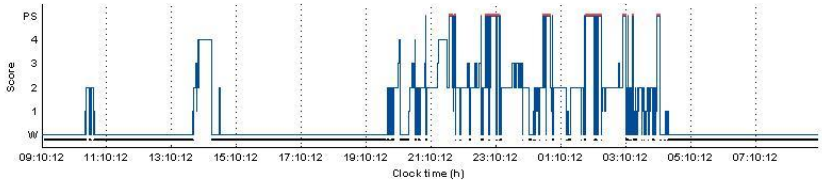
56 cells
8 CD19 B cells
SOREM 1

06/2008 seventeen months after treatment



59 cells
35 CD19 B cells
SOREM 0

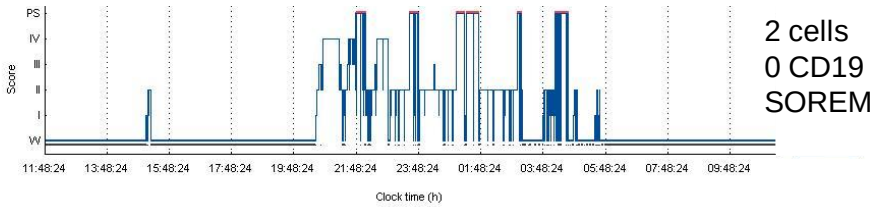
12/2009 twenty three months after treatment, six months after 2nd treatment (melarsoprol)



10 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

S41 CALMO

06/2009 thirty months after treatment, twelve months after 2nd treatment (melarsoprol)

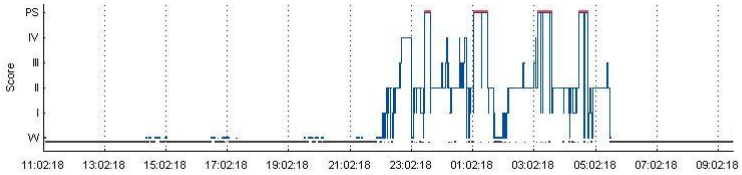


2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé, who should not have been included in the study as he had a passed history of HAT being treated with melarsoprol in RDC. However, the patient was a self-made nurse and he insisted on being followed-up by the research team. On the first examination, CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the five-month follow-up examination, CSF white cell counts could not be performed properly as the sample was hematic. However, no CD19 positive cells were observed in the sample. On the 11-month follow-up session, the patient showed elevated white cell and CD19 positive cell counts. He was proposed to be treated and received an indemnity for the oncoming expenses due to travel and treatment (at the time, although specific medication was given for free, adjuvant therapy and materials had to be paid by the patient). However, the patient spent the money to something else and, on the 17-month follow-up, his condition had worsened. His wife was conducted to Mpouya and convinced him to follow proper treatment procedures (melarsoprol in RDC). In the next two follow-up examinations, CSF cell and CD19 positive cell counts resumed normal values. Interestingly, PSG recordings were not abnormal as a whole. We have no explanation for this feature, apart from the very special case represented by this patient's history (formerly treated HAT patient).

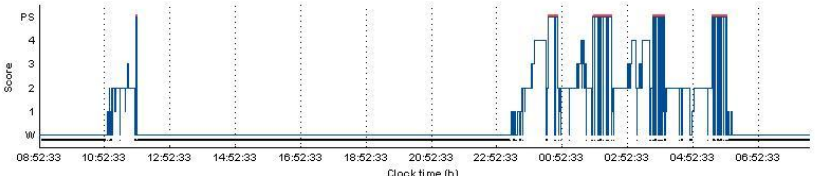
S42 EGNEL

01/2007 pre-treatment recording



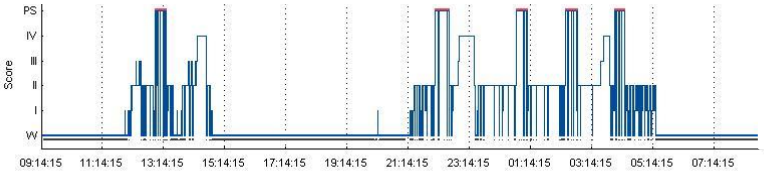
1 cell
SOREM 0

07/2007 five months after treatment (pentamidine)



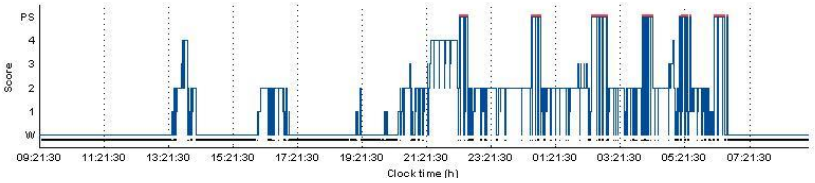
1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 eleven months after treatment



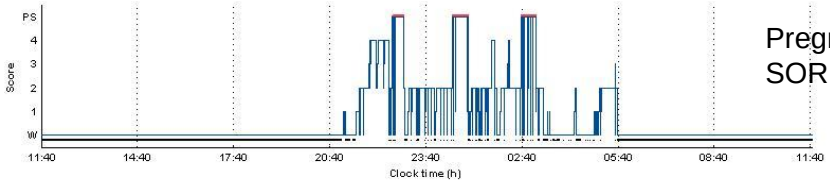
1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 seventeen months after treatment



Pregnant
SOREM 0

12/2008 twenty three months after treatment

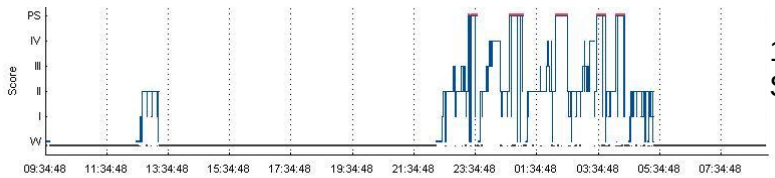


Pregnant
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF when the new technique became available.

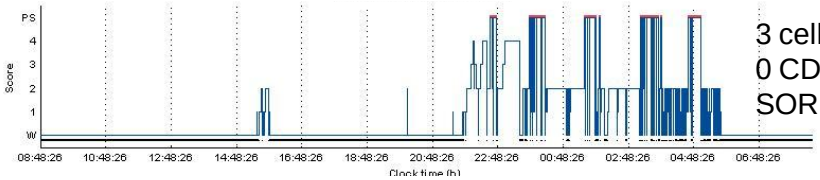
S43 ELEGE

01/2007 pre-treatment recording



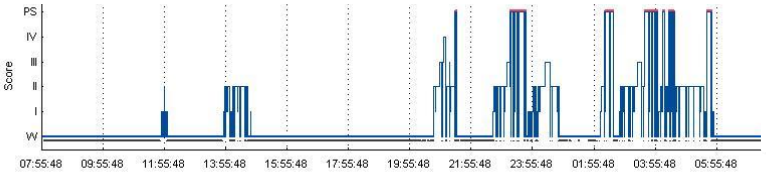
1 cell
SOREM 0

07/2007 five months after treatment (pentamidine)



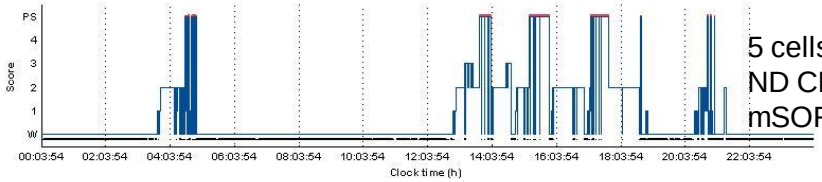
3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 eleven months after treatment



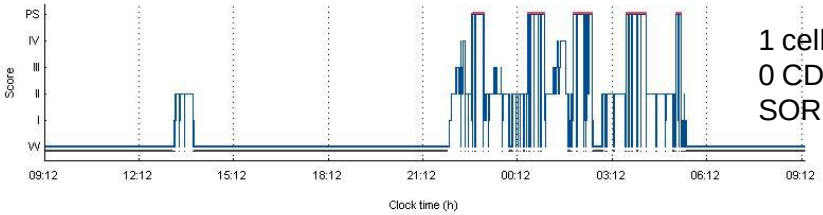
3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 1

06/2008 seventeen months after treatment



5 cells
ND CD19 B cell
mSOREM 1

12/2008 twenty three months after treatment

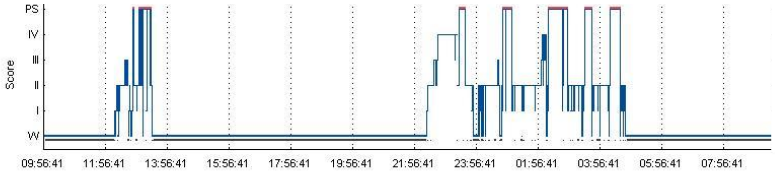


1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF when the new technique became available. In comparison to such normal tests, PSG traces showed two abnormalities on the 11-month follow-up examination, with disrupted sleep at night and the occurrence of one midnight SOREM. On the 17-month follow-up recording, one morning SOREM occurred (mSOREM).

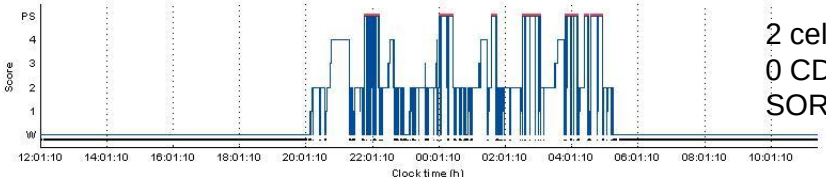
S44 NKIHU

01/2007 pre-treatment recording



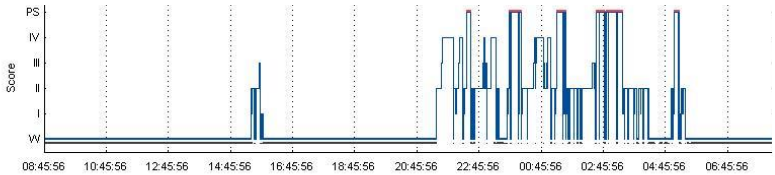
1 cells
SOREM 0

06/2007 five months after treatment (pentamidine)



2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 eleven months after treatment

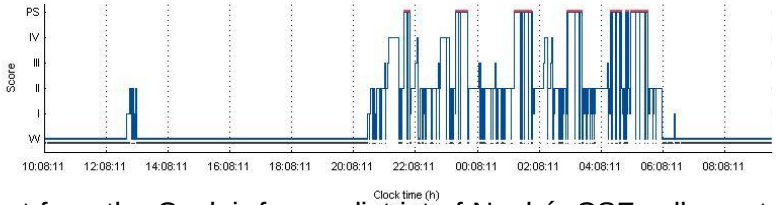


2 cells
0 CD19 B cell
mSOREM 1

06/2008 seventeen months after treatment: absent

12/2008 seventeen months after treatment: absent

07/2009 twenty nine months after treatment

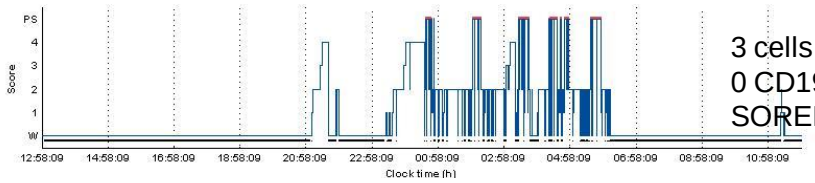


1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF when the new technique became available. Note the occurrence of one mSOREM during the 11-month recording after a long morning awakening.

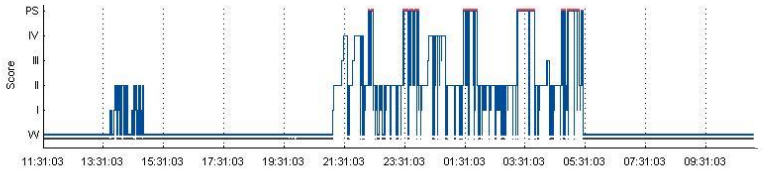
S45 NGANA

07/2007 pre-treatment recording



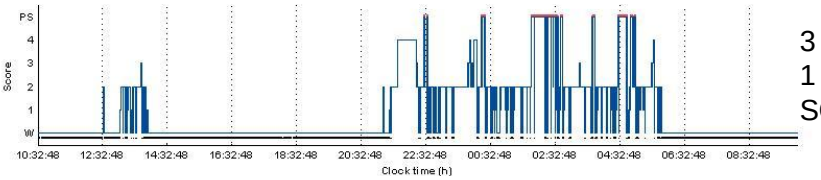
3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 five months after treatment (pentamidine)



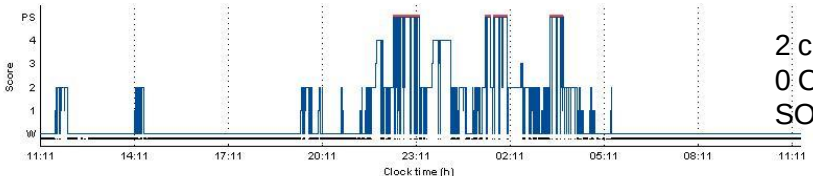
3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 eleven months after treatment



3 cells
1 CD19 B cell
SOREM 0

12/2008 seventeen months after treatment



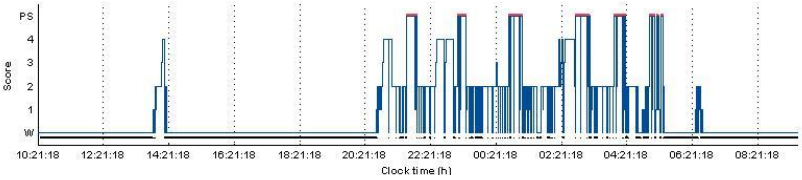
2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

07/2009 twenty three months after treatment (absent)

Patient from the Couloir focus, district of Mpouya-Gamboma. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF.

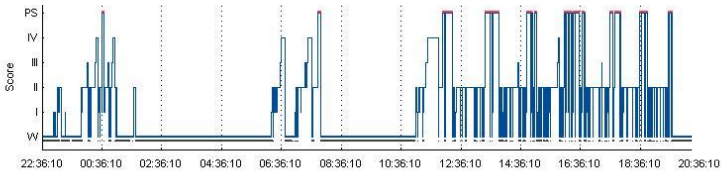
S46 DOUCH

07/2007 pre-treatment recording



2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

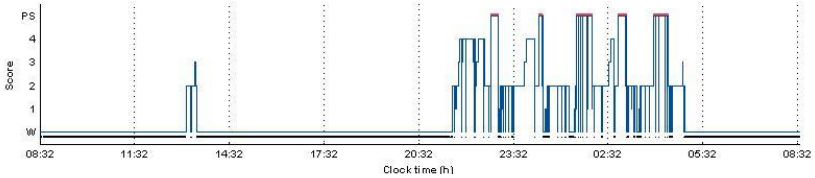
12/2007 five months after treatment (pentamidine)



Pregnant
SOREM 0

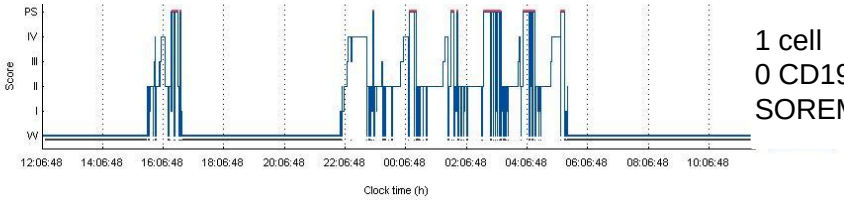
06/2008 eleven months after treatment: absent

12/2008 seventeen months after treatment



1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

07/2009 twenty three months after treatment

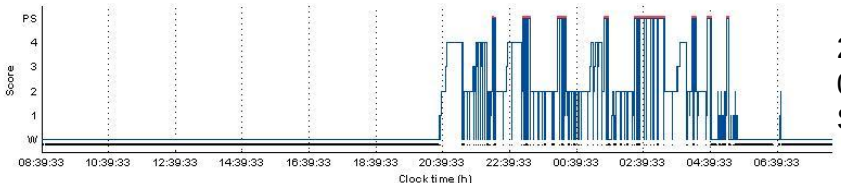


1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF.

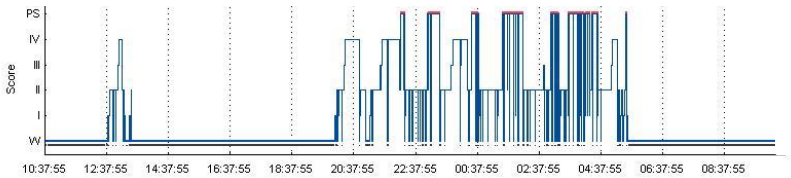
S47 OBAHOB

07/2007 pre-treatment recording



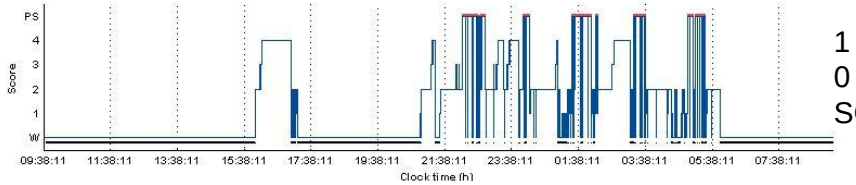
2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 five months after treatment (pentamidine)



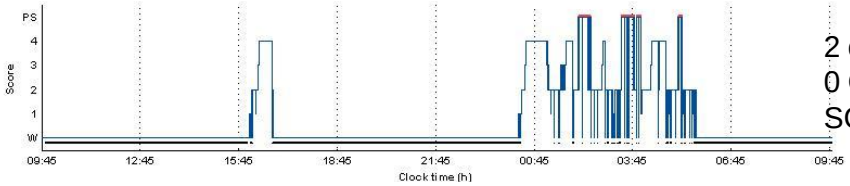
3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 eleven months after treatment



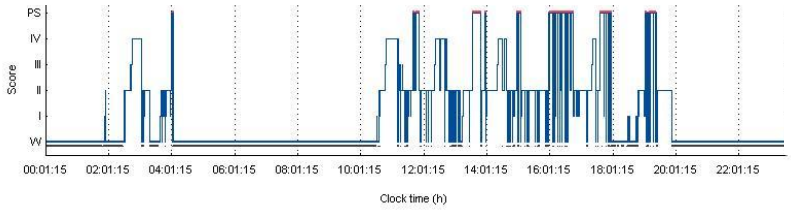
1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2008 seventeen months after treatment



2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

07/2009 twenty three months after treatment

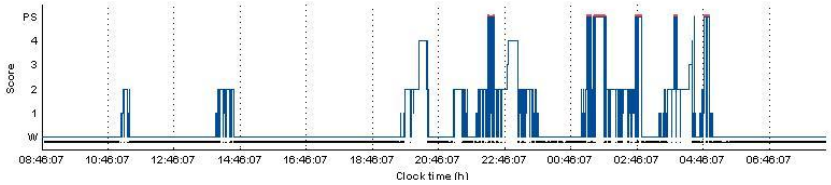


1 cell
0 CD19 B cell
mSOREM 1

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF. Note the occurrence of a shortened REM latency (18 min) during the 23-month follow-up recording.

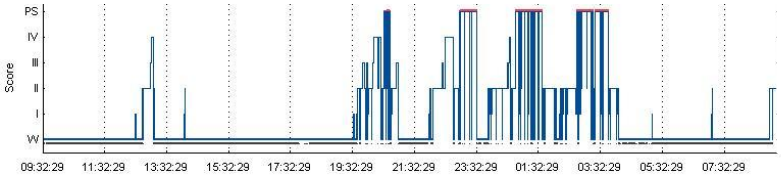
S48 MOUEM

07/2007 pre-treatment recording



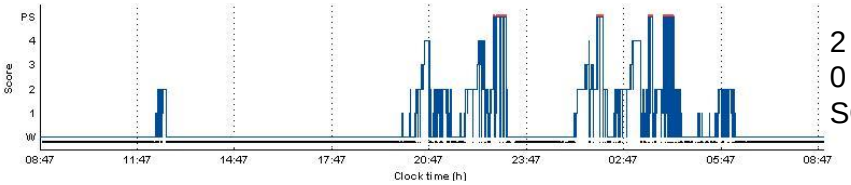
4 cells
0 CD19 B cell
SOREM 1

12/2007 five months after treatment (pentamidine)



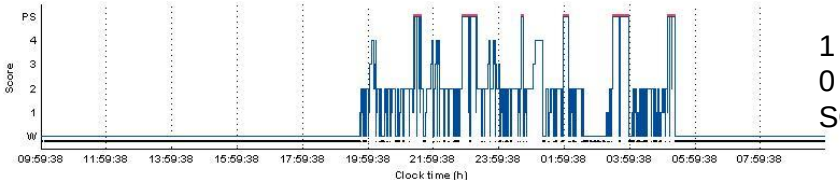
3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 eleven months after treatment



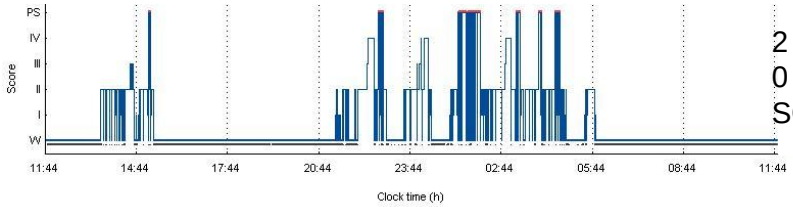
2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2008 seventeen months after treatment



1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 1

07/2009 twenty three months after treatment

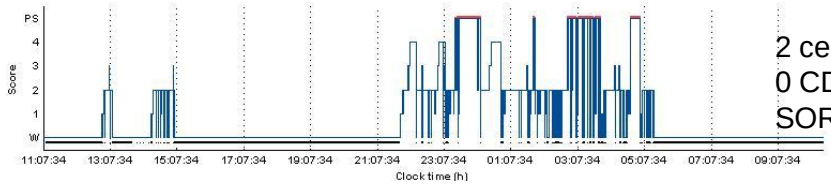


2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 1

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG showed the association of sleep disruption and SOREMs, indicating the existence of a PSG syndrome. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately on the basis of CSF texts. During the follow-up, CSF white cell CD19 positive cell counts were in favor of a good healing process, The PSG syndrome was partly reversed by the pentamidine treatment, although one SOREM was observed during both the 17-month and 23-month follow-up examinations. Such alterations raise the possibility for pentamidine to pass through the blood brain barrier in such amounts as to reverse the PSG syndrome, although PSG disturbances may still be observed throughout the healing process. The question is also that the observed PSG alterations may be due to another neuropathology. Note that the patient is co-infected by the human immunodeficiency virus.

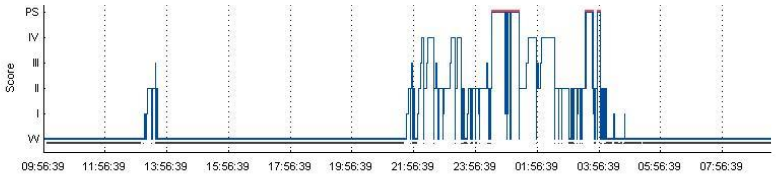
S49 MOSKI

07/2007 pre-treatment recording



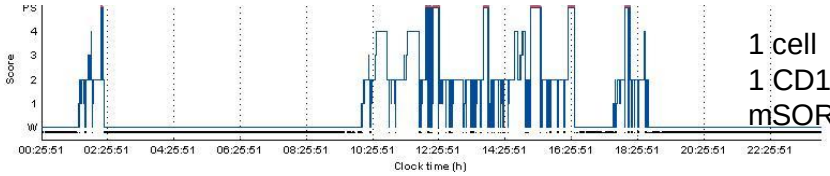
2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 five months after treatment (pentamidine)



1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

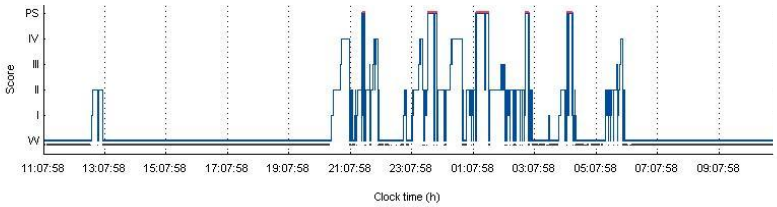
06/2008 eleven months after treatment



1 cell
1 CD19 B cell
mSOREM 0

12/2008 seventeen months after treatment: absent

07/2009 twenty three months after treatment

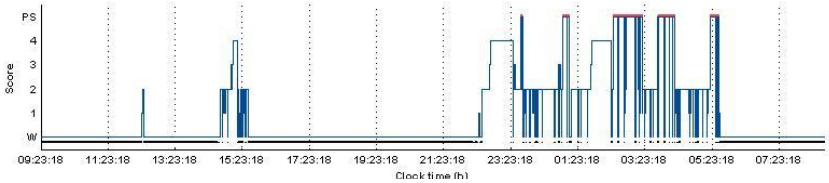


1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 1

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF. Note the occurrence of mSOREMs on two occasions (11- and 23-month follow-up sessions).

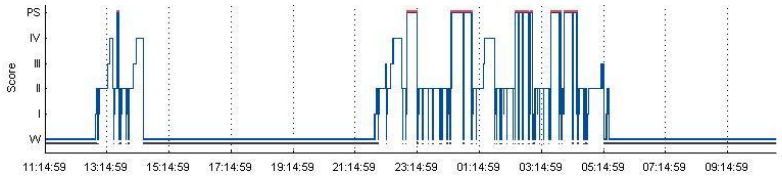
S50 OBEGL

07/2007 pre-treatment recording



1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

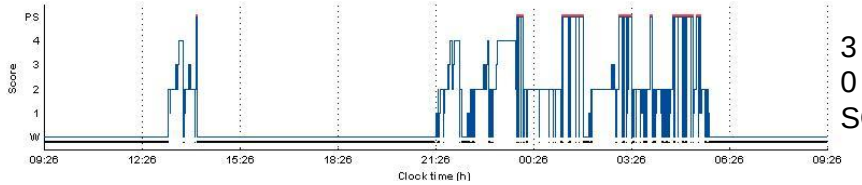
12/2007 five months after treatment (pentamidine)



1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

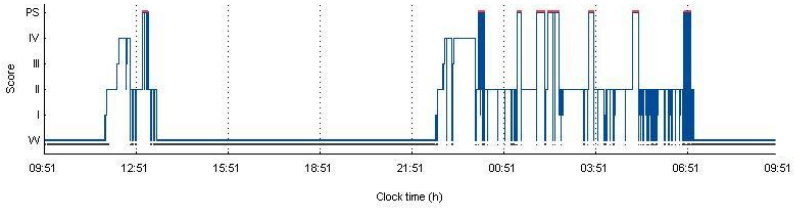
06/2008 eleven months after treatment: absent

12/2008 seventeen months after treatment



3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

07/2009 twenty three months after treatment

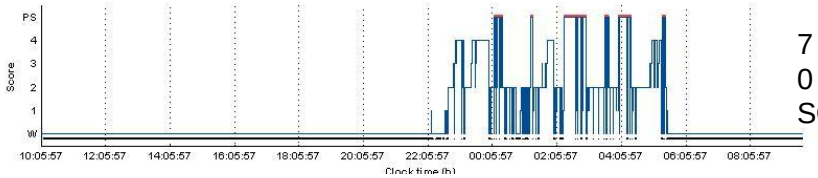


1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF.

S51 AMBBE

07/2007 pre-treatment recording (pentamidine)



7 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 five months after treatment (pentamidine)

06/2008 eleven months after treatment: absent

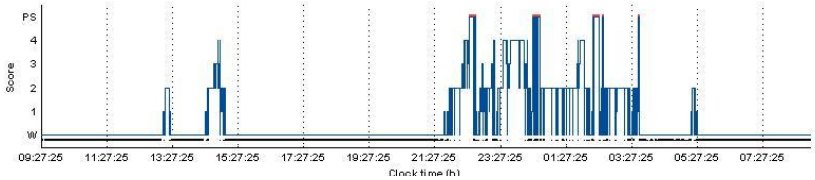
12/2008 seventeen months after treatment

07/2009 twenty three months after treatment

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at intermediate stage. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. The patient refused to participate in the follow-up procedure.

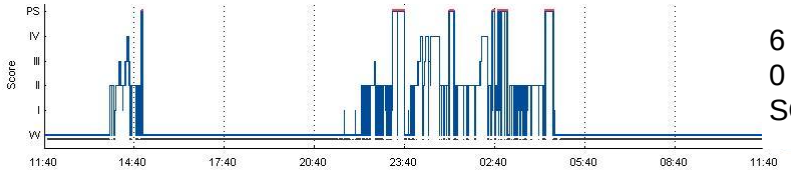
S52 OBAHON

07/2007 pre-treatment recording



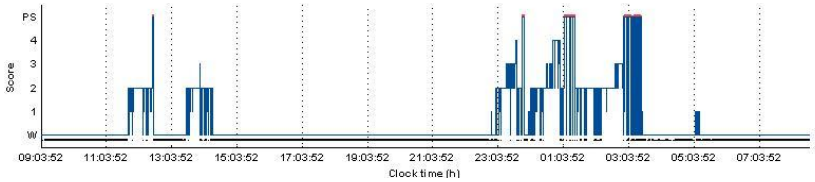
8 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 five months after treatment (pentamidine)



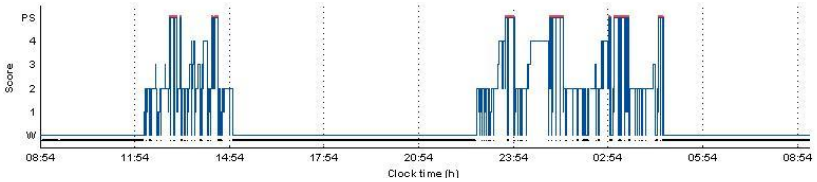
6 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 eleven months after treatment



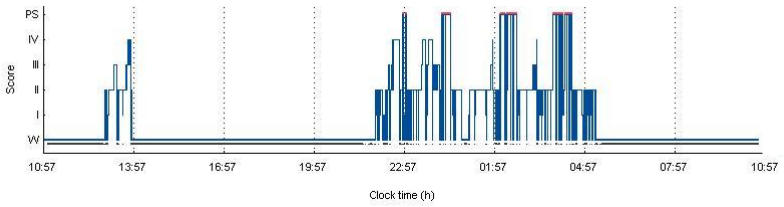
1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2008 seventeen months after treatment



4 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

07/2009 twenty three months after treatment

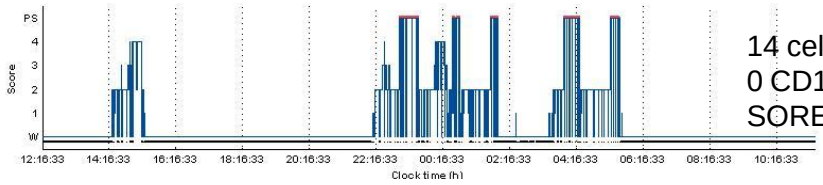


2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at intermediate stage. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF.

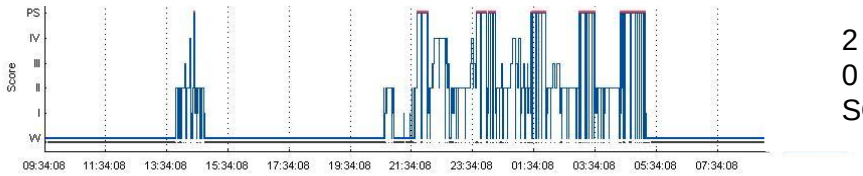
S53 ASSBR

07/2007 pre-treatment recording



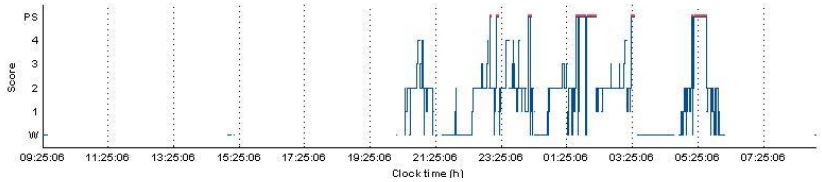
14 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 five months after treatment (pentamidine)



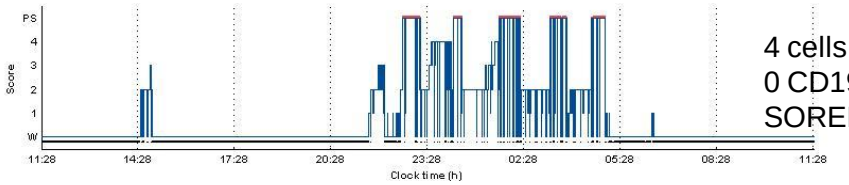
2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 eleven months after treatment



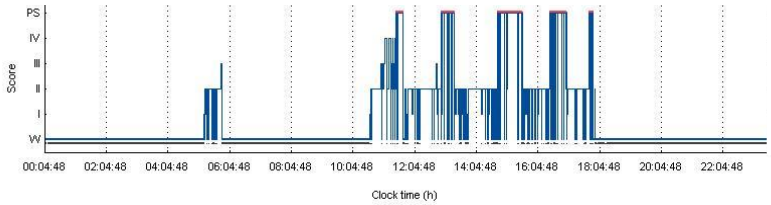
2 cells
0 CD19 B cell
mSOREM 1

12/2008 seventeen months after treatment



4 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

07/2009 twenty three months after treatment

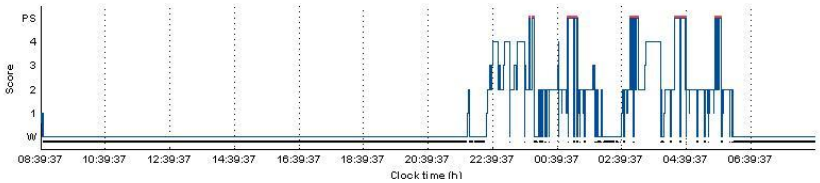


1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at intermediate stage. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF. Note the occurrence of a shortened REM latency (18 min) on the 11-month follow-up session.

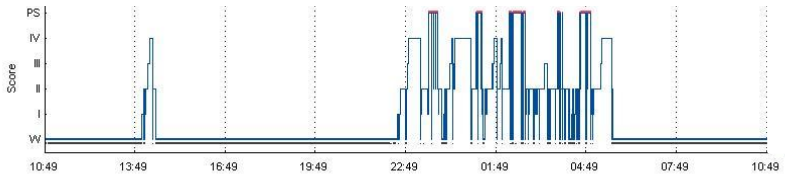
S54 MBANI

07/2007 pre-treatment recording



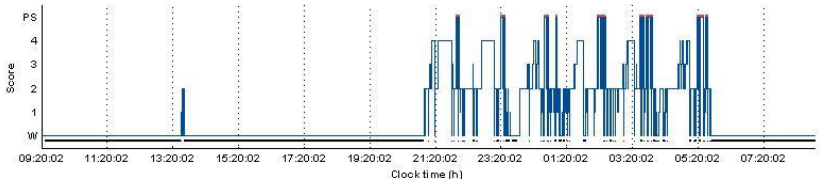
1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 five months after treatment (pentamidine)



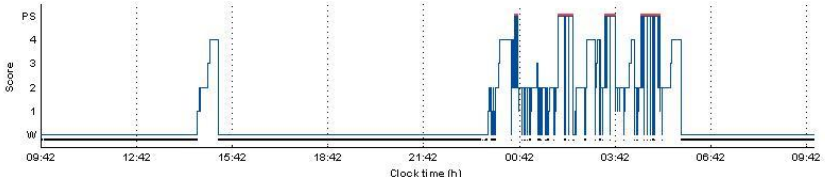
1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 eleven months after treatment



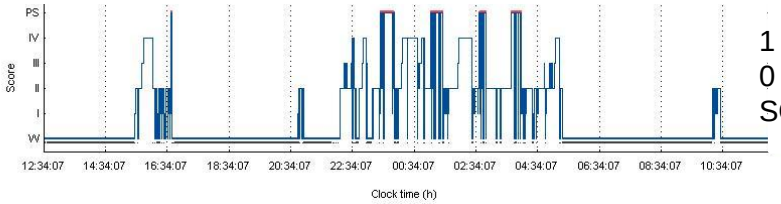
1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2008 seventeen months after treatment



1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

07/2009 twenty three months after treatment

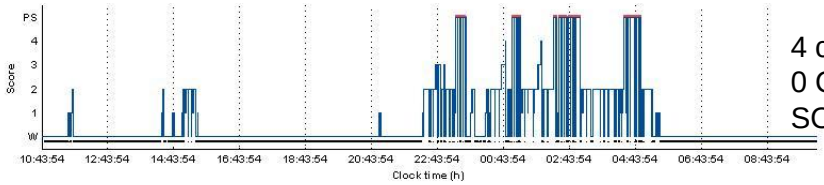


1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal, except for a short REM latency (16 min) at the start of the second midnight sleep episode. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF.

S55 TADMA

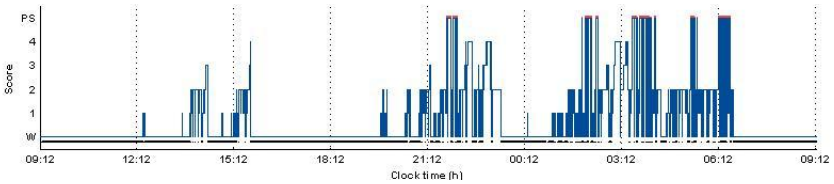
07/2007 pre-treatment recording (pentamidine)



4 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

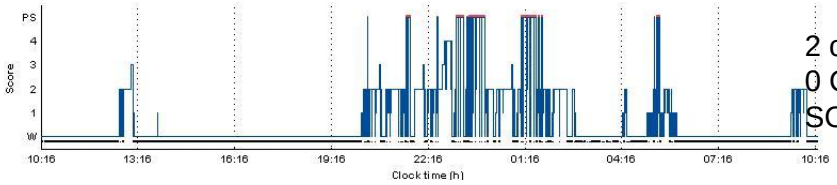
12/2007 five months after treatment: absent

06/2008 eleven months after treatment



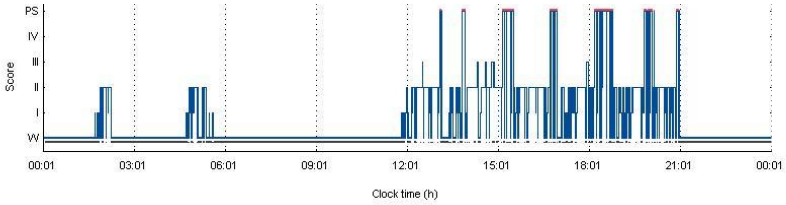
2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2008 seventeen months after treatment



2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

07/2009 twenty three months after treatment

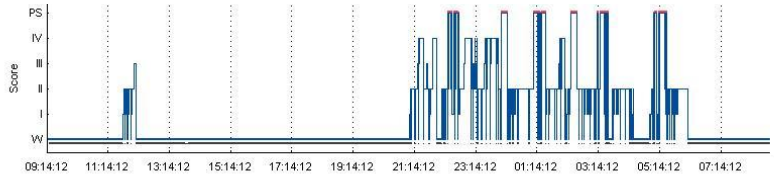


1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF. Note the occurrence of one mSOREM on the 17-month follow-up session.

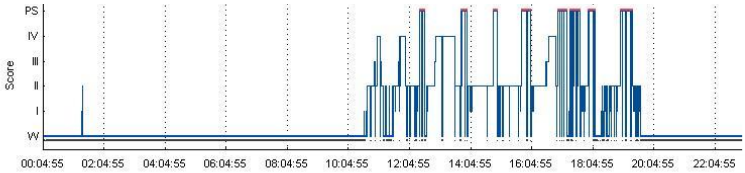
S56 OKOYV

07/2007 pre-treatment recording



3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

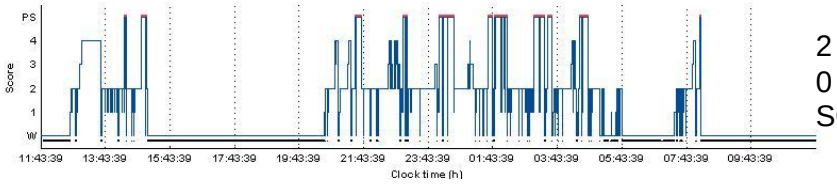
12/2007 five months after treatment (pentamidine)



3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

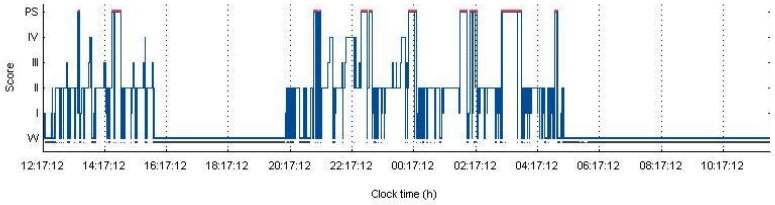
06/2008 eleven months after treatment: absent

12/2008 seventeen months after treatment



2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

07/2009 twenty three months after treatment

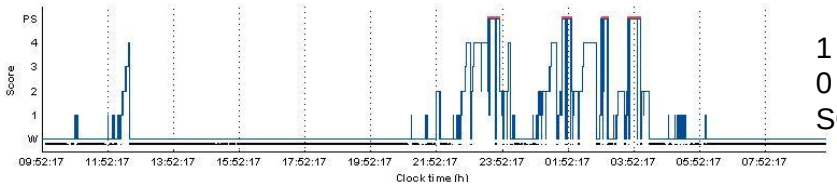


3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF.

S57 MBAMAR

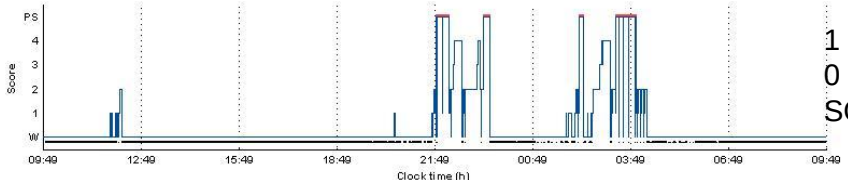
07/2007 pre-treatment recording (pentamidine)



1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 five months after treatment: absent

06/2008 eleven months after treatment



1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

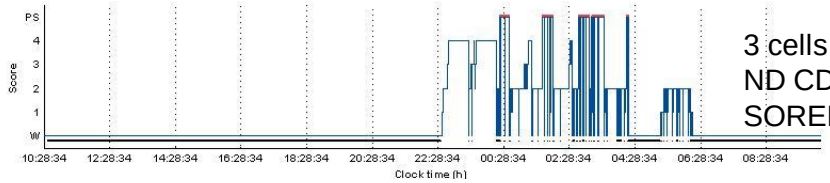
12/2008 seventeen months after treatment: absent

07/2009 twenty three months after treatment: absent

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG only showed a disruption of night sleep. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts showed opposite patterns. The PSG trace on the 11-month follow-up session was fully altered with a disrupted sleep and the occurrence of two SOREMs, while the CSF white cell and CD19 cell counts were normal. Since then, it has been impossible to obtain news from the patient, who had moved to Kinshasa.

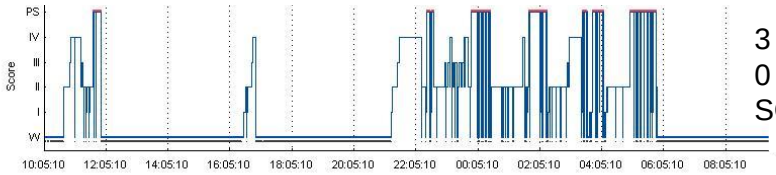
S58 ITOIK

07/2007 pre-treatment recording



3 cells Hematic
ND CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 five months after treatment (pentamidine)



3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 eleven months after treatment: absent

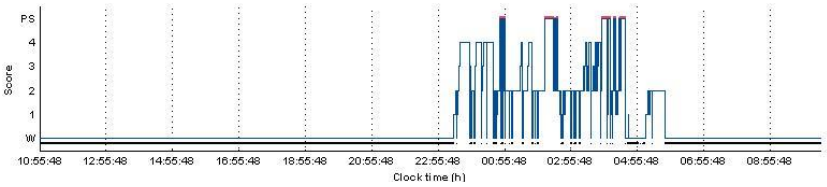
12/2008 seventeen months after treatment: absent

07/2009 twenty three months after treatment: absent

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the 5-month follow-up session, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF. The patient refused to pursue the follow-up process.

S59 EBOPR

07/2007 pre-treatment recording (pentamidine)



2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 five months after treatment: absent

06/2008 eleven months after treatment: absent

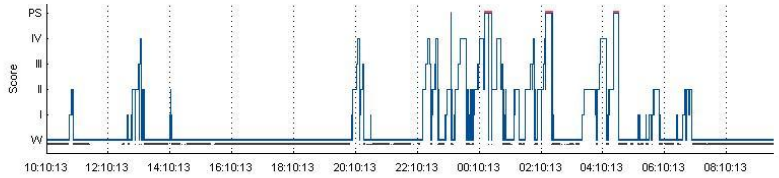
12/2008 seventeen months after treatment: absent

07/2009 twenty three months after treatment: absent

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. The patient refused to participate in the follow-up procedure.

S60 OBABL

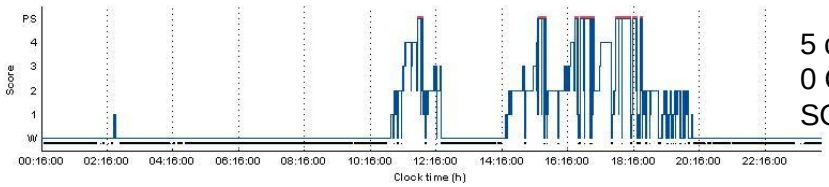
07/2007 pre-treatment recording (pentamidine)



4 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 five months after treatment: absent

06/2008 eleven months after treatment



5 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

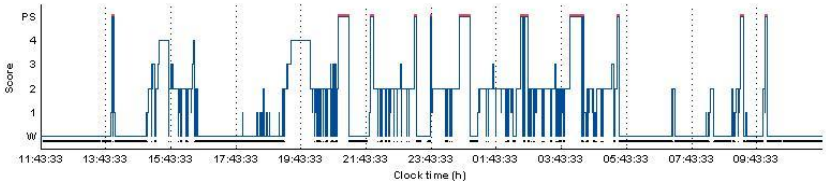
12/2008 seventeen months after treatment: absent

07/2009 twenty three months after treatment: absent

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé, who has moved to the north as a forester. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was within normality. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. The patient participated only once in the follow-up (11-month session), and PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF.

S61 NGAAD

07/2007 pre-treatment recording (melarsoprol)



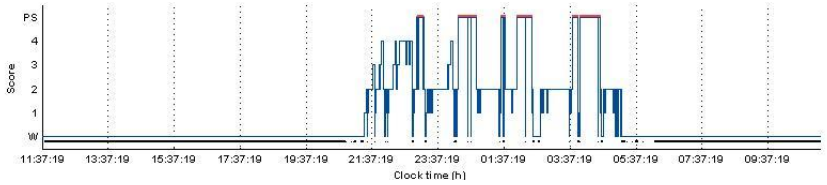
Pregnant
SOREM 4

12/2007 five months after treatment: deceased

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. The CSF cell count could not be performed at Mpouya as the patient was pregnant. However, she was clinically at stage 2 with cachexia. Diagnostic PSG showed a complete PSG syndrome with sleep-wake disruption over the nychthemeron and 4 SOREMs. She was therefore evacuated immediately to Brazzaville, where treatment with melarsoprol was undertaken immediately. The patient died during the treatment procedure.

S62 ELEWE

07/2007 pre-treatment recording (pentamidine)



4 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 five months after treatment: absent

06/2008 eleven months after treatment: absent

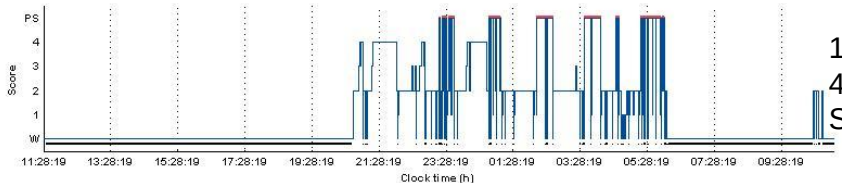
12/2008 seventeen months after treatment: absent

07/2009 twenty three months after treatment: absent

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. The patient refused to participate in the follow-up procedure.

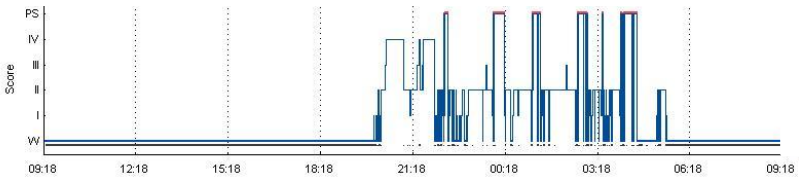
S63 DIMWI

07/2007 pre-treatment recording



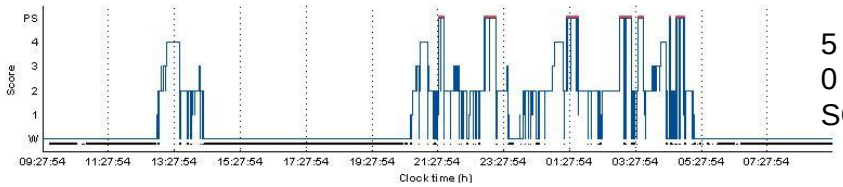
14 cells
4 CD19 B cells
SOREM 0

12/2007 five months after treatment (pentamidine)



4 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 eleven months after treatment



5 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

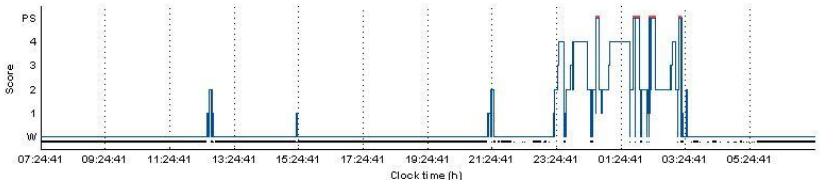
12/2008 seventeen months after treatment: absent

07/2009 twenty three months after treatment: absent

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at intermediate stage. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF. The father of the patient refused any further participation in the follow-up procedure.

S64 IKARO

07/2007 pre-treatment recording (pentamidine)



7 cells
ND CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 five months after treatment: absent

06/2008 eleven months after treatment: absent

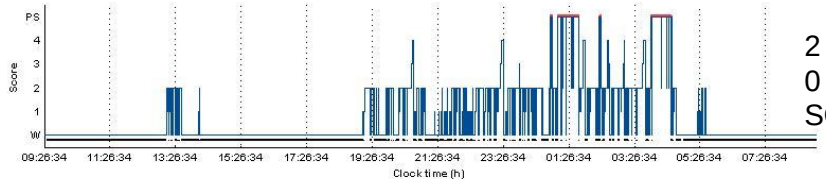
12/2008 seventeen months after treatment: absent

07/2009 twenty three months after treatment: absent

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at intermediate stage. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. The patient refused to participate in the follow-up procedure.

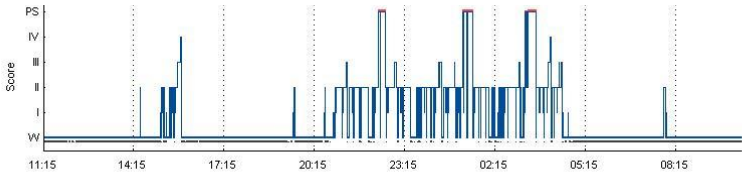
S65 NGAPA

07/2007 pre-treatment recording



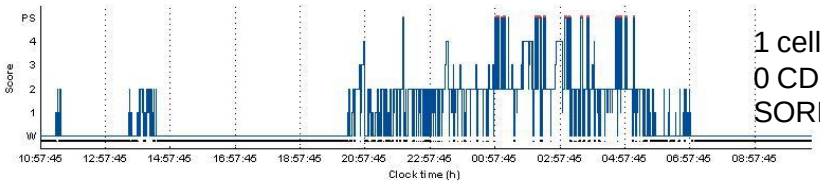
2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 five months after treatment (pentamidine)



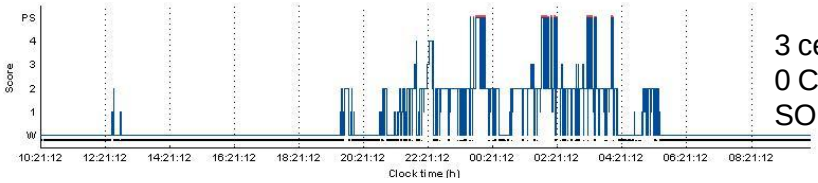
1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 eleven months after treatment



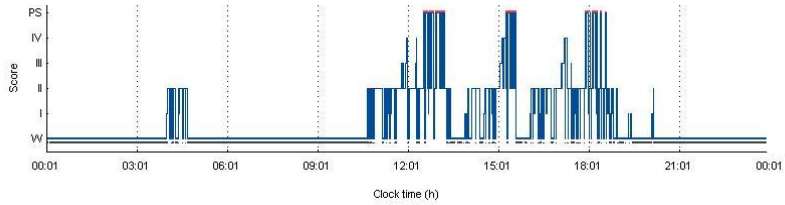
1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2008 seventeen months after treatment



3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

07/2009 twenty three months after treatment

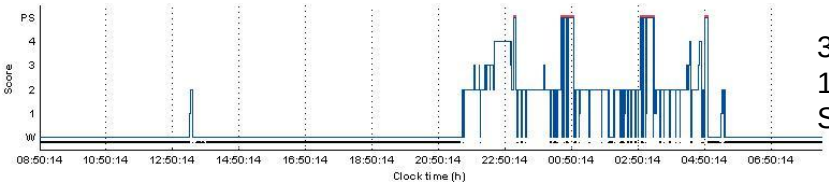


1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF.

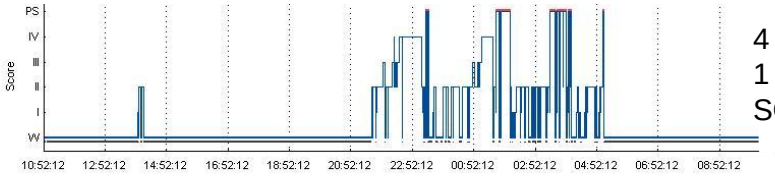
S66 IKOME

07/2007 pre-treatment recording



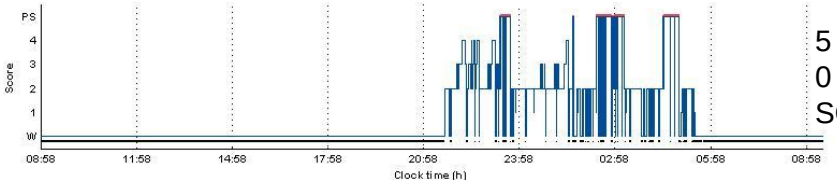
34 cells
10 CD19 B cells
SOREM 0

12/2007 five months after treatment (melarsoprol)



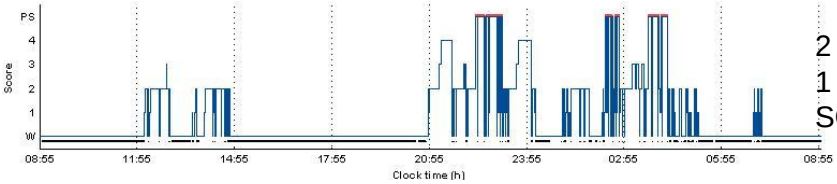
4 cells
1 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 eleven months after treatment



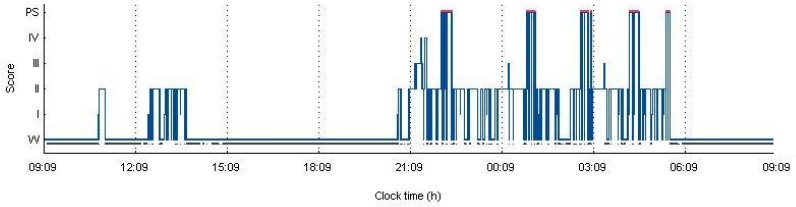
5 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2008 seventeen months after treatment



2 cells
1 CD19 B cell
SOREM 0

07/2009 twenty three months after treatment

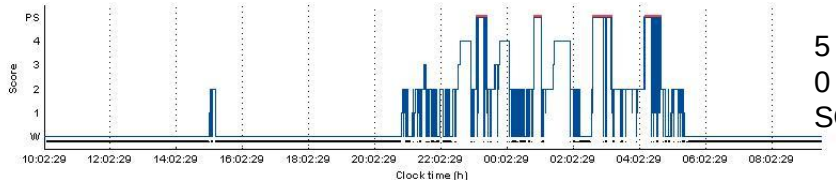


2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count and CD19 positive cell count classified the patient as being at stage 2. Diagnostic PSG was, however, entirely normal. Treatment (melarsoprol) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF.

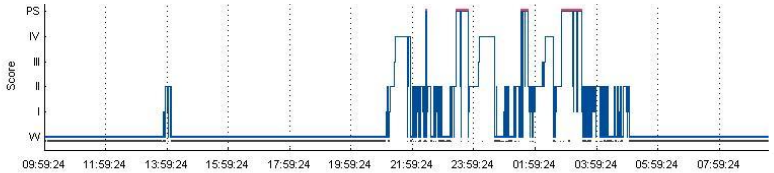
S67 ATIDI

07/2007 pre-treatment recording



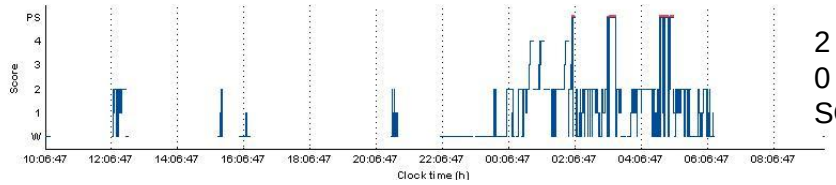
5 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 five months after treatment (pentamidine)



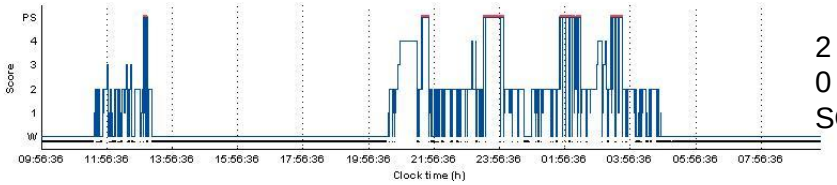
3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 eleven months after treatment



2 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2008 seventeen months after treatment



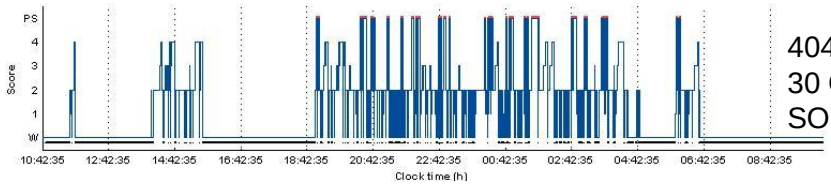
2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

07/2009 twenty three months after treatment: absent

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF.

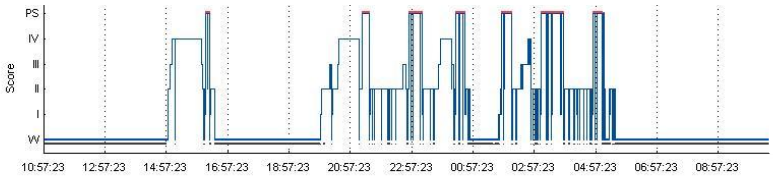
S68 YANRE

07/2007 pre-treatment recording



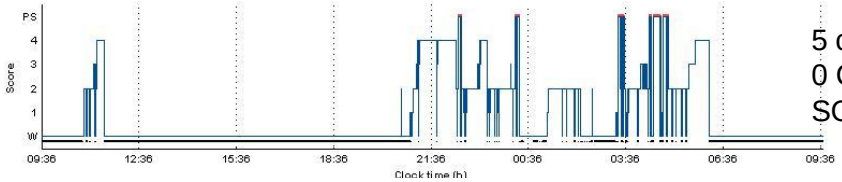
404 cells
30 CD19 B cells
SOREM 2

12/2007 five months after treatment (melarsoprol)



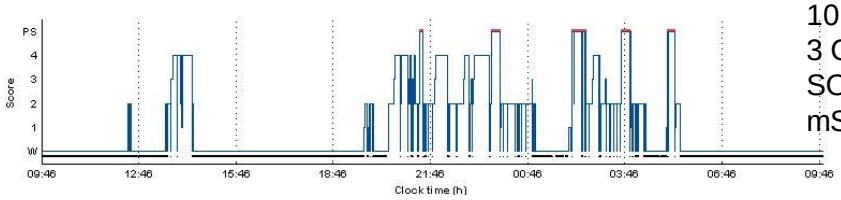
10 cells
1 CD19 B cell
SOREM 1

06/2008 eleven months after treatment



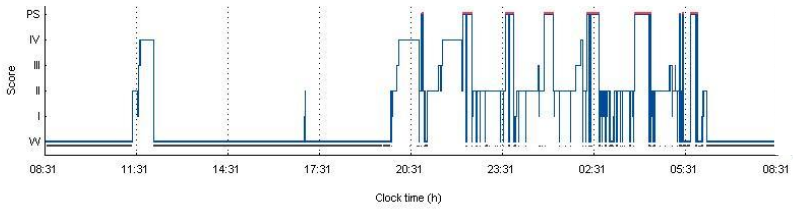
5 cells
0 CD19 B cell
SOREM 1

12/2008 seventeen months after treatment



10 cells
3 CD19 B cells
SOREM 1
mSOREM 1

07/2009 twenty three months after treatment

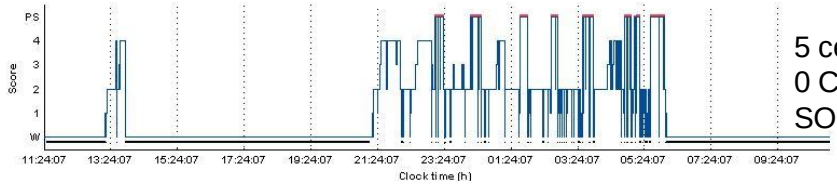


3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

Young patient from the Couloir focus, district of Ngabé, who arrived at Mpouya in a cachectic and scrophulous state. CSF white cell and CD19 positive cell counts confirmed that the patient was at stage 2. Diagnostic PSG showed a complete PSG syndrome with sleep-wake disruption and 2 SOREMs. Treatment (melarsoprol) was undertaken immediately at Brazzaville. During the follow-up, CSF white cell and CD19 positive cell counts normalized. PSG also normalized, although SOREMs continued to occur throughout the follow-up sessions until the seventeenth session.

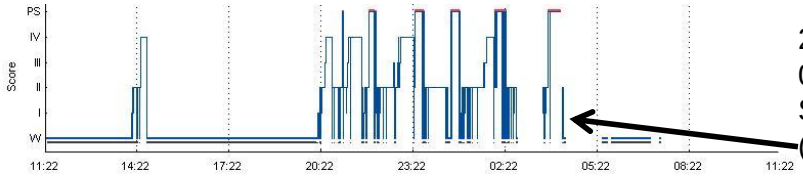
S69 NTSJE

07/2007 pre-treatment recording



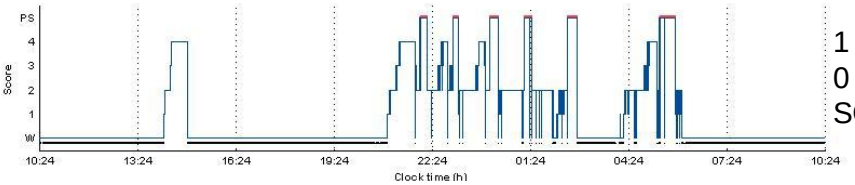
5 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 five months after treatment (pentamidine)



2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0
(defective eletrode)

06/2008 eleven months after treatment



1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

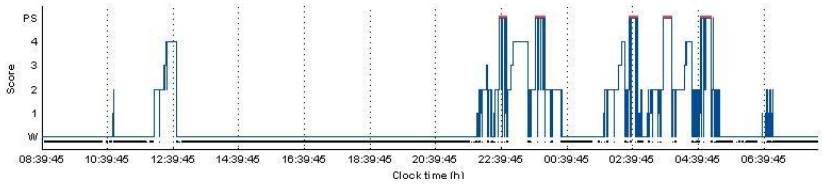
12/2008 seventeen months after treatment: absent

07/2009 twenty three months after treatment: absent

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF. Note the temporary defection of the ground electrode (no polygraphic trace available) at the end of the night during the 5-month follow-up PSG recording. However, the sleep pattern was most likely normal during this defection, as the patient did not report any sleep disturbance at the morning interview.

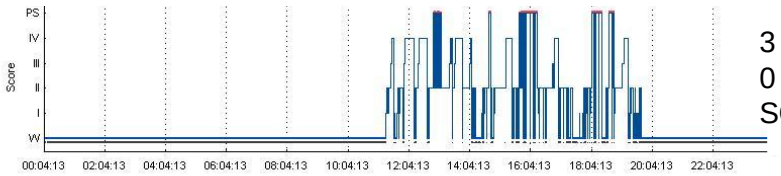
S70 OKABE

07/2007 pre-treatment recording



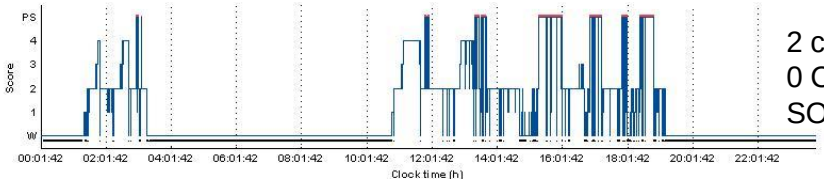
5 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 five months after treatment (pentamidine)



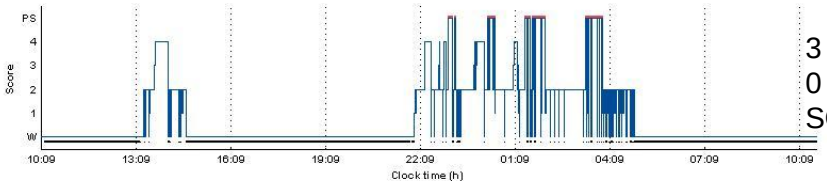
3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 eleven months after treatment



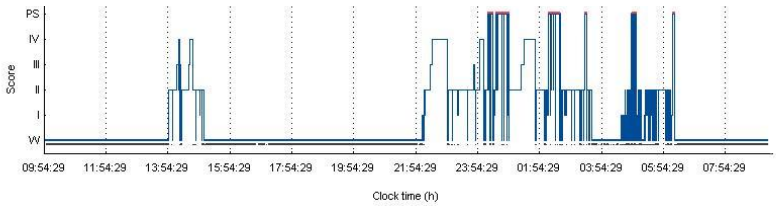
2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2008 seventeen months after treatment



3 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

07/2009 twenty three months after treatment

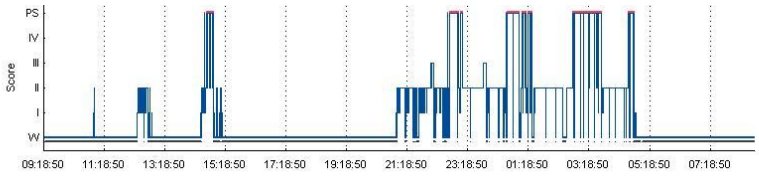


1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Mpouya. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF.

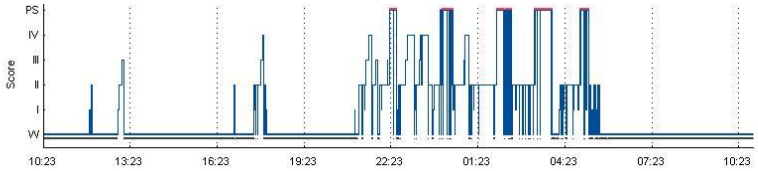
S71 MAKMA

07/2007 pre-treatment recording



76 cells
9 CD19 B cells
SOREM 1

12/2007 five months after treatment (melarsoprol)



6 cells
1 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 eleven months after treatment: absent

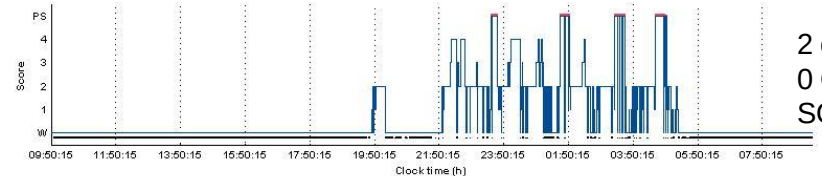
12/2008 seventeen months after treatment: absent

07/2009 twenty three months after treatment: absent

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 2. Diagnostic PSG revealed one SOREM in the afternoon. Treatment (melarsoprol) was undertaken immediately. During the 5-month follow-up session, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the normalization of CD19 positive cells in the CSF. However, the patient could not be found anymore and did not participate in the follow-up process any further.

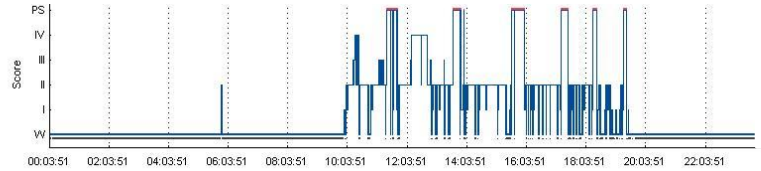
S72 NGAMI

07/2007 pre-treatment recording



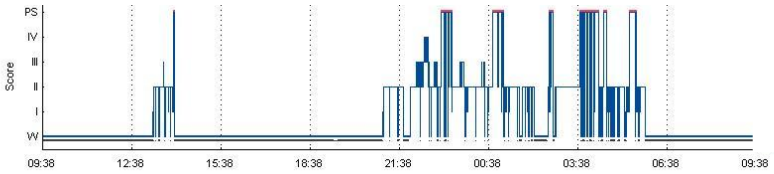
2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 five months after treatment (pentamidine)



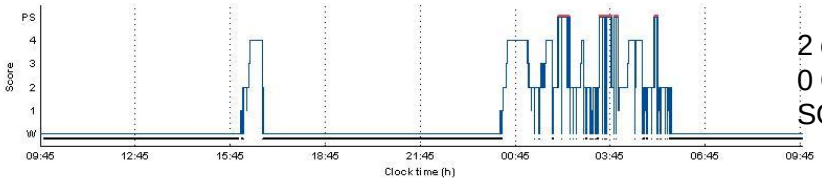
2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 eleven months after treatment



2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2008 seventeen months after treatment



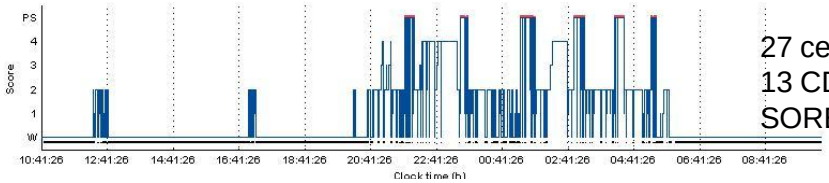
2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

07/2009 twenty three months after treatment: absent

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF.

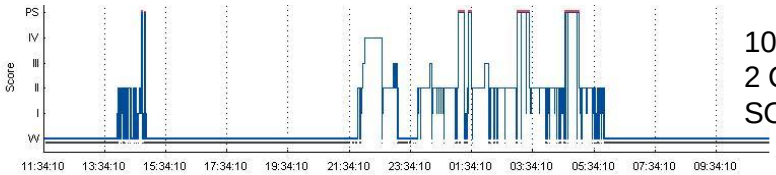
S73 NGAED

07/2007 pre-treatment recording



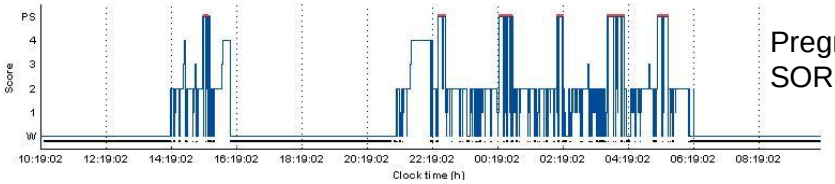
27 cells
13 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 five months after treatment (eflornithine)



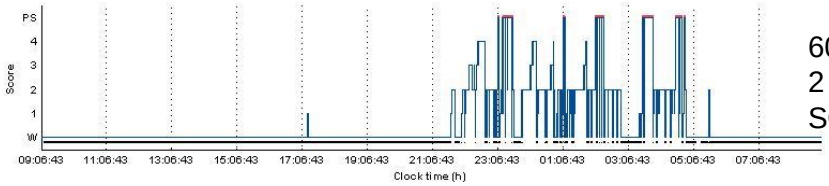
10 cells
2 CD19 B cells
SOREM 0

06/2008 eleven months after treatment



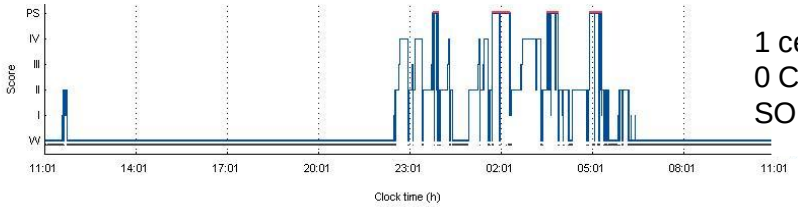
Pregnant
SOREM 0

12/2008 seventeen months after treatment



60 cells
2 CD19 B cells
SOREM 1

07/2009 twenty three months after treatment, six months after new treatment (melarsoprol)

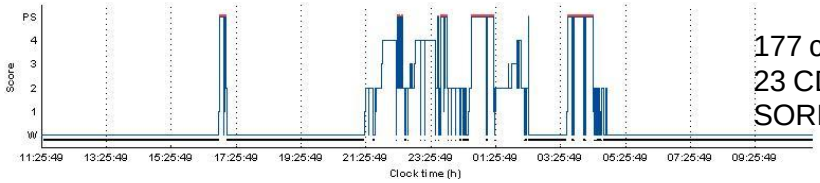


1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 2. Diagnostic PSG was, however, entirely normal. Treatment (eflornithine) was undertaken immediately at Brazzaville. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF. However, on the 17-month follow-up examination, PSG worsened as well as CSF white cell and CD19 positive cell counts. The patient was conducted to Brazzaville, where she received melarsoprol. Six months later, the PSG recording and CSF white cell and CD19 cell counts had normalized.

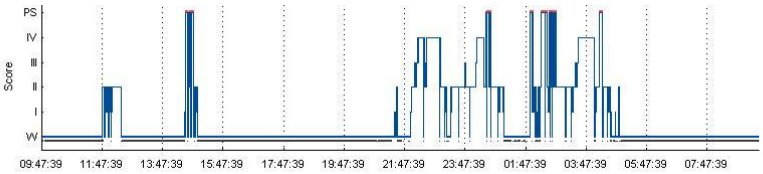
S74 TSEEL

07/2007 pre-treatment recording



177 cells
23 CD19 B cells
SOREM 2

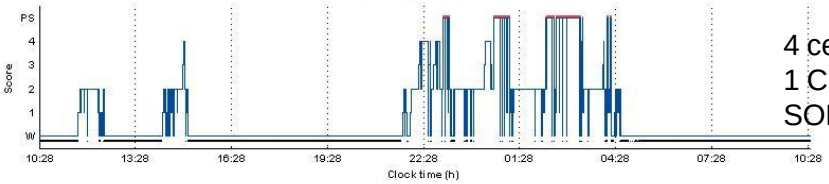
12/2007 five months after treatment (melarsoprol)



20 cells
10 CD19 B cells
SOREM 2

06/2008 eleven months after treatment: absent

12/2008 seventeen months after treatment



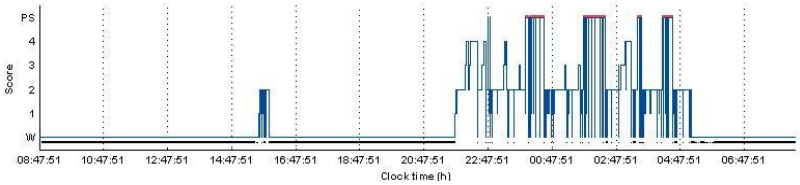
4 cells
1 CD19 B cell
SOREM 0

07/2009 twenty three months after treatment: absent

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 2. Diagnostic PSG showed a complete PSG syndrome with sleep-wake disruption and 2 SOREMs. Treatment (melarsoprol) was undertaken immediately. During the follow-up, CSF white cell and CD19 positive cell counts resumed progressively normal values. PSG also normalized progressively. However, the patient missed the 11-month session and refused to attend the last 23-month follow-up session.

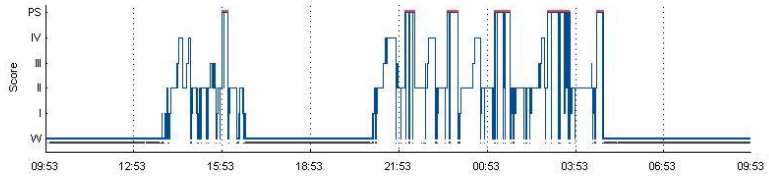
S75 NGOEL

07/2007 pre-treatment recording



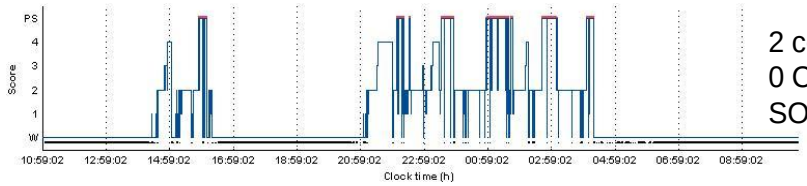
2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 five months after treatment (pentamidine)



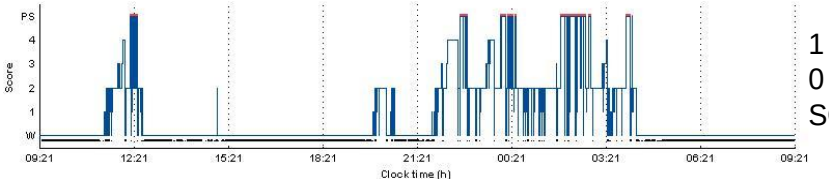
2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 eleven months after treatment



2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2008 seventeen months after treatment



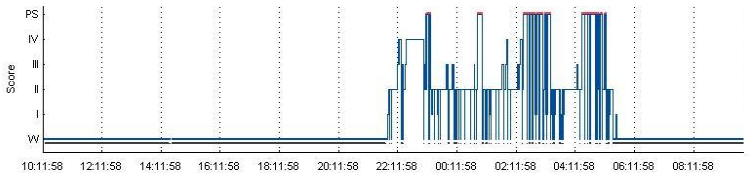
1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

07/2009 twenty three months after treatment: absent

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF.

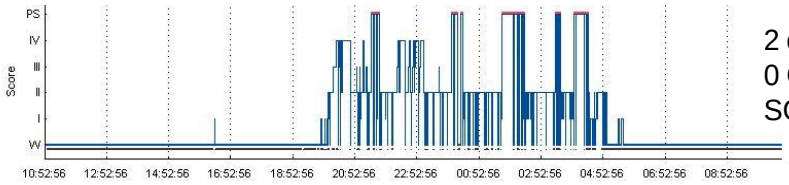
S76 OKOJA

07/2007 pre-treatment recording



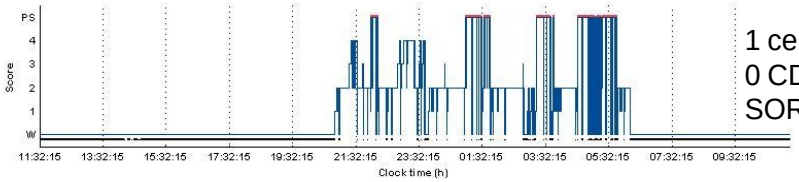
2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2007 five months after treatment (pentamidine)



2 cells
0 CD19 B cell
SOREM 0

06/2008 eleven months after treatment



1 cell
0 CD19 B cell
SOREM 0

12/2008 seventeen months after treatment: absent

07/2009 twenty three months after treatment: absent

Patient from the Couloir focus, district of Ngabé. CSF cell count classified the patient as being at stage 1. Diagnostic PSG was entirely normal. Treatment (pentamidine) was undertaken immediately. During the follow-up, PSG and CSF white cell counts were in favor of a good healing process, further supported by the absence of CD19 positive cells in the CSF. However, the patient refused to attend the last two follow-up investigations.

ISBN : 978-2-918574-03-3

Editions Les Manguiers
84 avenue Paul Doumer
Brazzaville
République du Congo

Achevé d'imprimer le 31 décembre 2009
par Euro-Prim
47 avenue Alsace-Lorraine
38000 Grenoble
France