

# LA MALADIE DU SOMMEIL : TROUBLE MAJEUR DES RYTHMES CIRCAIDIENS

A. BUGUET, L. BOURDON, S. BISSER, F. CHAPOTOT, M.W. RADOMSKI, M. DUMAS

*Med. Trop.* 2001 ; 61 : 328-339

**RESUME** • Au stade de méningoencéphalite, la trypanosomose humaine africaine (THA), ou maladie du sommeil, représente un trouble du rythme circadien du cycle veille-sommeil plutôt qu'une hypersomnie. En effet, chez tous ces patients au repos au lit pendant 24 heures, le temps de sommeil total ne dépasse pas 9 heures. La perturbation de la distribution circadienne de la veille et du sommeil est proportionnelle à la gravité des signes cliniques et biologiques. La structure interne du sommeil est également perturbée. Tous les patients présentent des SOREMP (Sleep Onset REM Periods), certains épisodes de sommeil débutant par du sommeil paradoxal. Dès la mise en place du traitement par le mélarsoprol, le trouble circadien rétrocede rapidement chez les patients les moins atteints, le nombre de SOREMP diminue ou elles disparaissent. D'autres rythmes circadiens sont perturbés dans la THA. C'est le cas des sécrétions hormonales qui cependant gardent intactes leurs relations avec les états de sommeil et de veille. Ainsi, le rythme circadien de sécrétion de la prolactine, de la rénine, de l'hormone de croissance et du cortisol disparaît chez les malades les plus atteints, mais persiste chez les autres. L'amplitude et la valeur moyenne de la sécrétion de mélatonine sont normales chez les patients, avec un pic nocturne et une absence de sécrétion diurne. Cependant, le pic est en avance de phase de 2 heures par rapport à celui de sujets africains sains. En conclusion, la maladie du sommeil représente une perturbation du système circadien proportionnelle au niveau de gravité clinique de la maladie. La présence de SOREMP et l'avance de phase de la sécrétion de mélatonine sont en faveur d'une perturbation des réseaux sérotoninergiques plutôt que d'une atteinte directe de l'horloge interne.

**MOTS-CLES** • Trypanosomose – Rythmes circadiens – Hormones – Sérotonine

.....  
**SLEEPING SICKNESS : A MAJOR DISORDER OF CIRCADIAN RHYTHM**

**ABSTRACT** • At the meningoencephalitis stage, human African trypanosomiasis (HAT), sleeping sickness, causes dysregulation of the circadian rhythm of the sleep/wake cycle, rather than hypersomnia. In bedridden patients, total sleep time does not exceed 9 hours. The change in the 24-hour distribution of sleep and wakefulness is proportional to severity of clinical symptoms and laboratory abnormalities. The internal structure of sleep is also altered. All patients present sleep onset rapid eye movement periods (SOREMP), i.e., several sleep episodes beginning with rapid eye movement (REM) sleep. In mild cases, treatment with melarsoprol reverses circadian dysregulation, and SOREMP either decrease in number or disappear. Other circadian disturbances may be observed in HAT. These may include circadian dysrhythmia of hormonal secretions, but the relationship between hormonal pulses and sleep/wake states is preserved. The circadian rhythm of secretion of prolactin, renin, growth hormone and cortisol disappears in severe cases, but persists in mild ones. The amplitude and mean 24-hour value of plasma melatonin are normal with nocturnal peaks and no diurnal secretion. However, peak melatonin secretion occurs 2 hours earlier than in healthy African controls. In conclusion, HAT-induced dysregulation of circadian rhythm is proportional to disease severity. Presence of SOREMP and precocity of peak melatonin secretion support disturbance of the serotonergic network rather than direct action on the biological clock.

**KEY WORDS** • Trypanosomiasis - Circadian rhythm - Hormones - Serotonin.

• Travail de l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, A.B. (M.D., Ph.D., Directeur adjoint), Marseille, de l'Unité de physiologie de la vigilance (L.B., M.D., Ph.D., Chef de l'Unité; F.C., Ph.D.) du Centre de Recherches du Service de Santé des Armées, La Tronche, de l'Institut de Neurologie Tropicale (S.B., M.D., Ph.D.; M.D., M.D., Professeur) Faculté de Médecine de Limoges, France et de Defence and Civil Institute of Environmental Medicine (M.W.R., Ph.D., Directeur), Toronto, Canada.

• Correspondance : A. BUGUET, Institut de médecine tropicale du service de santé des armées, Le Pharo, BP 46, 13998 Marseille Armées • Fax : + 33 (0) 4 91 15 01 41 • e-mail : a.buguet@free.fr

• Article sollicité.

Dès le siècle dernier, les praticiens avaient remarqué qu'un patient souffrant de maladie du sommeil (trypanosomose humaine africaine, THA), considérée comme n'atteignant que les Mélanodermes africains (1), « 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 » (2). Cependant, la maladie du sommeil a eu très tôt une connotation d'hypersomnie, lui valant son nom (3), bien que cette impression vienne sans doute du fait que les patients, par rapport au personnel soignant, sont « somnolents le jour et agités la nuit » (4). Cette conno-

tation d'hypersomnie fut cependant, comme nous le verrons, attribuée de manière abusive. En effet, si au stade de méningo-encéphalite, les patients sont atteints d'une somnolence invincible, celle-ci se manifeste de manière brusque, comme le notait déjà Lhermitte en 1910 (5). Cet auteur classait ces attaques de sommeil dans le cadre nosologique des narcolepsies. Il notait que l'accès de narcolepsie est précédé d'un « ptôsis bilatéral » accompagné « de céphalées frontales ou diffuses, sus-orbitaires parfois ». Rapidement, ces accès se rapprochent.

Le caractère particulier de l'étalement du sommeil et de la veille sur tout le nyctémère aurait pu faire penser à un trouble des rythmes biologiques. Cependant, la chronobiologie est une science très récente qui est réellement née en 1959 lorsque Halberg donna la définition des rythmes circadiens, c'est à dire de rythmes dont la période est d'environ 24 heures (6). C'est aussi la même année que Jouvet individualisa le sommeil paradoxal (7). C'est pourquoi, bien que des enregistrements de nuit ou au cours de la sieste aient été réalisés au Sénégal par Bert et Coll. (8) et Schwartz et Escande (9) et en Côte d'Ivoire par Giordano et Coll. (10), il fallut attendre 1988 pour que Buguet, au Laboratoire de physiologie de la Faculté des sciences de la santé de Niamey (Niger), pratique le premier enregistrement de 24 heures chez un malade atteint de THA (11). L'enregistrement polyhypnographique (12) est le seul moyen de différencier avec certitude les états de vigilance qui, pour le neurophysiologiste, sont représentés par l'éveil, le sommeil orthodoxe (stades 1, 2, 3 et 4, les stades 3 et 4 formant le sommeil lent profond) et le sommeil paradoxal (*Rapid Eye Movement Sleep, REM sleep* des auteurs anglo-saxons) (13). Cette technique comporte au minimum le recueil de l'électroencéphalogramme, de l'électromyogramme des muscles du menton et de l'électro-oculogramme. De plus en plus souvent, y sont ajoutés l'enregistrement de la respiration bucconasale et thoracique (pour détecter d'éventuelles apnées au cours du sommeil), de l'électrocardiogramme, de l'électromyogramme des membres inférieurs (détection des mouvements anormaux) et de la température interne.

Il s'agit d'une technique performante, mais difficile à mettre en œuvre dans des pays en développement, comme c'est le cas dans les services hospitaliers d'Afrique intertropicale, et plus encore en brousse. C'est cependant grâce à l'utilisation de la polyhypnographie pendant 24 heures consécutives que nous avons pu préciser le trouble de la distribution de la veille et du sommeil au cours de la THA.

## LA MALADIE DU SOMMEIL EST UN TROUBLE DU RYTHME CIRCADIEN DE LA VEILLE ET DU SOMMEIL

### Le malade étudié à Niamey (11).

Il s'agissait d'un Nigérien, travailleur migrant qui avait été contaminé dans la région de Gagnoa, en Côte d'Ivoire, siège d'un foyer de trypanosomose connu. Il présentait une distribution de la veille et du sommeil tout à fait anormale, avec 8 épisodes de sommeil répartis de façon presque homogène sur tout le nyctémère, l'épisode majeur de sommeil survenant cependant la nuit (Fig. 1). Le patient a présenté au total 10 épisodes de sommeil paradoxal qui sont survenus 5 fois sur un mode narcoleptique, c'est à dire avec une courte latence d'apparition du sommeil paradoxal. Chez ce malade, décédé quelques jours seulement après l'enregistrement, les états de sommeil et d'éveil étaient parfaitement distincts, malgré de nombreuses anomalies morphologiques du tracé électroencéphalographique.

### Les cinq investigations : méthodologie

Cinq autres investigations ont été réalisées sur le terrain lors d'études en collaboration entre le Centre de recherches (La Tronche) et l'Institut de médecine tropicale du service de santé des armées (Marseille) (équipe de Buguet), et l'Institut de neurologie tropicale de Limoges (équipe de Dumas) pour déterminer si la perturbation du cycle veille-sommeil est liée au degré de sévérité de la maladie.

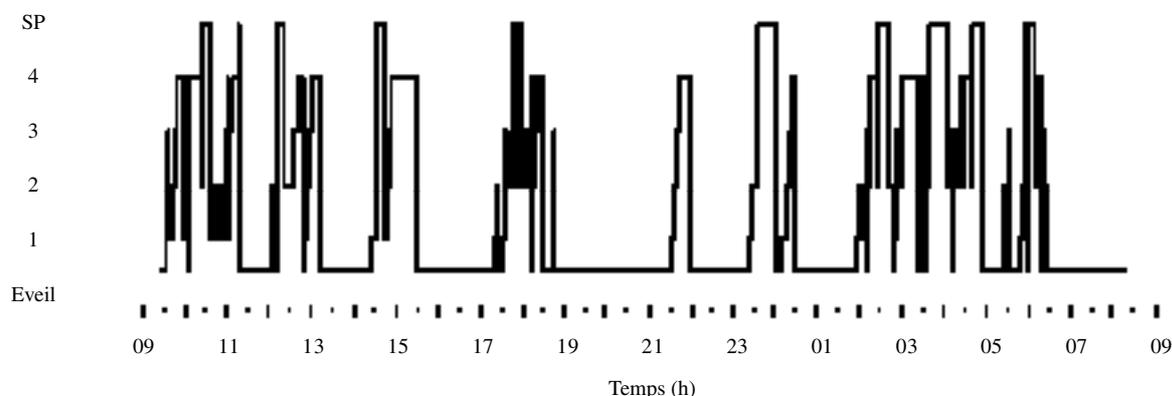


Figure 1 - Hypnogramme représentant la distribution des états de veille (Eveil) et de sommeil (1, 2, 3, 4 : stades 1, 2, 3 et 4 du sommeil orthodoxe ; SP : sommeil paradoxal) au cours de l'enregistrement de 24 heures du patient grabataire atteint de maladie du sommeil ex-aminé à Niamey. Le sommeil et l'éveil tendent à être répartis uniformément sur tout le nyctémère, avec cependant une prédominance nocturne. Le rythme circadien du cycle veille-sommeil est aboli, la durée globale du sommeil (du premier stade de sommeil au dernier éveil) occupant quasiment tout l'enregistrement. Les phases de sommeil paradoxal surviennent fréquemment avec une latence très courte, presque sans sommeil orthodoxe entre l'éveil et le sommeil paradoxal (d'après Buguet et Coll., 11).

La première investigation a été conduite en Côte d'Ivoire à Daloa chez 8 patients qui ont eu deux enregistrements polyhypnographiques de 24 heures, l'un avec un cathéter intraveineux pour permettre le recueil de sang toutes les heures (14). La deuxième investigation a été réalisée au Congo (Brazzaville) chez 10 patients, chez qui des prélèvements sanguins étaient réalisés par cathéter toutes les 10 minutes, avant et après traitement par une cure de mélarsoprol (15). Ces deux groupes de patients ont été recrutés par une équipe de prospection en brousse. Tous les patients étaient atteints de méningo-encéphalite à différents stades d'évolution. *Trypanosoma brucei gambiense* était présent dans le sang, les ganglions lymphatiques et/ou le liquide céphalo-rachidien de tous les patients. Les patients ont ensuite été examinés par deux neurologues et classés selon le degré de l'atteinte clinique en tenant compte des examens para cliniques. Les critères principaux utilisés pour la classification en phase méningo-encéphalitique comprenaient, outre la présence d'adénopathies et les accès de fièvre intermittents, la plainte de somnolence diurne, les céphalées, l'hyperesthésie, l'hyperpathie, la présence de réflexes primitifs, l'exagération des réflexes tendineux, l'existence de troubles psychiatriques, l'intensité du prurit, la présence d'un tremblement, et le nombre de cellules dans le liquide céphalo-rachidien. Dans les deux investigations, il a été impossible de déterminer avec certitude la durée de la maladie. Une troisième investigation a été conduite dans le Laboratoire d'explorations fonctionnelles du Centre hospitalier universitaire de Yopougon à Abidjan, chez 5 sujets volontaires, avec le même protocole expérimental que lors de l'investigation de Brazzaville.

Au cours de ces trois investigations, les patients et les sujets ont tous été enregistrés par polyhypnographie, avec enregistrement de l'électroencéphalogramme, de l'électromyogramme du menton et des muscles jambiers antérieurs, de l'électro-oculogramme, de l'électrocardiogramme et de la respiration bucco-nasale et thoracique. Par ailleurs, les patients de Brazzaville étaient porteurs de montres actimétriques permettant l'enregistrement des mouvements du membre supérieur dominant. Les enregistrements et les prélèvements sanguins étaient surveillés en permanence par deux médecins. Les prélèvements sanguins étaient immédiatement centrifugés et les aliquots préparés puis congelés. Les enregistrements polyhypnographiques ont été interprétés immédiatement par deux ou trois spécialistes.

Les deux dernières investigations ont comporté uniquement des enregistrements polygraphiques de sommeil réalisés en mode ambulatoire grâce à des systèmes de type Holter (Oxford Medilog 9000-II). Lors de la quatrième investigation, 23 sujets sains volontaires ont été enregistrés chacun 24 heures dans les conditions de vie quotidienne en brousse dans la région de Sinfra, en Côte d'Ivoire. La cinquième investigation a eu lieu récemment en Angola. Elle a porté sur un enregistrement polygraphique de 48 heures chez 8 patients avant traitement et, chez 6 d'entre eux, un mois après traitement par mélarsoprol. Ces patients n'étaient pas tous en phase méningo-encéphalitique, trois d'entre eux étant en phase lymphatico-sanguine, un quatrième posant un problème de classification en phase de méningo-encéphalite.

## Résultats des cinq investigations

### • Les patients

Les hypnogrammes des 8 patients de Daloa ont confirmé l'atteinte du rythme circadien du cycle veille-sommeil observée chez le patient décédé à Niamey (Fig. 2). Aucune différence n'a été observée entre les deux enregistrements de 24 heures, que les patients aient porté ou non un cathéter. Contrairement à l'allègement du sommeil observé chez des sujets sains (16), le cathéter n'a sans doute représenté qu'une gêne très tolérable chez ces patients hyperpathiques et fréquemment atteints d'un prurit sévère. La durée globale du sommeil (du début du premier épisode de sommeil à la fin du dernier épisode) a été proportionnelle au degré de gravité de la maladie, démontrant la distribution anormale du sommeil et de la veille tout au long du nyctémère. La durée moyenne des épisodes de sommeil a également été directement proportionnelle à l'intensité de l'atteinte clinique. Au contraire, la durée des épisodes d'éveil a été inversement corrélée avec la sévérité des symptômes. Cependant, malgré ces altérations de la distribution circadienne du sommeil et de l'éveil, le temps de sommeil total est resté dans les limites de la normale. L'alternance veille-sommeil est donc survenue en cycles d'autant plus courts que les malades étaient plus gravement atteints. Chez eux, le sommeil et l'éveil tendent à être répartis de façon homogène la nuit et le jour. Par ailleurs, les épisodes de sommeil sont rarement interrompus par des éveils, l'inverse étant vrai pour les épisodes d'éveil. Les épisodes de sommeil débutant par du sommeil paradoxal sont fréquents. Un exemple extrême est représenté par l'hypnogramme de la patiente P3, âgée de 17 ans, chez qui la périodicité de la survenue des épisodes de sommeil paradoxal a été voisine de 90 minutes (Fig. 2). Tous les épisodes de sommeil paradoxal sont survenus sur un mode «narcoleptique», sans sommeil orthodoxe intermédiaire avec l'éveil. Cette survenue inaugurale de sommeil paradoxal au cours de nombreux épisodes de sommeil a été appelée SOREMP (*Sleep onset REM periods*) par les auteurs anglo-saxons. Ce rythme ultradien presque parfait de la survenue du sommeil paradoxal réalise un cas concret de cycle d'activité-repos fondamental, le *basic rest-activity cycle* dont Kleitman avait fait l'hypothèse en 1969 (17).

Les patients de Brazzaville ont présenté un trouble majeur du rythme circadien du cycle veille-sommeil. Chez le patient sévèrement atteint dont l'hypnogramme est représenté sur la figure 3, le sommeil et l'éveil sont répartis presque uniformément sur tout le nyctémère. Les phases de sommeil paradoxal surviennent sur un mode narcoleptique, le patient passant directement de l'état d'éveil à celui de sommeil paradoxal. Mais surtout, l'enregistrement actimétrique (non montré ici) est extrêmement perturbé. Il est impossible d'en déduire les épisodes d'activité et de repos, contrairement à ce qui se passe chez le sujet sain (18). Le traitement par une cure de mélarsoprol améliore le sommeil et le cycle activité-repos apprécié par l'actimétrie. Chez le patient au début de la phase nerveuse, les troubles du cycle veille-sommeil et du cycle activité-repos sont moins évidents. L'apparition des SOREMP pourrait être liée à une baisse de la libération de

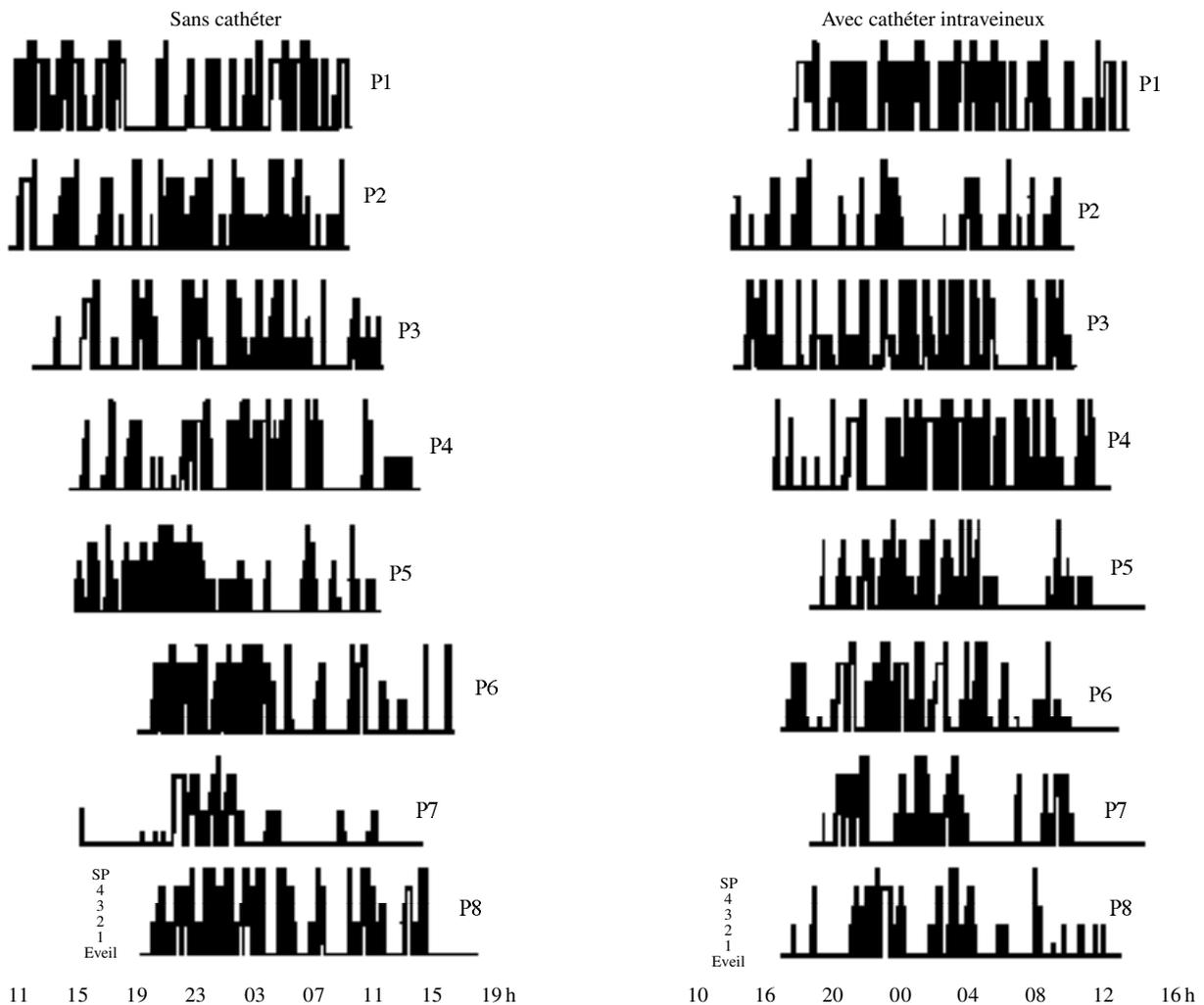


Figure 2 - Hypnogrammes de 24 heures chez les 8 patients alités examinés à Daloa, avec (schéma de droite) et sans cathéter intraveineux (schéma de gauche). Les patients sont classés du plus sévèrement atteint (P1) au moins touché sur le plan clinique (P7, P8). Il n'y a pas de différence entre les deux enregistrements, montrant l'indifférence de ces patients hyperpathiques pour le cathéter. La perte de la distribution circadienne du cycle veille-sommeil est retrouvée, ainsi que la tendance du sommeil paradoxal à survenir au cours de l'éveil. Lors de l'enregistrement avec cathéter, les épisodes de sommeil paradoxal sont survenus en moyenne toutes les 90 minutes chez la patiente P3, réalisant un exemple de basic rest-activity cycle, tel qu'il a été postulé par Kleitman (17) (d'après Buguet et Coll., 14).

sérotonine par les neurones du système du raphé pontique, une baisse de leur activité étant suivie par le déclenchement du sommeil paradoxal (19-21).

Après traitement par un médicament trypanocide (Fig. 3), la rythmicité circadienne du cycle veille-sommeil se normalise et les SOREMP diminuent voire disparaissent chez les patients les moins atteints. Cette amélioration survient dès la première cure de mélarsoprol et est complète après la troisième (15). Chez les patients les plus atteints, la normalisation est progressive mais beaucoup plus longue. Chez deux Européens ayant contracté une THA à *Trypanosoma brucei rhodesiense*, la normalisation n'a été effective que 6 à 11 mois après le traitement (Fig. 4).

La figure 5 montre les hypnogrammes de deux patients angolais. Le premier est atteint de THA au stade I lymphaticosanguin. Il s'agit du premier enregistrement

publié du cycle veille-sommeil chez un patient à ce stade d'évolution. Le second est au stade II avec une méningo-encéphalite sévère. Tous deux ont été enregistrés pendant 48 heures consécutives avant et un mois après traitement par une cure de mélarsoprol. Les hypnogrammes sont représentés en relation avec l'actimétrie recueillie par un actigraphe de poignet. Il est évident que le diagnostic du stade peut être fait à partir du seul enregistrement actimétrique : les épisodes de repos et d'activité se succèdent tout au long du nyctémère sans rythmicité circadienne. L'actimétrie représente sans aucun doute un moyen peu coûteux facile à mettre en œuvre pour le diagnostic rapide du stade d'atteinte méningo-encéphalitique de la maladie. Elle permet aussi de suivre l'effet du traitement, surtout chez le patient en stade II. Son emploi nécessite simplement la formation des personnels soignants.

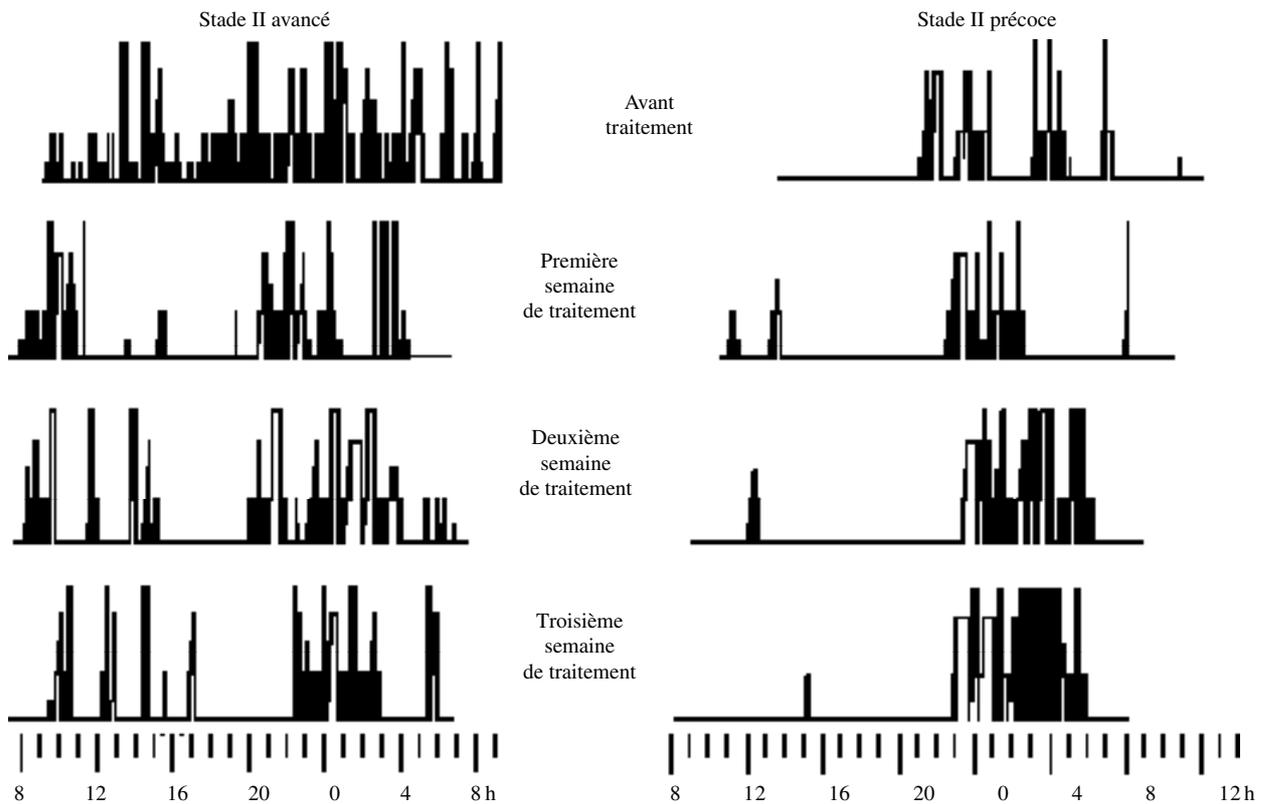


Figure 3 - Chez ces deux patients méningo-encéphalitiques avant traitement, la désorganisation temporelle du sommeil est retrouvée, même au stade d'évolution le plus précoce. Les SOREMP sont la règle. Chez le patient au stade évolutif le moins avancé, la première cure de mélarso- prol provoque une concentration du sommeil la nuit, alors que les SOREMP persistent. Elles disparaissent dès la deuxième cure de mélarso- prol. Le sommeil est alors bien concentré sur la nuit avec une petite sieste l'après-midi. Après la troisième cure de mélarso- prol, le patient retrouve un sommeil nocturne bien structuré. Chez le patient le plus gravement atteint, bien que la première cure de mélar- soprol s'accompagne d'une amélioration de la déstructuration circadienne du cycle veille-sommeil, la dérégulation circadienne persiste lors de la deuxième et de la troisième cures de mélarso- prol, laissant penser à la mise en place d'un processus de normalisation de longue durée (d'après Buguet et Coll., 15).

Sur le plan morphologique, le ralentissement de l'électroencéphalogramme au cours de l'éveil a été essentiellement observé chez les deux patients les plus atteints (22). Chez les autres patients à un stade avancé de méningo-encéphalite, le tracé a un aspect monotone. Le stade 2 est pauvre en complexes K et en fuseaux de sommeil (12-16 Hz). Il y a peu de phases d'activation transitoire du sommeil, que ce soit au cours du stade 2, des stades 3 et 4 ou du sommeil paradoxal. Cependant, le réveil après le stade 4 est souvent caractérisé par l'apparition d'ondes lentes sinusoïdales de grande amplitude, alors que le reste des paramètres polygraphiques (électromyogramme, respiration, fréquence cardiaque) est indiscutablement en faveur de la présence d'un état de veille. Le sommeil paradoxal est parfaitement identifiable, de même que l'éveil. Chez les patients moins gravement touchés, le tracé électroencéphalographique reste dans les limites de la normale. Tous les stades sont aisément individualisés. Lorsque le malade dort, il est parfaitement endormi avec des phases de sommeil orthodoxe ou de sommeil paradoxal. Lorsqu'il est éveillé, l'éveil est pur, hormis quelques signes

non spécifiques d'atteinte méningo-encéphalitique. En somme, bien qu'ils puissent être ralentis, les réseaux de l'éveil restent réactifs et capables de répondre aux sollicitations sensorielles, comme l'indique la persistance de la réactivité alpha (9-13 Hz) pendant l'éveil. Ce n'est qu'à un stade d'évolution avancé que le ralentissement des processus d'éveil devient évident, avec une invasion par des ondes lentes de la bande delta (0,5-4 Hz), une disparition des fuseaux de sommeil et la survenue d'événements paroxystiques hypnopompiques hypersynchrones (23).

Il est donc possible de conclure que les mécanismes de déclenchement de l'éveil, du sommeil orthodoxe et du sommeil paradoxal fonctionnent quasi normalement. En particulier, les noyaux sérotoninergiques du système du raphé médian semblent être fonctionnels.

#### • Les sujets sains

L'impact du montage expérimental avec port de cathéter a été vérifié chez les 5 Africains en bonne santé examinés au CHU Yopougon d'Abidjan (Fig. 6). Leur sommeil est

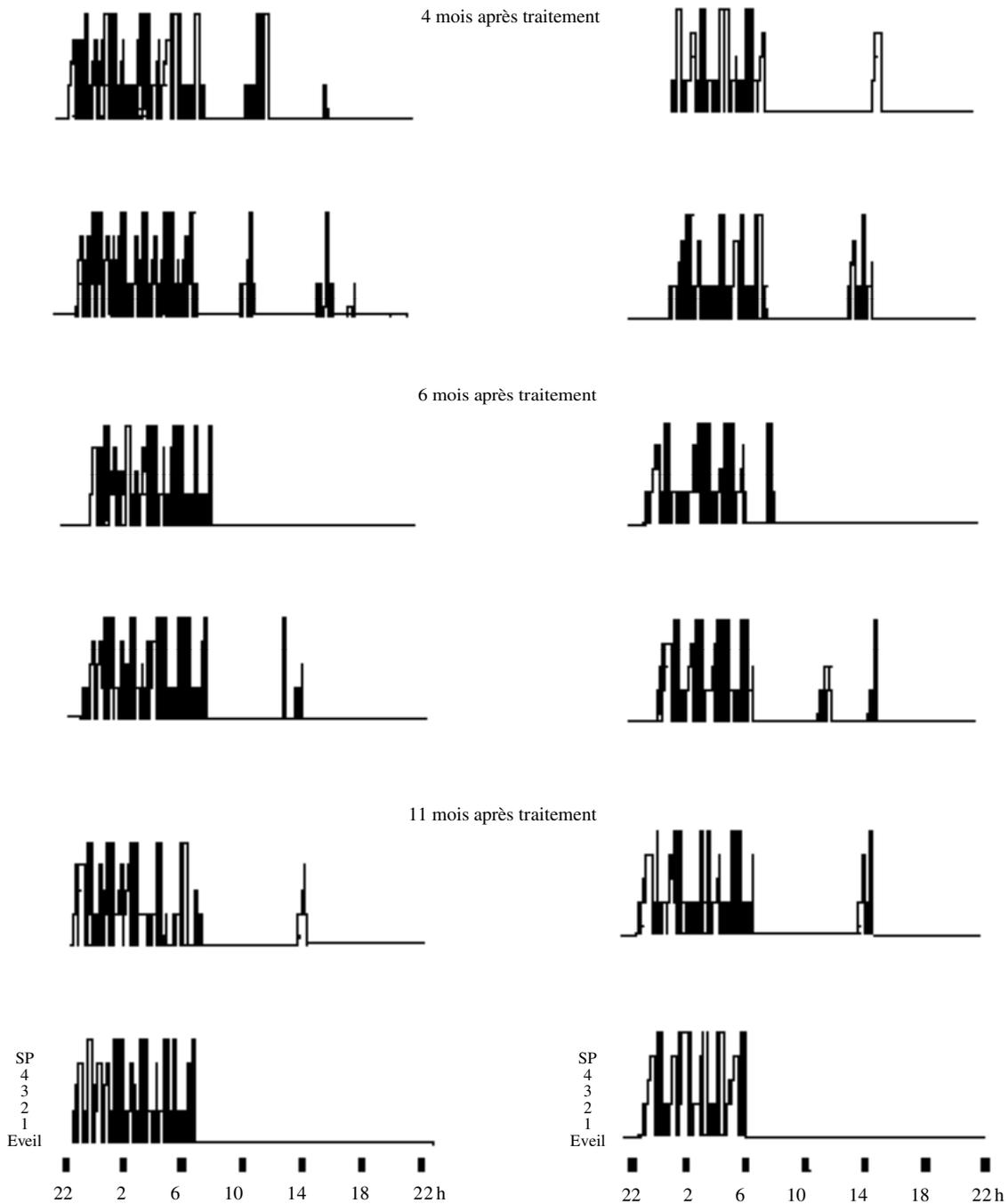


Figure 4 - Un processus de normalisation de la dérégulation circadienne de la veille et du sommeil peut prendre plusieurs mois, comme on peut le voir chez ces deux patients européens infestés par *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Le sommeil du patient le plus gravement atteint n'était normalisé que 6 mois après le traitement au mélarsoprol (d'après Montmayeur et Coll., 53).

certes interrompu par de nombreux éveils, en raison du port du cathéter (16) et des conditions inhabituelles d'environnement. Cependant, malgré le mauvais sommeil nocturne, les sujets n'ont pas fait plus d'une sieste au cours de la partie diurne du nyctémère, ce qui semble légitime en climat tropical (24). Aucune SOREMP n'a été détectée, démontrant l'intégrité de la structure interne du sommeil. Ainsi, dans des conditions d'enregistrement similaires à celles des patients

atteints de THA, des sujets africains sains n'ont pas de perturbation du rythme circadien du cycle veille-sommeil.

En somme (Fig. 7), la maladie du sommeil n'est pas une hypersomnie, en accord avec l'excellente observation de Makensie (2). Ceci est surtout vrai si on compare les hypnogrammes des patients à ceux des sujets sains de la figure 7 : le sujet africain sain vivant en climat sahélien dort essentiellement la nuit, le sommeil lent profond étant abondant sur-

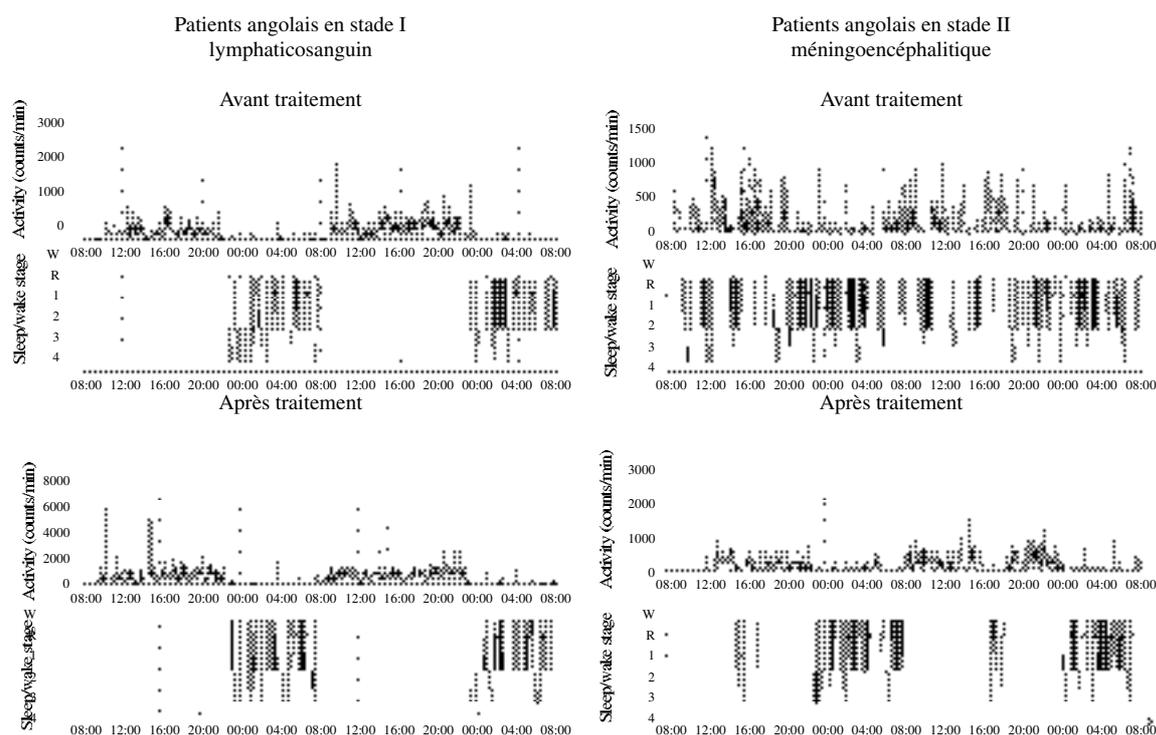


Figure 5 - Hypnogrammes de deux patients angolais, l'un au stade I lymphaticosanguin de la maladie, l'autre au stade II de méningo-encéphalite avancée. Les deux patients ont été enregistrés pendant 48 heures avant et un mois après traitement au mélsarsoprol. Ils sont porteurs d'un actigraphe. Les tracés actigraphiques reproduisent de façon proche la variation des états de vigilance représentée sur les hypnogrammes (W : wakefulness ou éveil). Avant traitement, le patient en stade II a eu 20 phases de sommeil paradoxal (R : REM sleep) dont 7 SOREMP. Le traitement a nettement amélioré la dysrythmie circadienne de la distribution de la veille et du sommeil en concentrant le sommeil sur la période nocturne. Il a également induit la disparition des SOREMP. Sur le plan actimétrique, il est alors possible de repérer 4 épisodes de repos correspondant au sommeil. Le patient en stade I n'a aucun trouble de la distribution circadienne de la veille et du sommeil ni aucune SOREMP.

tout en saison chaude. Le port d'un cathéter intraveineux entraîne une instabilité du sommeil, mais pas de modification de la répartition nyctémérale du sommeil et de l'éveil. Au contraire, la maladie du sommeil constitue une dysrythmie circadienne du cycle veille-sommeil proportionnelle à la gravité de l'atteinte. Avant traitement, les patients présentent une désorganisation de la distribution temporelle du sommeil proportionnelle à la sévérité de la maladie. Chez les patients les plus sévèrement atteints, l'alternance veille-sommeil perd totalement son rythme circadien. Le sommeil survient indifféremment le jour et la nuit, la plupart des épisodes débutant par du sommeil paradoxal, sous forme de SOREMP. On peut rapprocher les SOREMP identifiées grâce à la polygraphie des narcolepsies décrites par Lhermitte (5), sa description laissant à penser qu'il s'agit bien d'endormissements en sommeil paradoxal : « l'invasion du sommeil est brutale, instantanée : s'il survient au cours d'une conversation, le malade s'endort sans achever la phrase commencée ; au cours d'un repas, le sujet s'endort la bouche pleine ; la tête s'incline sur la poitrine, le sommeil est complet sans raideur, sans aucun spasme. Il est possible, au cours des premières attaques, de tirer le malade de sa somnolence par des excitations violentes

et répétées ; mais lorsque les crises se sont renouvelées fréquemment, le sommeil devient plus profond et toute tentative pour réveiller le dormeur reste impuissante ».

Malgré la nouvelle distribution du sommeil et de la veille, le temps de sommeil total reste dans les limites de la normale. L'alternance veille-sommeil survient en cycles d'autant plus nombreux et courts et les épisodes de SOREMP sont d'autant plus fréquents que les malades sont plus gravement atteints. Chez une patiente de 17 ans, le sommeil paradoxal survenait environ toutes les 90 minutes. Cette dysrythmie circadienne permettrait donc l'expression du rythme ultradien fondamental caractéristique de l'espèce humaine (17).

#### ETUDE D'AUTRES RYTHMES CIRCADIENS

#### Relations entre les sécrétions hormonales, le sommeil et l'horloge circadienne.

Les prélèvements sanguins recueillis chez les mêmes patients ont été analysés pour déterminer l'atteinte éventuelle des rythmes circadiens des hormones étudiées : le cortisol, la pro-

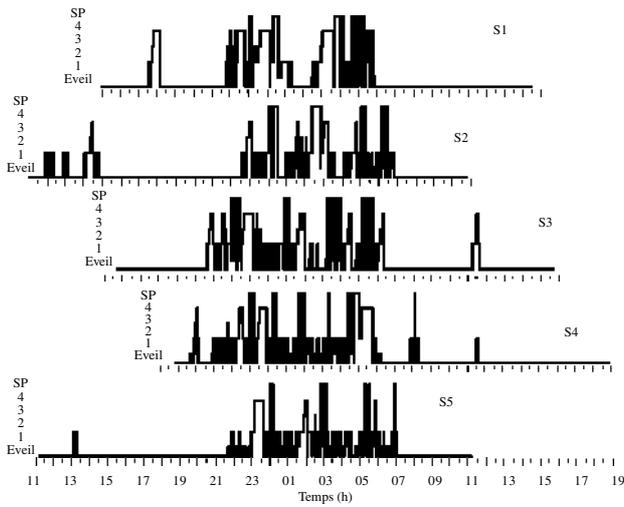


Figure 6 - Hypnogrammes de cinq sujets volontaires sains examinés au repos continu au lit pendant 24 heures à Abidjan avec port permanent d'un cathéter intraveineux. Le sommeil est instable, en raison du cathéter et des conditions d'environnement inhabituelles pour les sujets. La distribution du sommeil et de l'éveil est normale, avec un épisode majeur de sommeil nocturne et une sieste en fin de matinée ou en début d'après-midi (d'après Buguet et Coll., 15).

lactine, la rénine et la mélatonine. Le choix de ces hormones a été dicté par leur relation aux rythmes circadiens et au sommeil.

• *Les hormones dont le rythme circadien est peu influencé par le sommeil*

Elles sont représentées par le cortisol (25) et la mélatonine, sous l'influence d'un oscillateur circadien endogène.

La sécrétion de cortisol est indépendante du cycle veille-sommeil. Cependant, les épisodes sécrétoires du cortisol sont en relation inverse avec la survenue des épisodes de sommeil lent profond (25).

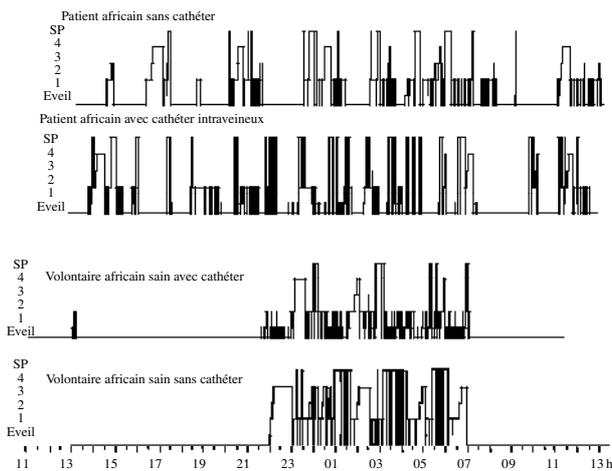


Figure 7 - Schéma récapitulatif du sommeil d'un volontaire africain sain sans cathéter (sommeil nocturne riche en sommeil lent profond, SLP, et en sommeil paradoxal, SP) ; le SLP augmente lors de la saison chaude en climat sahélien, d'un Africain sain avec cathéter, d'un patient Africain au stade de méningo-encéphalite avec et sans cathéter (d'après Buguet et Coll., 14 et 15).

La mélatonine influence l'organisation circadienne de l'homme (26, 27). Elle 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 intermédiaire latérale de la moelle épinière par l'intermédiaire du noyau paraventriculaire. La mélatonine est sécrétée la nuit et est inhibée par la lumière. Elle agit sur le sommeil non pas en qualité d'hypnotique vrai, mais plutôt en changeant les caractéristiques temporelles de l'alternance veille-sommeil (28, 29) et d'autres rythmes circadiens tels que celui de la température corporelle (30, 31). Il est vraisemblable que les effets sédatifs de la mélatonine soient dépendants du moment de la journée auquel elle est administrée : ils se manifestent le jour, quand la mélatonine circulante est faible, et ne surviennent pas la nuit, lorsque son taux plasmatique est au plus haut (32).

• *Les hormones fortement influencées par le cycle veille-sommeil*

Le type en est la prolactine, dont la sécrétion est littéralement « accrochée » au sommeil. Elle se décale immédiatement lors d'un déplacement temporel du sommeil (33, 34). Les épisodes sécrétoires de prolactine sont réduits transitoirement pendant le sommeil paradoxal (35).

• *Les hormones en étroite relation avec un stade de sommeil*

Le troisième type de relation avec les rythmes circadiens et le cycle veille-sommeil est représenté par les hormones dont la sécrétion est en étroite liaison avec un stade de sommeil. C'est le cas de la sécrétion de rénine (36) et aussi de celle de l'hormone de croissance (37), qui sont liées au sommeil lent profond.

L'activité rénine plasmatique augmente lors des épisodes de sommeil lent profond. Au contraire, le sommeil paradoxal ne survient que lorsqu'elle diminue.

La relation entre le sommeil et l'hormone de croissance est maintenant bien établie. Elle est constante d'une nuit à l'autre chez un même sujet (38, 39, 40). Elle persiste lorsque le sommeil est retardé (40), lorsqu'il est déplacé de 12 heures (39) ou encore dans le modèle du décalage horaire (41). La forte liaison entre la sécrétion d'hormone de croissance et les épisodes de sommeil lent profond est largement en accord avec les travaux de Holl et Coll. (37). Ces auteurs ont analysé la sécrétion d'hormone de croissance toutes les 30 secondes et ont ainsi pu montrer que les taux plasmatiques hormonaux sont quatre fois plus élevés pendant le sommeil lent profond que pendant les autres stades de sommeil et l'éveil. Ils ont également mis en évidence un retard de 16 minutes de la sécrétion hormonale par rapport au sommeil lent profond.

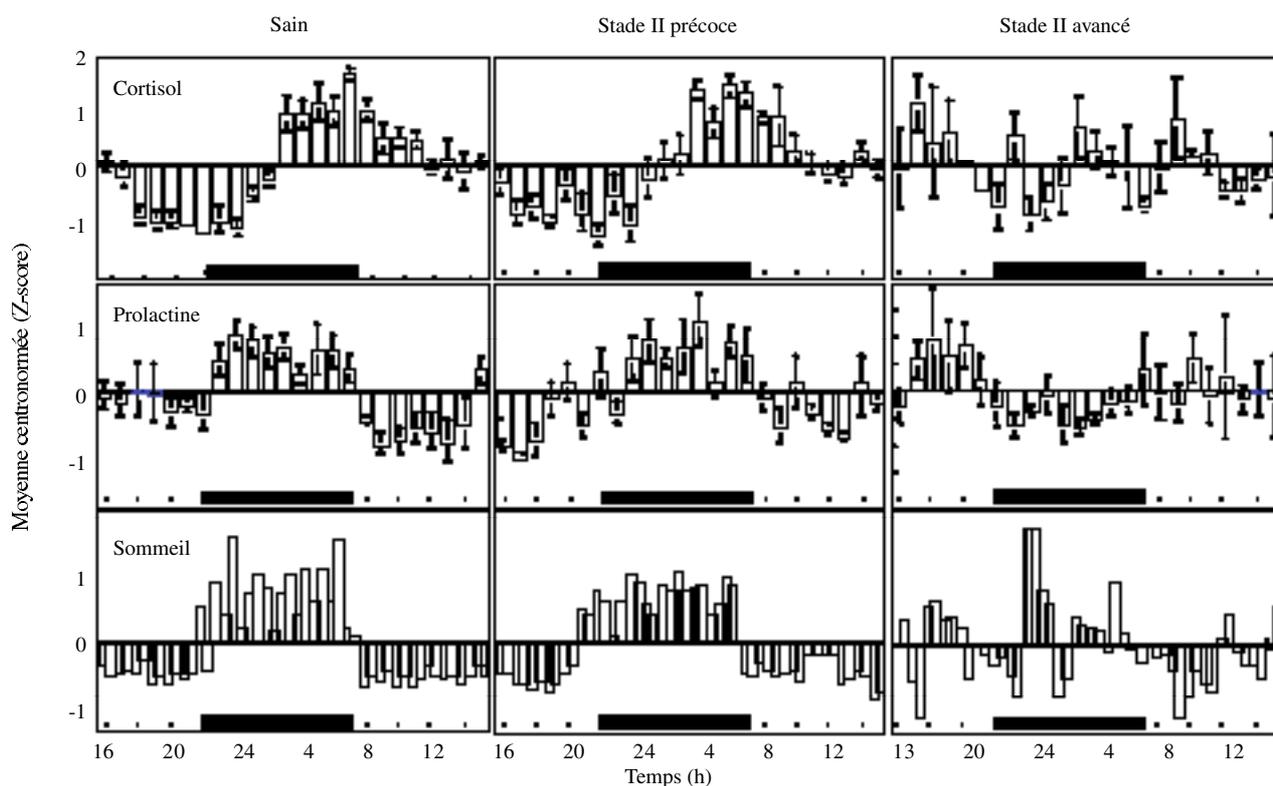


Figure 8 - Chez le sujet sain, la sécrétion du cortisol est rythmée sur 24 heures, augmentant en fin de nuit (barres noires). Cette rythmicité persiste au début de la phase méningo-encéphalitique de la THA. Au contraire, à une phase avancée, la rythmicité circadienne de la sécrétion est totalement abolie. La sécrétion de prolactine du sujet sain est ancrée sur le sommeil, augmentant à l'endormissement et diminuant au réveil. Cet aspect est toujours présent à un stade précoce d'évolution de la THA. Chez les patients méningo-encéphalitiques les plus sévèrement atteints, le sommeil est étiré sur le nyctémère et la sécrétion de prolactine suit cette nouvelle distribution temporelle (d'après Radomski et Coll., 42).

## Modifications de la relation hormone / cycle veille-sommeil dans la THA.

### • Le cortisol

Dans la THA au stade de méningo-encéphalite, l'atteinte du rythme circadien du cortisol est proportionnelle à la sévérité des signes de la maladie (Fig. 8). Chez les patients de Daloa, le rythme circadien de la sécrétion du cortisol est aboli chez P1, P2 et P3, les patients les plus atteints (42). L'atteinte est intermédiaire chez les patients à un stade moins évolué de méningo-encéphalite. En comparaison, les sujets sains investigués à Yopougon montrent une répartition circadienne de la sécrétion de cortisol comparable à celle de sujets sains caucasiens examinés en France (43). L'analyse des prélèvements sanguins effectués à Brazzaville à 10 minutes d'intervalle a confirmé la disparition du rythme circadien du cortisol. Elle a permis de préciser que, bien qu'il n'existe plus de rythme circadien de l'amplitude des pics de sécrétion, la pulsatilité hormonale persiste et garde ses relations avec les états de sommeil (44) : le sommeil lent profond reste associé aux phases de diminution des pics de sécrétion. Cette atteinte de la rythmicité circadienne de l'amplitude des pics de cortisol semble unique en pathologie. En effet, les perturbations durables du cycle veille-sommeil, telles qu'elles sont observées dans la narcolepsie ou le coma prolongé, n'affectent pas le rythme circadien du cortisol (45, 46, 47).

### • La prolactine

La figure 8 montre également que la prolactine est associée aux longs épisodes de sommeil chez les sujets africains sains, suivant la classique augmentation de la sécrétion de prolactine lors des épisodes de sommeil (33-35). Chez les patients les plus gravement touchés, la sécrétion de prolactine ne présente plus l'augmentation liée au sommeil (42). Chez les patients moins atteints, les taux plasmatiques de prolactine sont élevés dans la journée. Leur augmentation nocturne est atténuée, reflétant l'étirement de la durée globale du sommeil sur tout le nyctémère. Cette disparition de la relation entre la sécrétion de prolactine et le cycle veille-sommeil est attribuée à l'accélération de l'alternance veille-sommeil et à la fragmentation excessive du sommeil. Elle démontre que la rythmicité de la sécrétion de cette hormone est liée à la survie nue d'épisodes de sommeil de longue durée (44).

### • La rénine

Comme chez le sujet caucasien sain, l'activité rénine plasmatique des sujets sains examinés à Abidjan augmente pendant le sommeil orthodoxe, surtout au cours du sommeil lent profond, et diminue au cours du sommeil paradoxal, ce qui en fait un marqueur du cycle veille-sommeil (43). Chez les patients atteints de THA, les oscillations sécrétoires sont

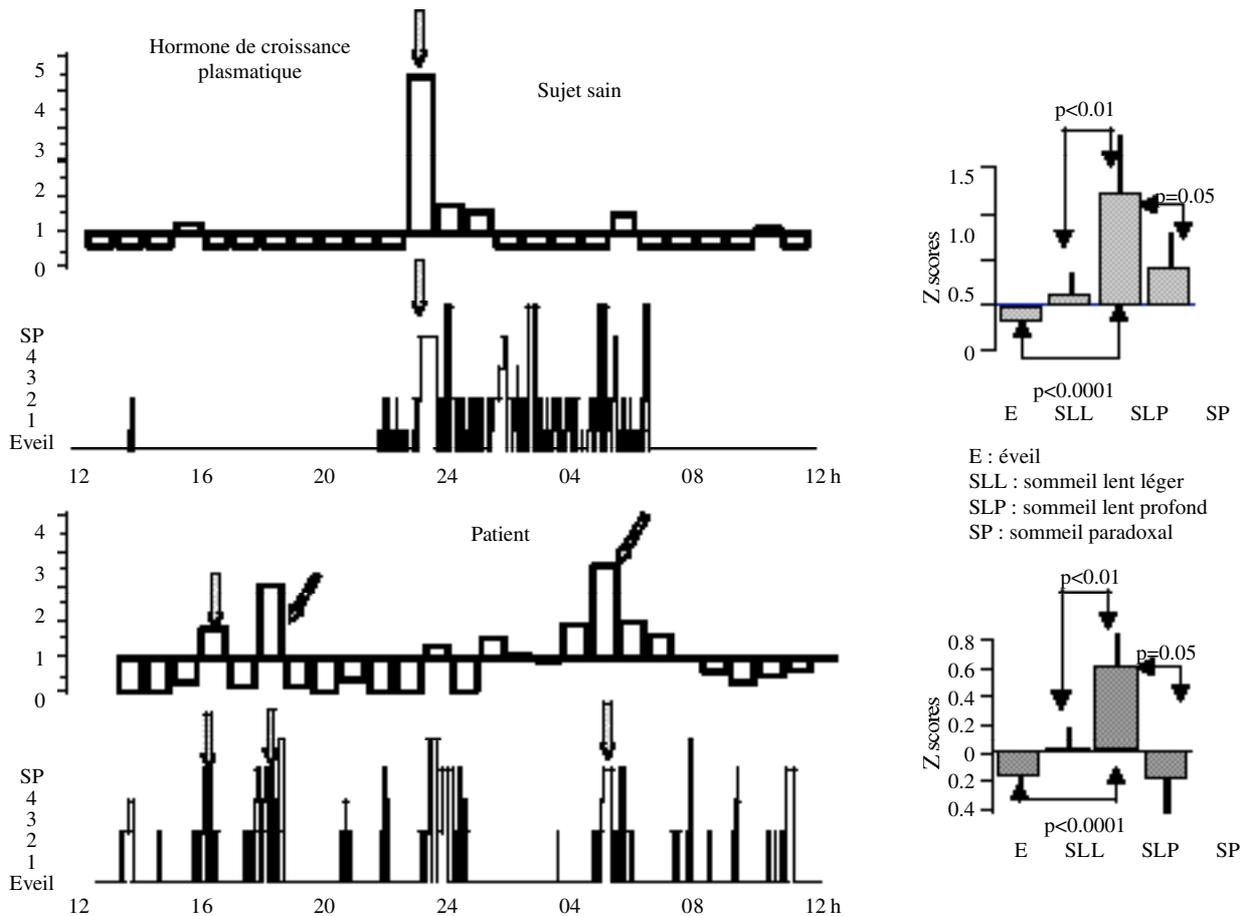


Figure 9 - Chez le sujet sain (diagramme du haut), l'hormone de croissance est sécrétée en phase avec le sommeil (flèches), un pic (pulsatilité) de sécrétion apparaissant en début de nuit avec le sommeil lent profond. La comparaison entre les différents états de vigilance (éveil et sommeil, diagramme en haut à droite) montre bien la relation étroite qui lie l'hormone de croissance au sommeil lent profond. Chez le patient méningo-encéphalitique (diagramme inférieur), plusieurs pics de sécrétion de moindre amplitude surviennent en phase avec le sommeil (flèches), le plus souvent en concomitance avec le sommeil lent profond. La relation entre la sécrétion hormonale et le sommeil lent profond (diagramme inférieur droit) demeure très solide (d'après Radomski et Coll., 49).

distribuées sur tout le nyctémère, sans différence dans la fréquence des pics de sécrétion entre la nuit et le jour (44). Cependant, la relation entre la sécrétion de rénine et le cycle veille-sommeil persiste, sauf lorsque le sommeil est instable, trop fréquemment interrompu par des éveils intercurrents. Cette interprétation est supportée par le fait que la fragmentation du sommeil des narcoleptiques est associée à une atténuation des oscillations de l'activité rénine plasmatique (48).

• *L'hormone de croissance*

Un autre exemple de maintien de la relation entre sécrétion hormonale et sommeil est également donné par la sécrétion de l'hormone de croissance (Fig. 9). Malgré une dérégulation circadienne, elle augmente en relation avec les épisodes de sommeil lent profond (49).

• *La mélatonine*

Contrairement aux rythmes hormonaux précédents, la sécrétion de mélatonine est peu perturbée chez les patients (Fig. 10), restant voisine de celle des sujets sains

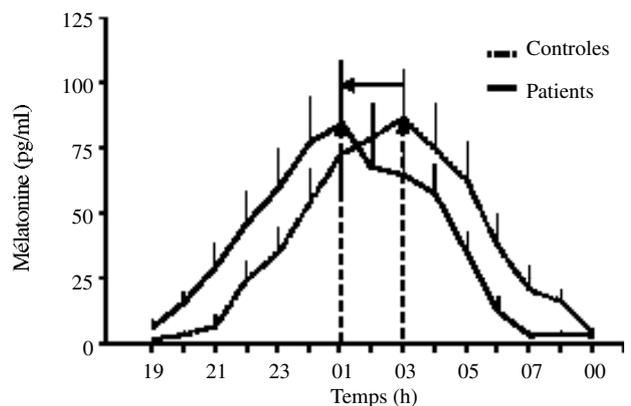


Figure 10 - La sécrétion de mélatonine chez le sujet africain sain vivant sous l'équateur ne diffère pas de celle de sujets observés en Europe, malgré la stabilité de l'alternance jour-nuit. Chez le patient trypanosomé, l'amplitude du rythme de la sécrétion hormonale ne diffère pas de celle du sujet sain. Cependant, l'acrophase du rythme survient en avance de phase (flèche) d'environ 2 heures (d'après Claustrat et Coll., 50).

(50). Chez les patients, par rapport aux sujets africains sains, l'amplitude et le mésor (valeur moyenne sur 24 h) de la sécrétion de mélatonine sont restés normaux. Cependant, l'acrophase de la sécrétion de mélatonine est survenue avec 2 heures d'avance. Une telle avance serait un marqueur d'une diminution de l'activité des neurones sérotonergiques du système du raphé pontique (19, 21, 50).

### CONCLUSION

Une synthèse des travaux rapportés ici a été présentée dans plusieurs chapitres du livre de Dumas, Bouteille et Buguet (51). Récemment, Buguet (20) et Buguet et Coll. (21) ont énoncé une hypothèse sérotoninergique des perturbations des rythmes circadiens dans la THA. Cette hypothèse est soutenue par des arguments neurophysiologiques, neuroendocriniens et expérimentaux :

- la lésion des corps cellulaires sérotoninergiques du noyau raphé dorsal induit une dysrythmie circadienne majeure de l'alternance veille-sommeil qui, contrairement à la lésion des noyaux suprachiasmatiques, a la particularité d'être réversible ;

- l'existence de SOREMP chez les patients atteints de THA est en faveur d'une inhibition du noyau raphé dorsal ;

- l'avance de phase de la sécrétion de mélatonine dans la THA, sans modification de l'amplitude du rythme, est en faveur d'une altération de la libération de sérotonine ;

- l'administration à des rats par voie intracérébroventriculaire d'auto-anticorps tryptophane-like de patients humains induit une dégénérescence des fibres dendritiques périvericulaires provenant du noyau raphé dorsal (52) ;

- la réversibilité de l'atteinte de la rythmicité circadienne de la veille et du sommeil est d'installation lente et progressive. Elle pourrait traduire un processus de réparation lent et progressif ■

**Remerciements** • Ce travail a bénéficié du concours de l'Organisation mondiale de la santé (contrat n° TDR/ID 910048), du Ministère de la Coopération, de la Région Rhône-Alpes, de la Société Elis, et des compagnies UTA et Air Afrique. Les auteurs souhaitent remercier les équipes administratives et techniques de Daloa, d'Abidjan et de Brazzaville, ainsi que les Professeurs J. Bert, P. Bogui, C. Giordano et G. Mouanga, les Docteurs O. Delamare, F. Doua, R. Gati, A. Lonsdorfer, A. Montmayeur, S. Ouattara, J. L. Rittié, B. Sabiston, K. Scott, T. Sonan, A. Stanghellini, P. Tapié, N. Tuo, D. Valéro-Taras, Mesdames S. Chaïbou, A. Charpenet et J. Moulin, Mademoiselle N. Fidier et Messieurs B. Abadie et A. Roux pour leur assistance.

### REFERENCES

- 1 - NICOLAS A. - De la maladie du sommeil. *Gaz. Hebdo. Med. Chir.* 1861; **21** : 670-673.
- 2 - MAKENSIE S. - La maladie du sommeil en Afrique. *Mercredi Med.* 1890; **47** : 597-598.
- 3 - DU BELLAY G. - Sur la maladie du sommeil. *Gaz. Hebdo. Med. Chir.* 1864; **24** : 400-401.
- 4 - MANSON-BAHR P. - Manson's tropical diseases. A manual of diseases of warm climates. Cassel ed., London, 1942, 1152 p.
- 5 - LHERMITTE J. - La maladie du sommeil et les narcolepsies. Etablissements d'imprimerie L. Severeys ed., 1910, 72 p.
- 6 - HALBERG F. - Physiologic 24-hour periodicity: general and procedural considerations with reference to the adrenal cycle. *Z. Vitamin. Hormon. Fermentforsch.* 1959; **10** : 225-296.
- 7 - JOUVET M., MICHEL F., COURJON J. - Sur un stade d'activité électrique cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique. *C. R. Soc. Biol.* 1959; **152** : 1024-1028.
- 8 - BERT J., COLLOMB H., FRESSY J., GASTAUD H. - Etude électroencéphalographique du sommeil nocturne au cours de la trypanosomiase humaine africaine. - In « FISCHGOLD H. - Le sommeil de nuit normal et pathologique. Etudes électroencéphalographiques ». Masson ed., Paris, 1965, pp 334-352.
- 9 - SCHWARTZ B. A., ESCANDE C. - Sleeping sickness : sleep study of a case. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1970; **29** : 83-87.
- 10 - GIORDANO C., DUMAS M., KOUASSI B. et Coll. - Les aspects électroencéphalographiques de la maladie du sommeil (trypanosomiase humaine africaine). XIth International congress of tropical medicine and malaria, Calgary, 16-22 September 1984.
- 11 - BUGUET A., GATI R., SEVRE J.P. et Coll. - 24 hour polysomnographic evaluation in a patient with sleeping sickness. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1989; **72** : 471-478.
- 12 - 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. Printing Office, Washington, D.C., 1968, 54 p.
- 13 - BUGUET A. - Exploration du sommeil en conditions extrêmes. In « BENOIT O., GOLDENBERG F. - Exploration du sommeil et de la vigilance chez l'adulte ». Collection Explorations fonctionnelles humaines du Dr. Bouchoucha. Lavoisier Tec. & Doc.s ed., Paris, 1997, pp 353-374.
- 14 - BUGUET A., BERT J., TAPIE P. et Coll. - Sleep-wake cycle in human african trypanosomiasis. *J. Clin. Neurophysiol.* 1993; **10** : 190-196.
- 15 - 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.
- 16 - ADAM K. - Sleep is changed by blood sampling through an indwelling venous catheter. *Sleep* 1982; **5** : 154-158.
- 17 - KLEITMAN N. - Basic rest-activity cycle in relation to sleep and wakefulness». In « KLEITMAN N. - Sleep physiology and pathology ». Lippincott ed., Philadelphia, 1969, pp 39-52.
- 18 - BENOIT O. - Régulation circadienne des états de veille et de sommeil. In « BENOIT O., FORET J. - Le sommeil humain, Bases expérimentales physiologiques et physiopathologiques ». Masson ed., Paris, 1992, pp 95-114.
- 19 - BUGUET A. - Is sleeping sickness a circadian disorder? The serotonergic hypothesis. *Chronobiol. Int.* 1999; **16** : 477-489.
- 20 - BUGUET A. - Le parasite qui s'attaque au sommeil. In : Le sommeil et le rêve. *La Recherche Hors Serie* 2000; **3** : 86-87.
- 21 - BUGUET A., BOURDON L., BOUTEILLE B. et Coll. - The duality of sleeping sickness: focusing on sleep. *Sleep Med. Rev.* 2001; **5** : 139-153.
- 22 - TAPIE P., BUGUET A., TABARAUD F. et Coll. - Electroencephalographic and polygraphic features in 24-hour recordings in sleeping sickness and healthy African subjects. *J. Clin. Neurophysiol.* 1996; **13** : 339-344.
- 23 - ERWIN C. W., SOMERVILLE E. R., RADTKE R. A. - A review of electroencephalographic features of normal sleep. *J. Clin. Neurophysiol.* 1984; **1** : 253-274.
- 24 - BUGUET A., HANKOURAO O., GATI R. - Self-estimates of sleep in African students in a dry tropical climate. *J. Environ. Psychol.* 1990; **10** : 363-369.

- 25 - FOLLENIUS M., BRANDENBERGER G., BANDESAPT J.J. et Coll. - Nocturnal cortisol release in relation to sleep structure. *Sleep* 1992; **15** : 21-27.
- 26 - CASSONE V. M. - Effects of melatonin on vertebrate circadian systems. *Trends Neurosci.* 1990; **13** : 457-464.
- 27 - KRAUSE D. N., DUBOCOVICH M. L. - Regulatory sites in the melatonin system of mammals. *Trends Neurosci.* 1990; **13** : 464-470.
- 28 - ARENDT J., BORBELY A. A., FRANEY C., WRIGHT J. - The effects of chronic small doses of melatonin in the late afternoon on fatigue in man : a preliminary study. *Neurosci. Lett.* 1984; **45** : 317-321.
- 29 - SACK R. L., LEWY A. J. - Melatonin administration phase advances endogenous rhythms in humans. *Sleep Res.* 1988; **17** : 396.
- 30 - LEWY A. J., SACK R. L., LATHAM J. M. - Melatonin and the acute suppressant effect of light may help regulate circadian rhythms in humans. *Adv. Pineal Res.* 1991; **5** : 185-193.
- 31 - CAGNACCIA., ELLIOTT J.A., YEN S.S. - Melatonin : a major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; **75** : 447-452.
- 32 - DAWSON D., ENCEL N. - Melatonin and sleep in humans. *J. Pineal Res.* 1993; **15** : 1-12.
- 33 - SASSIN J. F., FRANTZ A. G., WEITZMAN E. D., KAPEN S. - Human prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep. *Science* 1972; **177** : 1205-1207.
- 34 - SASSIN J. F., FRANTZ A. G., KAPEN S., WEITZMAN E. D. - The nocturnal rise of human prolactin is dependent on sleep. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1973; **37** : 436-440.
- 35 - SPIEGEL K., FOLLENIUS M., SIMON C. et Coll. - Prolactin secretion and sleep. *Sleep* 1994; **17** : 20-27.
- 36 - BRANDENBERGER G., FOLLENIUS M., SIMON C. et Coll. - Nocturnal oscillations in plasma renin activity and REM-NREM sleep cycles in humans : a common regulatory mechanism? *Sleep* 1988; **11** : 242-250.
- 37 - HOLL R.W., HARTMAN M.L., VELDHUIS J.D. et Coll. - Thirty-second sampling of plasma growth hormone in man: correlation with sleep stages. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; **72** : 854-861.
- 38 - PARKER D.C., SASSIN J.F., MACE J.W. et Coll. - Human growth hormone release during sleep: electroencephalographic correlation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1969; **29** : 871-874.
- 39 - SASSIN J.F., PARKER D.C., MACE J.W. et Coll. - Human growth hormone release: relations to slow-wave sleep and sleep-waking cycles. *Science* 1969; **165** : 513-515.
- 40 - TAKAHASHI Y., KIPNIS D. M., DAUGHADAY W. H. - Growth hormone secretion during sleep. *J. Clin. Invest.* 1968; **47** : 2079-2090.
- 41 - GOLSTEIN J., VAN CAUTER E., DESIR D. et Coll. - Effects of « jet lag » on hormonal patterns. IV. Time shifts increase growth hormone release. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983; **56** : 433-440.
- 42 - RADOMSKI M.W., 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.
- 43 - GOICHOT B., BUGUET A., BOGUI P. et Coll. - 24-hour profiles and sleep-related variations of cortisol, plasma renin activity and thyrotropin in healthy African melanoids. *Eur. J. Appl. Physiol.* 1995; **70** : 220-225.
- 44 - BRANDENBERGER G., BUGUET A., SPIEGEL K. et Coll. - Disruption of endocrine rhythms in sleeping sickness with preserved relationship between hormone pulses and sleep structure. *J. Biol. Rhythms* 1996; **11** : 258-267.
- 45 - HIGUCHI T., TAKAHASHI Y., TAKAHASHI K. et Coll. - Twenty-four-hour secretory patterns of growth hormone, prolactin, and cortisol in narcolepsy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1979; **49** : 197-204.
- 46 - SACK J., SAZBON L., LUNENFELD B., NAJENSON T. - Hypothalamic-pituitary function in patients with prolonged coma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983; **56** : 635-638.
- 47 - VOGEL H. P., KROLL M., FRITSCHKA E., QUABBE H. J. - Twenty-four-hour profiles of growth hormone, prolactin, and cortisol in the chronic vegetative state. *Clin. Endocrinol.* 1990; **33** : 631-643.
- 48 - SCHULZ H., BRANDENBERGER G., GUDEWILL S. et Coll. - Plasma renin activity and sleep-wake structure of narcoleptic patients and control subjects under continuous bedrest. *Sleep* 1992; **15** : 423-429.
- 49 - RADOMSKI M. W., BUGUET A., DOUA F. et Coll. - Relationship of plasma growth hormone to slow-wave sleep in African sleeping sickness. *Neuroendocrinology* 1996; **63** : 393-396.
- 50 - CLAUSTRAT B., BUGUET A., GEOFFRIAU M. et Coll. - Plasma melatonin rhythm is maintained in human African trypanosomiasis. *Neuroendocrinology* 1998; **68** : 64-70.
- 51 - DUMAS M., BOUTELLE B., BUGUET A. - Progress in human african trypanosomiasis, sleeping sickness. Springer Verlag ed., Paris, 1999, 344 p.
- 52 - OKOMO-ASSOUMOU M. C. - Mécanismes auto-immuns et perturbations du réseau des cytokines dans la physiopathologie de la trypanosomose humaine africaine. Thèse de doctorat d'Université, dactyl. : Université de Bordeaux II, 1995, 120 p.
- 53 - MONTMAYEUR A., BROSET P., BUGUET A. - Cycle veille-sommeil au décours d'une trypanosomose humaine africaine à *Trypanosoma brucei rhodesienne* chez deux parachutistes français. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1994; **87** : 368-371.

## Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées

### STAGE SOUTIEN SANTE DES FORCES APPELEES A SERVIR DANS LE MAINTIEN DE LA PAIX

**Pour tous renseignements, s'adresser à :**

IMTSSA, Bureau des Etudes, BP 46  
13998 MARSEILLE ARMEES

Tél : 04 91 15 01 05/09 • Fax: 04 91 59 44 77 • E-mail : imtssa@wanadoo.fr