

MALADIE DU SOMMEIL : LA RECHERCHE OUBLIEE ?

A. BUGUET, B. BOUTEILLE, R. CESPUGLIO, S. BISSER, F. CHAPOTOT, L. BOURDON,
P. VINCEDEAU, M.W. RADOMSKI, M. DUMAS

Med Trop 2003 ; 63 : 000-000

RESUME • La recherche sur la maladie du sommeil (trypanosomose humaine africaine, THA) est-elle oubliée ? Pour avoir une idée de son financement, nous avons consulté la base de données bibliographiques Medline sur les 14 dernières années. Le constat est que le nombre de publications sur la THA stagne d'année en année, contrairement à la montée de celles qui concernent le paludisme, pris comme élément de comparaison. Il est donc vraisemblable que la THA soit délaissée au profit d'autres endémies, bien que pouvoirs publics et bailleurs de fonds continuent à financer certains réseaux de recherche. A titre d'exemple, nous présentons les financements et les avancées réalisées par notre groupe de travail multidisciplinaire sur des domaines aussi variés que le sommeil, les rythmes endocriniens, la quête de marqueurs biologiques, la recherche des mécanismes physiopathologiques de la relation hôte pathogène et la recherche de nouveaux médicaments. En 14 ans, 68 publications indexées dans Medline ont justifié un financement d'approximativement un million d'Euros, soit un rendement d'environ 15 k par article.

MOTS-CLES • Trypanosomose humaine africaine - Recherche - Financement - Oublié.

SLEEPING SICKNESS: A FORGOTTEN RESEARCH AREA

ABSTRACT • Has research on sleeping sickness, i.e., human African trypanosomiasis (HAT), been forgotten? To get an idea on funding, we consulted the Medline bibliographic database for the last 14 years. The number of publications on HAT was stagnant over the study period. By comparison there was a steady increase in the number of publications dealing with malaria. These findings suggest that interest in HAT research waned in favor of other endemics even though government or other funding agencies continued to finance research networks. To illustrate this situation, we present the funding and findings of our multidisciplinary working group in a wide range of domains including sleep, endocrine rhythms, identification of biological markers, research on physiopathologic mechanisms of the host-pathogen relationship, and development on new medications. Over the last 14 years, a total of 1 million Euros was spent to produce 68 publications on Medline, i.e., roughly 15000 per publication.

KEY WORDS • Human African trypanosomiasis - Research - Funding - Forgotten disease.

Savoir si la recherche sur la maladie du sommeil (ou trypanosomose humaine africaine, THA) a été oubliée ou non au cours des dernières années relève de la gageure. En effet, il est très difficile d'avoir une visibilité sur les actions diverses financées par les multiples organismes nationaux

(ministère de l'éducation nationale, de la recherche et de la technologie, MENRT ; ministère des affaires étrangères, MAE ; Institut national de la santé et de la recherche médicale, INSERM ; Centre national de la recherche scientifique, CNRS ; Institut pour la recherche et le développement, IRD ; ministère de la défense ; régions ; industrie ; Organisations non gouvernementales, ONG, etc.), étrangers ou internationaux (Communauté économique européenne ; Organisation mondiale de la santé, OMS).

PLACE DE LA RECHERCHE SUR LA MALADIE DU SOMMEIL

Nous avons choisi d'aborder la question d'une manière simple, en faisant le compte des publications référencées sur la base de données Medline, partant du principe que le nombre de publications de qualité reflète le financement des recherches dont elles sont issues. Pour avoir un élément de comparaison, nous avons aussi comptabilisé les publications se référant au paludisme, maladie infectieuse la plus meurtrière actuellement après le sida, bien que les deux endémies tropicales ne soient pas aisément comparables, ni par leur morbidité, ni par leur mortalité, ni encore par leur

- *Travail de l'Institut de médecine tropicale du service de santé des armées (AB, Médecin chef des services, docteur d'état en biologie humaine, habilité à diriger des recherches, maître de recherches du service de santé des armées, directeur adjoint), Le Pharo, Marseille, de l'Institut d'épidémiologie neurologique et de neurologie tropicale (BB, maître de conférences des universités, praticien hospitalier, MD, professeur des universités, SB, docteur en médecine, docteur d'université, actuellement responsable de l'unité de parasitologie médicale du Centre international de recherche médicale de Franceville, Gabon), Limoges, du Centre de recherches du service de santé des armées Emile Pardé, (FC, docteur d'université, LB, Médecin en chef, docteur d'université, habilité à diriger des recherches, spécialiste de recherches du service de santé des armées), La Tronche, de l'unité 480 de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (RC, docteur d'état ès sciences, directeur de recherches 1), Université Claude-Bernard, Lyon 1, de l'Université Victor Ségalen, (PV, professeur des universités, praticien hospitalier) Bordeaux 2 et du Defence Research and Development Canada (MWR, Professor at the University of Toronto), Toronto.*
- *Correspondance : A. BUGUET, Institut de médecine tropicale du service de santé des armées, Le Pharo, B.P. 46, 13998 Marseille Armées, France*
• *Fax : +33 (0) 4 91 59 44 77 • E-mail : imtssa@wanadoo.fr ••*

Tableau I - Mots clés de la recherche bibliométrique sur la base Medline.

Item examiné	Mots clés utilisés pour la recherche
THA	African trypanosomiasis OR sleeping sickness
Tout THA	African trypanosomiasis OR sleeping sickness OR <i>Trypanosoma brucei brucei</i> OR <i>Trypanosoma brucei gambiense</i> OR <i>Trypanosoma brucei rhodesiense</i>
Paludisme	Malaria
Tout paludisme	Malaria OR <i>Plasmodium falciparum</i> OR <i>Plasmodium vivax</i> OR <i>Plasmodium ovale</i> OR <i>Plasmodium malariae</i>

impact socio-économique. Le paludisme induit une forte mortalité chez les enfants (jusqu'à 2 millions de décès par an dans le monde), mais des thérapeutiques adaptées existent, la THA est responsable d'une maladie chronique invalidante, rapidement épidémique si elle n'est pas diagnostiquée, ne bénéficiant pas de ressources thérapeutiques suffisantes. La recherche bibliométrique a été conduite de la façon indiquée dans le Tableau I, en considérant la globalité de la recherche, sans distinction entre recherche clinique ou thérapeutique et recherche fondamentale. La figure 1 présente les résultats obtenus. Du 1er janvier 1989 au 15 avril 2003, 3 659 articles ont été publiés sur la THA, contre 20 688 pour le paludisme. Mais ce qui frappe le plus, c'est l'augmentation constante des publications sur le paludisme, qui ont presque doublé en 14 ans, alors que pour la THA, elles sont stables d'une année sur l'autre. A titre indicatif, les publications sur la maladie de Chagas, trypanosomose américaine, ont atteint le chiffre de 4 146.

En première analyse, la THA semble être défavorisée par rapport au paludisme. Cependant, la THA n'est pas ignorée, puisque les chiffres se maintiennent d'une année sur l'autre. Récemment en effet, la dotation par les laboratoires Aventis Pharma de 25 millions de dollars US attribuée pour

5 ans en partenariat avec l'OMS et Médecins sans frontières (26). Cependant, cette donation concerne en majorité la mise en place de médicaments, le reste allant aux activités de surveillance épidémiologique et de lutte et à la recherche de nouvelles molécules actives. Néanmoins, s'il est évident que les avancées sur les médicaments passent par la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques, il n'en est pas moins vrai que la quête de marqueurs indiscutables du passage du trypanosome dans le système nerveux central est essentielle pour la sélection d'une chimiothérapie optimale (25). Nous sommes tentés de relativiser le regain d'intérêt pour les grandes endémies africaines et de rappeler que les services de la médecine mobile d'Afrique occidentale et équatoriale françaises employaient plusieurs milliers de personnes, utilisaient plus de 1 100 véhicules, leurs dépenses s'élevant en 1956 à plus de 94 millions d'Euros (site Internet : www.asnom.org).

Si nous en croyons les chiffres alarmants qui nous viennent d'Angola, du Tchad ou encore de la République démocratique du Congo, la THA est revenue au niveau qu'elle avait atteint lors de la grande épidémie de 1920 à 1935 (27). En Angola, par exemple (31), seulement 3 cas nouveaux de trypanosomiase humaine étaient détectés en 1974, année de l'indépendance de ce pays. Les équipes mobiles de prospection examinaient alors plus de 480 000 villageois dans les zones à risque. En 1998, 8 275 cas étaient détectés parmi seulement 78 000 villageois visités. Selon les estimations de l'OMS, il y aurait aujourd'hui de 300 000 à 500 000 malades. Or, sur 60 millions d'Africains exposés aux glossines, moins de 5 millions bénéficient d'une surveillance clinique et sérologique et moins de 40 000 nouveaux cas sont dépistés chaque année. Certes, la situation épidémiologique est complexe (17), mais la résurgence de la maladie n'a, pendant longtemps, que peu suscité de réaction des pouvoirs publics des pays où elle sévit, ni celle des organismes internationaux.

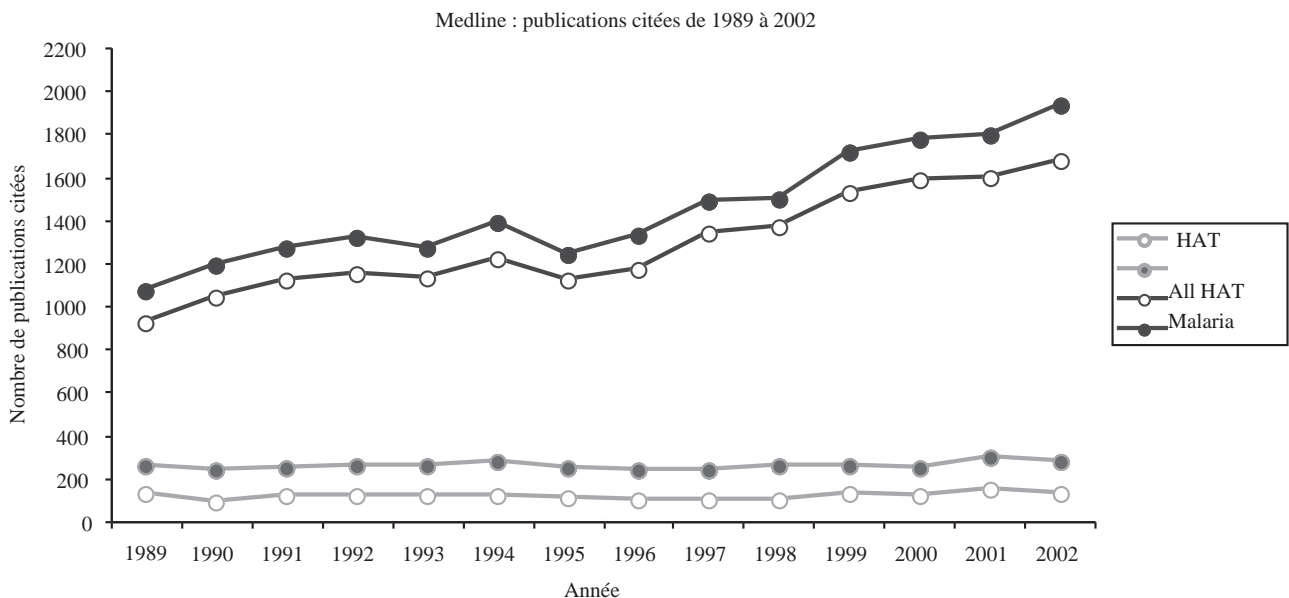


Figure 1 - Résultats de la recherche bibliométrique sur la base bibliographique Medline : comparaison entre le nombre des travaux publiés dans des revues référencées entre le 1^{er} janvier 1989 et le 15 avril 2003 sur le paludisme et la trypanosomose humaine (pour la légende, voir le Tableau I).

Ceux-ci n'ont guère montré plus d'intérêt pour la recherche, à l'exception, pour la France, de l'IRD, du ministère des affaires étrangères (fonds d'aide à la coopération, FAC) et de quelques laboratoires universitaires ou institutionnels.

A TITRE D'EXEMPLE :
LES MOYENS ET LES APPORTS DE NOTRE GROUPE
MULTIDISCIPLINAIRE A LA RECHERCHE SUR LA THA

Nous avons choisi de prendre comme exemple les recherches conduites par notre groupe multidisciplinaire et multicentrique. Le financement de la recherche a été très diversifié, impliquant des sources nationales institutionnelles (MENRT : Universités de Bordeaux, Limoges, Lyon et Saint-Etienne ; ministère des affaires étrangères ; ministère de la défense, CRSSA), des sources régionales (Rhône-Alpes, Aquitaine, Limousin), des sources internationales (OMS ; DRDC-Toronto) et des donations privées liées à l'industrie (Société Elis-France, UTA, Air Afrique) ou associatives (Asleep, Institut de neurologie tropicale). En 14 ans, notre groupe a été crédité d'environ 1 million d'euros et a produit 68 articles indexés dans la base bibliographique Medline. Le ratio financement/publication est donc d'environ 15 k .

Les avancées scientifiques, considérables, ont touché des domaines variés : sommeil, rythmes endocriniens, quête de marqueurs biologiques, recherche des mécanismes physiopathologiques de la relation hôte pathogène, recherche de nouveaux médicaments.

La recherche sur le sommeil

Plus de 130 enregistrements polygraphiques de 24 heures ont permis d'individualiser le désordre circadien majeur du cycle veille-sommeil et l'altération de la structure interne du sommeil. Sur le plan circadien, le sommeil de patients atteints de THA au stade de méningo-encéphalite survient sur un mode polyphasique : les épisodes de sommeil et d'éveil alternent rapidement et surviennent sans aucune prédominance diurne ou nocturne au cours du nyctémère. Ce syndrome est d'autant plus prononcé que l'atteinte est sévère (13, 14). L'hypersomnie classiquement décrite ne se manifeste que chez les cas les plus évolués. Sur le plan de la structure interne du sommeil, le signe majeur est la survenue de sommeil paradoxal au cours de l'éveil ou après une phase de sommeil orthodoxe courte (stades 1 à 4, les stades 3 et 4 représentant le sommeil lent profond ; sleep onset REM episodes, SOREM des Anglo-Saxons). Cette structure anormale des épisodes de sommeil rappelle les syndromes narcoleptiques, fait déjà souligné par L'Hermitte (26) avant l'avènement des méthodes électrophysiologiques modernes. Les SOREM surviennent pendant la phase méningo-encéphalitique et sont de plus en plus nombreux au cours de l'évolution de la maladie. Elles régressent puis disparaissent après traitement au mélarsoprol (12). Les SOREM ne sont jamais observées en phase lymphaticosanguine (15). Nous croyons qu'elles constituent un marqueur du diagnostic de stade évolutif de la maladie. En effet, les cas classés cliniquement

comme étant douteux (cas « intermédiaires ») et qui ont des SOREM sont à considérer comme des patients en stade de méningo-encéphalite (15).

Les rythmes endocriniens

Ils ont été étudiés chez 18 patients (Daloa, Côte d'Ivoire ; Brazzaville, Congo) et 6 volontaires sains africains (Yopougon, Côte d'Ivoire), pour vérifier l'atteinte d'autres composantes du système circadien. La plupart des rythmes hormonaux sont altérés au cours de la phase méningo-encéphalitique, avec une diminution voire une disparition de l'amplitude du rythme et une absence de période récurrente circadienne. C'est le cas des hormones dont le rythme circadien est indépendant du cycle veille-sommeil, telles que le cortisol (28). C'est, *a fortiori*, le cas des cycles d'hormones dépendant du sommeil, telles que la prolactine (9), la rénine (9) et l'hormone de croissance (29). Cependant, contrairement aux attentes, le rythme circadien de la mélatonine, hormone clé du système circadien, ne subit qu'une avance de phase de 2 heures par rapport aux sujets sains, sans altération du méso-rythme ni de l'amplitude du rythme de 24 heures (19). Ce dernier aspect joint à la présence de SOREM a conduit à l'élaboration de la théorie sérotoninergique de la maladie du sommeil (10).

La quête de marqueurs biologiques pour le diagnostic de stade évolutif

Le diagnostic de certitude de la THA nécessite la mise en évidence des trypanosomes dans les liquides biologiques, ce qui est souvent difficile à cause des fluctuations du nombre de parasites, avec risque de résultats faussement négatifs. Les méthodes sérologiques sanguines sont réservées aux infections à *Trypanosoma brucei* (T.b.) *gambiense* et peu applicables pour le liquide céphalorachidien (LCR). L'OMS a établi, sur l'examen du LCR, des critères cytologiques et biochimiques de détermination du stade de la maladie, qui sont discutables pour trois raisons : leur manque de spécificité, de standardisation et de reproductibilité, l'absence de conduite à tenir précise pour le suivi des patients et l'absence de critères de guérison. Donc, sur le terrain, le diagnostic primaire repose toujours sur la découverte fortuite de trypanosomes dans quelques microlitres de LCR. Notre groupe a donc cherché à mettre au point des techniques de diagnostic biologique de l'atteinte neurologique, sensibles, spécifiques et applicables sur le terrain (2). Il s'est attaché à la compréhension des mécanismes impliqués dans l'altération de la barrière hémato-encéphalique (4), montrant sans ambiguïté que certains diagnostics de stade, selon les paramètres préconisés par l'OMS, étaient erronés, par excès ou par défaut.

La relation hôte-pathogène

Le trypanosome induit une dérégulation du système immunitaire de l'hôte. Nous avons donc abordé cette thématique en étudiant le rôle du monoxyde d'azote, du TNF, de l'induction d'apoptose et de la production d'auto-anticorps au cours de l'évolution de la maladie. Notre équipe avait

constaté que, *in vitro*, les trypanosomes sont immobilisés ou lysés par le monoxyde d'azote (NO) produit par les macrophages (32). La mise au point d'un capteur électrochimique permettant la détection du NO à l'état gazeux a ensuite permis de conduire des recherches en laboratoire, chez l'animal, et sur le terrain, chez l'homme (16). Les résultats obtenus ont montré la dualité du rôle joué par le NO au niveau, d'une part, du compartiment sanguin et, d'autre part, du système nerveux central. Brièvement, le NO sanguin diminue chez l'homme et l'animal infectés. Or le NO devrait être libéré par le macrophage : la NO synthase inductible (iNOS) est stimulée par un composé lipopolysaccharidique du trypanosome, par l'interféron- γ , libéré par les lymphocytes sous l'action du Trypanosome Lymphocyte Triggering Factor, et par le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α) en mode autocrine (16). Le trypanosome induit l'inactivation de la iNOS macrophagique par l'intermédiaire de l'interleukine 10 (30), inhibiteur de la iNOS et du TNF- α , et en amplifiant l'activité de l'arginase, donc l'utilisation de la L-arginine qui n'est plus disponible dans le sang (22).

Au contraire, le NO cérébral est augmenté chez le rat (11) et la souris (5). Dans le modèle murin de trypanosomose chronique, l'augmentation du NO est due à l'activation des macrophages infiltrés (23), la iNOS cérébrale étant sur-exprimée (5). Cette sur-expression induit la nitrosylation des protéines, phénomène lésionnel moléculaire irréversible (24), et une production de peroxy-nitrites, contemporaine de celle des signes neurologiques. Seuls les inhibiteurs spécifiques de la iNOS permettent de supprimer l'augmentation du NO cérébral (5).

Une autre molécule très cytotoxique, élaborée par les macrophages, le TNF- α , détruit très efficacement les parasites. Or, ceux-ci, en liant le TNF- α , participent à son transport au niveau du SNC. La surproduction de TNF- α , corrélée avec la gravité de l'infection (20), entraîne un syndrome inflammatoire chronique aux effets délétères pour le malade.

Outre les actions délétères du TNF- α et du NO, la dérégulation de l'apoptose entre en jeu. Le récepteur Fas (CD95) et son ligand naturel (FasL) ou des anticorps anti-Fas, qui constituent la voie d'induction de l'apoptose ont été détectés dans le LCR de patients. Or *T.b. brucei* a un effet pro-apoptotique sur des cellules microgliales humaines (21).

Les auto-anticorps anti-neurofilaments du neurone et anti-galactocérébrosides de la myéline constituent également un bon candidat marqueur (1). En effet, ces auto-anticorps semblent apparaître à la suite des lésions tissulaires ou par un mécanisme de mimétisme moléculaire par rapport à des constituants du trypanosome. La présence de ces auto-anticorps est associée avec la phase neurologique et leur détection en est un facteur prédictif (3).

Avancées thérapeutiques

La recherche de nouveaux protocoles de traitement utilisant les médicaments actuellement disponibles est quasi inexistante, alors qu'il n'existe pas de protocole consensuel de traitement de la THA (8). En collaboration avec l'Institut de médecine tropicale d'Anvers, un essai thérapeutique récent a comparé l'administration de mélar-soprol seul à la combi-

naison de mélar-soprol et de nifurtimox. Cette combinaison est efficace au stade neurologique avec peu d'effets secondaires : 0,4 % d'encéphalopathies contre environ 5% pour le mélar-soprol seul et surtout cette combinaison diminue le risque de rechutes (article en cours de préparation).

La recherche de nouveaux produits actifs contre les trypanosomes africains a porté sur l'activité trypanocide d'un dérivé 5-nitroimidazolé, le mégazol (CL 64,855) (6, 18). Ce programme a été soutenu par l'OMS et le Ministère des affaires étrangères. *In vitro*, le mégazol a une activité trypanocide importante (0,1 $\mu\text{g/mL}$). La souris présentant une infection aiguë est guérie après une dose unique de mégazol par voie intra-péritonéale ou *per os*. Au stade de méningo-encéphalite, une injection de suramine suivie de l'administration *per os* du mégazol améliore l'état clinique rapidement et, 2 mois plus tard, les lésions inflammatoires cérébrales ont disparu (7). Une étude préliminaire en collaboration avec le Centre international de recherche médicale de Franceville (Gabon) sur *Cercopithecus aethiops* infesté par *T.b. gambiense* a montré l'efficacité du mégazol administré *per os*. Le mégazol passe bien dans le LCR à des concentrations trypanocides. Il peut être actif à dose unique. Cependant, le potentiel génotoxique connu des nitro-imidazolés est un handicap probable pour le développement ultérieur de ce produit.

CONCLUSION

Les efforts faits actuellement pour la THA et les autres grandes endémies africaines n'ont rien de commun avec ceux qui étaient soutenus avant les années 1960. Il y a même des motifs d'inquiétude quand on voit la part restreinte réservée à la THA dans les programmes européens actuels et futurs (6th Framework Program, FP6, 2002-2006). L'European and Developing Countries Clinical Trial Programme (EDCTP), directement issu de la Commission européenne et non inclus dans le FP6, ne financera que les réseaux de recherche clinique travaillant sur la tuberculose, le sida et le paludisme.

Cependant, il est évident que la recherche fondamentale conserve des fonds, car les trypanosomes sont des modèles uniques de biologie moléculaire (Variant Surface Glycoprotein) et d'immunologie (mécanismes d'échappement), alors que la recherche appliquée est délaissée (populations trop pauvres pour acheter les médicaments). Bien que pouvoirs publics et bailleurs de fonds soient de plus en plus sensibilisés, les équipes impliquées dans la recherche sont rares et doivent maintenir un niveau élevé de motivation, qui est bien perceptible dans la qualité des travaux réalisés et dans les avancées scientifiques impressionnantes de ces dernières années.

Il n'en est pas moins vrai que la maladie du sommeil, qui ne sévit que dans la brousse loin des grands centres de décision, passe derrière les très grandes endémies meurtrières que sont le sida et le paludisme. Cependant, la recrudescence actuelle de la maladie du sommeil en Afrique intertropicale est la preuve que notre vigilance ne doit pas se relâcher, comme ce fut le cas dans les années 1970, sous peine de la voir faire des ravages comparables à ceux du début du XX^e siècle.

Remerciements • Ce travail a reçu l'aide :

- d'institutions nationales : Ministère des affaires étrangères, Université Paul Sabatier, Toulouse (Groupe de chimie organique biologique UMR CNRS 5623 : Pr. J. Périé, Dr G. Chauvière) ; Université de Strasbourg (Laboratoire de physiologie : Dr G. Brandenberger) ; Université de Lyon (Service de radioanalyse : Pr. B. Claustrat) ; Délégation générale pour l'armement (commandes DRET 94-16 et 94-167) ; Régions Rhône Alpes, Limousin et Aquitaine, des Ambassades de France de Brazzaville et de Luanda ; 43e Bataillon d'infanterie de marine, Port Bouët, Côte d'Ivoire ;
- d'institutions internationales : Organisation mondiale de la santé (TDR/ID 910048, T70/181/77 et T7/181/69), Ministère de la santé du Congo (Service des grandes endémies, :Dr A. Stanghellini et Dr J. Sarda ; Service de neurologie, CHU de Brazzaville : Pr. G. Mouanga), Ministère de la santé de Côte d'Ivoire (Projet de recherches cliniques sur la trypanosomiase, Daloa : Dr F. Doua), Université d'Abidjan (Laboratoire de physiologie : Pr. P. Bogui, Pr. J. Lonsdorfer), Université de Niamey, Niger (Dr R. Gati, Dr A. Montmayeur), Ministère de la santé de l'Angola (Instituto de Combate e Controlo das Tripanosomioses : Pr. T. Josenando, Dr A. Stanghellini), Centre international de recherche médicale de Franceville, Gabon (Dr S. Bisser, Pr. A. Georges), Ministère de la santé publique de la République Centrafricaine (Programme national de lutte contre la trypanosomose humaine africaine, Bangui : Pr. A. Nangouma) ;
- de l'industrie : Société Elis-France, Compagnie UTA, Compagnie Air Afrique.

REFERENCES

- 1 - AYED Z, BRINDEL I, BOUTEILLE B *et Coll* - Detection and characterization of autoantibodies directed against neurofilament proteins in human African trypanosomiasis. *Am J Trop Med Hyg* 1997 ; **57** : 1-6.
- 2 - BISSER S, BOUTEILLE B, SARDA J *et Coll* - Apport des examens biochimiques dans le diagnostic de la phase nerveuse de la trypanosomose humaine africaine. *Bull Soc Pathol Exot* 1997 ; **90** : 321-326.
- 3 - BISSER S, AYED Z, BOUTEILLE B *et Coll* - Central nervous system involvement in African trypanosomiasis: presence of anti-galactocerebroside antibodies in patients' cerebrospinal fluid. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 ; **94** : 225-226.
- 4 - BISSER S, LEJON V, PREUX PM *et Coll* - Blood-cerebrospinal fluid barrier and intrathecal immunoglobulins compared to field diagnosis of central nervous system involvement in sleeping sickness. *J Neurol Sci* 2002 ; **193** : 127-135.
- 5 - BLANC A, BUGUET A, BOURDON L, CESPUGLIO R - Approche physiopathologique, biochimique et mathématique des altérations du cycle veille-sommeil au cours de la trypanosomose humaine africaine expérimentale et humaine. Rapport annuel 1. Programme thématiques prioritaires de la Région Rhône-Alpes « Maladies émergentes et transmissibles, maladies parasitaires ». 2002, 49 p.
- 6 - BOUTEILLE B, CHAUVIERE G - Implication du mégazol dans la chimiothérapie des trypanosomoses. *Med Trop* 1999 ; **59** : 321-330.
- 7 - BOUTEILLE B, MARIE-DARAGON A, CHAUVIERE G *et Coll* - Effect of megazol on *Trypanosoma brucei brucei* acute and subacute infections in Swiss mice. *Acta Tropica* 1995 ; **60** : 73-80.
- 8 - BOUTEILLE B, OUKEM O, BISSER S, DUMAS M - Treatment perspectives for human African trypanosomiasis. *Fund Clin Pharmacol* 2003 ; **17** : 171-181.
- 9 - BRANDENBERGER G, BUGUET A, SPIEGEL K *et Coll* - 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.
- 10 - BUGUET A - Is sleeping sickness a circadian disorder? The serotonergic hypothesis. *Chronobiol Int* 1999 ; **16** : 477-489.
- 11 - BUGUET A, BURLET S, AUZELLE F *et Coll* - Dualité d'action du monoxyde d'azote dans la trypanosomose africaine expérimentale. *CR Acad Sci Paris* 1996 ; **319** : 201-207.
- 12 - BUGUET A, TAPIE P, BERT J - Reversal of the sleep-wake cycle disorder of sleeping sickness after trypanosomicide treatment. *J Sleep Res* 1999 ; **8** : 225-235.
- 13 - BUGUET A, BOURDON L, BOUTEILLE B *et Coll* - The duality of sleeping sickness: focusing on sleep. *Sleep Med Rev* 2001 ; **5** : 139-153.
- 14 - BUGUET A, BOURDON L, BISSER S *et Coll* - La maladie du sommeil : trouble majeur des rythmes circadiens. *Med Trop* 2001 ; **61** : 328-339.
- 15 - BUGUET A, TAPIE P, BISSER S *et Coll* - Sleep in sleeping sickness patients under ambulatory monitoring. *J Sleep Res* 2002 ; **11 Suppl 1** : 29-30.
- 16 - BUGUET A, BANZET S, BOUTEILLE B *et Coll* - NO a cornerstone in sleeping sickness: voltammetric assessment in mouse and man. In « MORAVEC J, TAKEDA N, SINGAL PK - Adaptation Biology and Medicine, Vol. 3: New Frontiers ». (eds.). Narosa Publishing House, New Delhi, India, 2002, pp 222-230.
- 17 - CATTAND P - Sleeping sickness surveillance: an essential step towards elimination. *Trop Med Int Health* 2001 ; **6** : 348-361.
- 18 - CHAUVIERE G, BOUTEILLE B, ENANGA B *et Coll* - Synthesis and biological activity of nitro heterocycles analogous of megazol, a trypanocidal lead. *J Med Chem* 2003 ; **46** : 427-440.
- 19 - CLAUSTRAT B, BUGUET A, GEOFFRIAU M *et Coll* - Plasma melatonin rhythm is maintained in human African trypanosomiasis. *Neuroendocrinology* 1998 ; **68** : 64-70.
- 20 - DAULOUEDE S, BOUTEILLE B, MOYNET D *et Coll* - 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.
- 21 - GIRARD M, BISSER S, COURTILOUX B *et Coll* - *In vitro* induction of microglial and endothelial cell apoptosis by cerebrospinal fluids from patients with human African trypanosomiasis. *Int J Parasitol* 2003 ; (in press).
- 22 - GOBERT AP, DAULOUEDE S, LEPOIVRE M *et Coll* - L-Arginine availability modulates local nitric oxide production and parasite killing in experimental trypanosomiasis. *Infect Immun* 2000 ; **68** : 4653-4657.
- 23 - KEITA M, BOUTEILLE B, ENANGA B *et Coll* - *Trypanosoma brucei brucei* : a long-term model of human African trypanosomiasis in mice, meningo-encephalitis, astrocytosis and neurological disorders. *Exp Parasitol* 1997 ; **85** : 183-192.
- 24 - KEITA M, DUMAS M, VALLAT JM *et Coll* - Inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine in the central nervous system tissue of mice chronically infected by *Trypanosoma brucei brucei*. *Exp Parasitol* 2000 ; **95** : 19-27.
- 25 - LEJON V, BÜSCHER P - Le diagnostic du stade dans la maladie du sommeil : vers une nouvelle approche. *Bull Soc Pathol Exot* 2002 ; **95** : 338-340.
- 26 - LHERMITTE J - La maladie du sommeil et les narcolepsies. Etablissements d'imprimerie L. Severeyns ed, 1910, 72 p.
- 27 - LOUIS FJ, SIMARRO PP, LUCAS P - Maladie du sommeil : cent ans d'évolution des stratégies de lutte. *Bull Soc Pathol Exot* 2002 ; **95** : 331-336.
- 28 - RADOMSKI MW, BUGUET A, MONTMAYEUR A *et Coll* - 24-hour plasma cortisol and prolactin in human African trypanosomiasis patients and healthy African controls. *Am J Trop Med Hyg* 1995 ; **52** : 281-286.
- 29 - RADOMSKI MW, BUGUET A, DOUA F *et Coll* - Relationship of plasma growth hormone to slow-wave sleep in African sleeping sickness. *Neuroendocrinology* 1996 ; **63** : 393-396.
- 30 - RHIND SG, SABISTON BH, SHEK PN *et Coll* - Effect of melarsoprol treatment on circulating IL-10 and TNF- α levels in human African trypanosomiasis. *Clin Immunol Immunopathol* 1997 ; **83** : 185-189.
- 31 - STANGHELLINI A, JOSENANDO T - The situation of sleeping sickness in Angola: a calamity. *Trop Med Int Health* 2001 ; **6** : 330-334.
- 32 - VINCENDEAU P, DAULOUEDE S, VEYRET B *et Coll* - Nitric oxide-mediated cytostatic activity on *Trypanosoma brucei gambiense* and *Trypanosoma brucei brucei*. *Exp Parasitol* 1992 ; **75** : 353-360.