

Manuscrit accepté le 27 novembre 2010

**ÉTUDE DE LA MEMOIRE SPATIALE AVANT ET APRÈS UNE CURE
AU MELARSOPROL CHEZ DES MALADES ATTEINTS DE LA
TRYPANOSOMOSE HUMAINE AFRICAINE À
*TRYPANOSOMA BRUCEI GAMBIESE***

**SPATIAL MEMORY STUDY OF MELARSOPROL EFFECTS ON PATIENT WITH
A DECLARED SLEEPING SICKNESS.**

ADOU Kobenan Fiéni Jean-Baptiste^{1*}, CAMARA Pékani Antoine*, YAO Koffi Mathias* et
SERI Bialli*

*Laboratoire de Neurosciences, UFR Biosciences, Université de Cocody, 22 B.P 582 Abidjan
22 (Côte d'Ivoire).

RÉSUMÉ

Cette étude avait pour objectif d'évaluer les perturbations de la mémoire spatiale et d'étudier les effets d'une cure au mélarsoprol sur cette fonction chez des trypanosomés. A cette fin, une évaluation des troubles de la mémoire spatiale a été réalisée au moyen d'épreuves de désignation et d'évocation d'objets usuels.

Avant les traitements, les trypanosomés sont incapables de désigner (du doigt) ou d'évoquer l'emplacement d'objets usuels qui leur sont, au préalable, présentés sur un cadre carré. Ce processus est progressivement et totalement rendu possible un mois après la fin des cures au mélarsoprol. Cette récupération de la fonction mnésique est à mettre en relation avec l'amélioration de l'état de vigilance profondément perturbé chez ces patients.

Mots-clés : mémoire spatiale – mélarsoprol - trypanosomose.

¹Auteur à qui adresser la correspondance / Corresponding author :

Tél. : (225) 06 30 39 23/ 02 71 28 33 - E-mail : adoukfj1@yahoo.fr.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the disturbances of spatial memory and to analyze the effects of a treatment at melarsoprol on this function among patients with a declared sleeping sickness. For this purpose, a valuation of the troubles of the spatial memory was made with some tests of designation and evocation of some usual objects.

Before treatment, the patients are not able to point out or to locate common objects that were presented beforehand to them on a square plate. This function is restored progressively and totally one month after treatment at melarsoprol. This recovery of the mnesic function is bound to the improvement of the vigilance state that was deeply disturbed among the patients.

Keywords: spatial memory – melarsoprol - trypanosomiasis.

I-INTRODUCTION

La trypanosomose humaine africaine (THA) ou maladie du sommeil est une endémie qui préoccupe les services de santé de 36 pays de l’Afrique subsaharienne. Elle est causée par deux protozoaires flagellés appelés trypanosomes qui sont à l’origine de deux formes de trypanosomose humaine : la forme orientale causée par *Trypanosoma brucei rhodesiense* et la forme occidentale causée par *Trypanosoma brucei gambiense*. Cette maladie est transmise par un vecteur, la glossine ou mouche tsé-tsé.

La forme occidentale de cette parasitose infestante qui est présente en Côte d’Ivoire, continue de menacer de nombreuses populations en majeure partie agricoles (ADOU, 1999).

La maladie du sommeil présente un tableau clinique différent selon le stade auquel se situe le malade. La phase précoce ou la phase lymphatico-sanguine qui, généralement passe inaperçue, est marquée par des troubles mineurs. Celle-ci est caractérisée par l’existence d’un taux d’IgM inférieur à 100 mg/ 100ml et d’une protéinorachie inférieure à 0,5g/l (MIEZAN *et al.*, 1994). L’état général du patient est altéré sans modification de l’EEG (ADOU *et al.*, 2003). Le prurit, les éruptions cutanées, l’œdème périphérique, l’anémie et les troubles cardiovasculaires constituent les signes importants de cette phase. Cependant, la phase méningo-encéphalitique est essentiellement caractérisée par la présence des trypanosomes

dans le liquide céphalorachidien (LCR) et par une inversion du cycle veille-sommeil (sommolence diurne et insomnie nocturne). Cette perturbation des rythmes circadiens, selon BUGUET et al. (1995), serait vraisemblablement due à une atteinte de l'oscillateur circadien principal, c'est-à-dire les noyaux suprachiasmatiques hypothalamiques qui sont situés dans une zone où la barrière hémato-encéphalique est faible. Cette deuxième phase se manifeste, par ailleurs, par un syndrome neuropsychique complexe (graves troubles neurocomportementaux), témoignant d'une atteinte cérébrale qui serait la cause de troubles mnésiques.

Malgré la richesse du tableau neurologique de la phase d'atteinte encéphalitique, aucune approche neurocognitive chez les trypanosomés n'a été réalisée jusqu'à nos jours. Aussi avons-nous entrepris d'évaluer les perturbations de la mémoire spatiale et d'étudier l'effet des chimiothérapies sur cette fonction chez ces trypanosomés. C'est la première fois qu'une étude des troubles mnésiques est réalisée chez ces malades du sommeil.

Cette étude de la mémoire spatiale est motivée par le fait que les données cliniques indiquent des troubles comportementaux tels que la désorientation spatiotemporelle, la confusion chez ces patients.

Au moyen des épreuves de désignation et d'évocation, nous avons cherché à étudier le fonctionnement de la mémoire spatiale chez ces patients. La mémoire est l'une des fonctions fondamentales pour l'adaptation des organismes à leur environnement (GUILLAUME, 1974). C'est la fonction permettant d'acquérir, de conserver, puis d'utiliser ou de restituer des informations ou un comportement (DELACOUR, 1984 ; TAKO, 1986). La mémoire de travail suppose non seulement que le sujet enregistre différents événements successifs, mais aussi l'ordre dans lequel ils se produisent et enfin les utilise de façon sélective ultérieurement.

Le choix du protocole expérimental (test de mémoire spatiale utilisé) s'explique par le fait que nous avons cherché à évaluer la capacité des patients à se déterminer sur le plan spatio-temporel avant et après traitement. Par ailleurs, compte tenu du fait que les patients sont tous analphabètes, nous avons utilisé un test adapté à leur situation. Ce test implique l'utilisation d'indices visuels directement associés au but (localisation visuelle) et un comportement basé sur des "cartes", supposant l'existence d'une représentation interne de l'espace.

Le principe général des épreuves utilisées est de mémoriser la localisation spatiale des images d'objets usuels.

II-POPULATION ET MÉTHODES

II-1-Population

L'étude porte sur 60 sujets témoins (composés des parents accompagnant les malades) et 59 trypanosomés en phase méningo-encéphalitique et traités au mélarsoprol. Tous les sujets (ou leurs parents) ont donné leur accord pour participer à l'expérience (conformément aux recommandations d'Helsinki 2000).

Parmi les sujets témoins, il y a 30 femmes et 30 hommes dont l'âge moyen est de 29 ans \pm 2 (16 à 48 ans). Les 59 patients comprennent 29 femmes et 30 hommes dont l'âge moyen est de 30 ans \pm 1 (17 à 49 ans). L'analyse de l'EEG de ces patients a permis de dégager deux profils :

- le profil 1 (ou EEG 1) comprend 50 trypanosomés dont les tracés initiaux sont constitués par une activité delta monomorphe généralisée à l'ensemble du scalp. Un mois après la fin de la cure, l'activité delta fait place à des tracés micro voltés et à un rythme thêta à 6 Hz de très faible amplitude. ;

-le profil 2 (ou EEG 2) est retrouvé chez 9 patients dont l'EEG initial comporte des activités paroxystiques généralisées à l'ensemble du scalp avec des bouffées d'alpha par intermittence. Un mois après la fin de la chimiothérapie, l'EEG est identique à celui du profil 1 après traitement.

II-2-Méthodes

II-2-1-Bref rappel sur les différentes thérapies

Depuis le début du vingtième siècle, les traitements de la maladie du sommeil font appel aux dérivés arsenicaux dont beaucoup sont sans réelle efficacité ou sont mal tolérés (HAMON et CAMARA, 1991).

Les dérivés arsenicaux pentavalents, telle que la pentamidine (lomidine), ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique et n'ont d'effet que pendant les phases initiales cutanée et lymphatico-sanguine de l'infection (DUMAS *et al.*, 1985).

Le mélarsoprol, couramment utilisé pour traiter les patients en phase méningo-encéphalitique est efficace à tous les stades de l'affection mais est responsable de dermatites et d'encéphalopathies mortelles dans 5 à 10% des cas (BURRI *et al.*, 2000 ; LEGROS *et al.*, 1999 ; OLIVIER et LEGROS, 2001).

L'éflornithine (ou DFMO) d'une toxicité immédiate faible, est malheureusement peu active dans la trypanosomose de l'enfant infesté par *trypanosoma brucei gambiense* (MILLORD *et al.*, 1992).

Il n'existe pas à l'heure actuelle, de thérapeutique efficace à cent pour cent pour cette maladie dont le traitement atoxique reste à découvrir. Depuis 2002, le mégazol utilisé en phase préclinique de développement représente un espoir (DUMAS et GIARARD, 2002).

II-2-2-Traitement des patients au mélarsoprol

Les dérivés trivalents de sels d'arsenic sont couramment utilisés pour traiter la phase méningo-encéphalitique de la trypanosomose humaine africaine à *trypanosoma brucei gambiense*. Le plus actif serait le mélarsoprol ou Mel B Arsobal qui traverse aisément la barrière hémato-encéphalique, d'où une certaine efficacité à tous les stades de la maladie (HAMON et CAMARA, 1991). Ce composé d'oxyde de mélarsène arsenical a une action trypanocide.

Le mélarsoprol est administré à chaque patient à la dose de 3,6 mg/kg/jour selon le protocole suivant :

- 1^{ère} injection : 1/3 de la dose ;
- 2^{ème} injection : 2/3 de la dose ;
- 3^{ème} injection : dose totale ;
- 4^{ème} injection : dose totale.

Chaque malade reçoit donc quatre injections en intra veineuse directe, avec un intervalle de dix jours entre deux injections.

L'étude de la mémoire spatiale est réalisée avant et aussitôt après le traitement, puis un mois après la chimiothérapie.

II-2-3-Méthodes d'évaluation des perturbations de la mémoire spatiale

Il s'agit d'étudier la désignation et l'évocation d'images au cours d'épreuves d'apprentissage d'une disposition spatiale (FOUILLOT et THUNNIN, 1993). Le sujet doit apprendre la disposition de neuf images d'objets familiers sur les neuf cases égales d'un cadre placé devant lui (figure 1 A et B). Le délai entre la présentation des images et la rétention (rappel) est de trois minutes au cours desquelles le sujet est soumis à une tâche interférente simple à effectuer (conversation).

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

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

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

II-2-3-1-Présentation des images

Chaque image est « gravée » sur un support carré.

La disposition de chaque image est montrée successivement pendant cinq secondes au sujet. Ce dernier reçoit pour consigne de « bien retenir la place de l'image dans le cadre ». Au cours des épreuves de présentation qui précèdent chaque désignation ou chaque évocation, le sujet ne doit pas voir la disposition d'ensemble des neuf images sur les cases du cadre ; chaque image est donc retirée avant la présentation de la suivante.

Nous réalisons les manipulations en commençant par l'épreuve de désignation, puis une fois l'apprentissage obtenu ou après le dixième essai, (en cas d'échec), nous enchaînons par l'épreuve d'évocation.

II-2-3-1-1-Epreuve de désignation

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

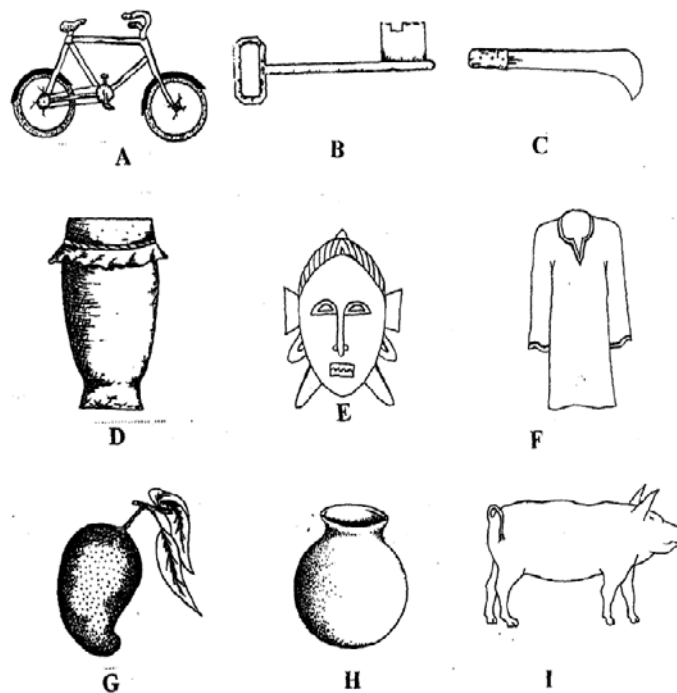


Figure 1A : images des objets familiers utilisés pour le test de la mémoire spatiale.

A : vélo	B : clé	C : machette	D : tam-tam
E : masque	F : boubou	G : mangue	H : canari I : porc

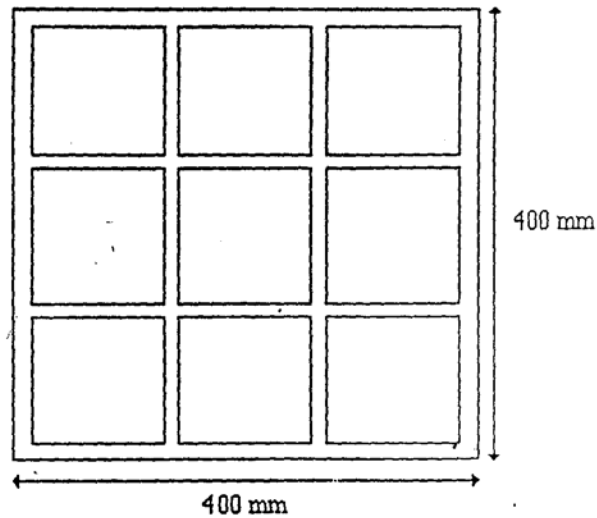


Figure 1B : cadre de forme carrée où sont disposées les neuf images d'objets familiers.

II-2-3-1-2-Epreuve d'évocation

L'expérimentateur désigne successivement les cases du cadre au sujet qui doit évoquer les images auxquelles elles correspondent. Comme dans l'épreuve de désignation, les réponses exactes sont confirmées et les erreurs signalées. L'évocation des neuf cases constitue un essai.

II-2-3-2-Présentation et analyse des résultats

Pour chaque rétention (désignation ou évocation) étudiée, l'échantillon est une série d'essais pouvant atteindre le nombre maximum de dix lorsque l'apprentissage est tardif ou n'a pas été établi. L'apprentissage de la disposition spatiale portant sur neuf images d'objets usuels, le nombre maximal d'erreurs pourra être de neuf.

Nous déterminons le pourcentage d'erreurs pour chaque essai.

Pour leur interprétation, les pourcentages d'erreurs sont exprimés sous forme de graphiques.

Le test F d'analyse de variance est utilisé pour comparer statistiquement les résultats (c'est-à-dire les erreurs moyennes).

III-RÉSULTATS

III-1-Epreuve de désignation

Avant le traitement, les pourcentages d'erreurs sont plus élevés chez les patients trypanosomés que chez les témoins, ($p < 0,01$). L'apprentissage n'a pas été possible chez ces malades, (figure 2).

Après le traitement, l'acquisition de la disposition spatiale est possible chez les trypanosomés traités au mélarsoprol. En outre, on peut observer une importante décroissance du nombre moyen d'erreurs après la fin de la cure, ($p < 0,02$). Les pourcentages d'erreurs chez les patients reviennent à des valeurs identiques à celles des sujets témoins, un mois après la cure au mélarsoprol.

Les performances des patients de profil 1 (EEG1) ne sont pas significativement différentes de celles des malades de profil 2 (EEG2), ($p < 0,01$), avant et après traitement.

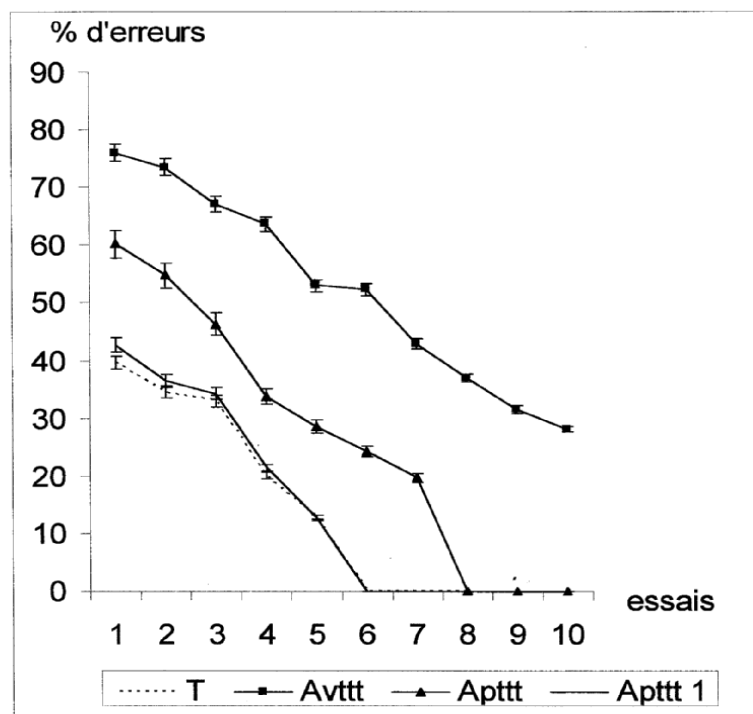


Figure 2 : performances des témoins et des trypanosomés à l'épreuve de désignation.

Avttt : avant traitement Apttt : après traitement ;
Apttt 1 : contrôle à un mois après traitement T : témoins.

III-2-Épreuve d'évocation

Avant le traitement, les pourcentages d'erreurs sont très élevés à cette épreuve d'évocation. Comme dans le cas de la désignation, il n'ya pas d'essai sans erreur chez les trypanosomés. La comparaison des performances des patients avec celles des sujets témoins montre une différence significative, ($p < 0,01$).

Aussitôt après la fin de la cure au mélasoprol, les pourcentages moyens d'erreurs baissent légèrement, puis de façon significative un mois après la fin du traitement ($p < 0,01$). Les résultats des malades sont semblables à cette période, à ceux des témoins, figure 3.

Comme dans l'épreuve désignation, les résultats des malades de profil 1 (EEG1) sont pratiquement identiques à ceux des trypanosomés de profil 2 (EEG2), avant et après la cure, à cette épreuve d'évocation.

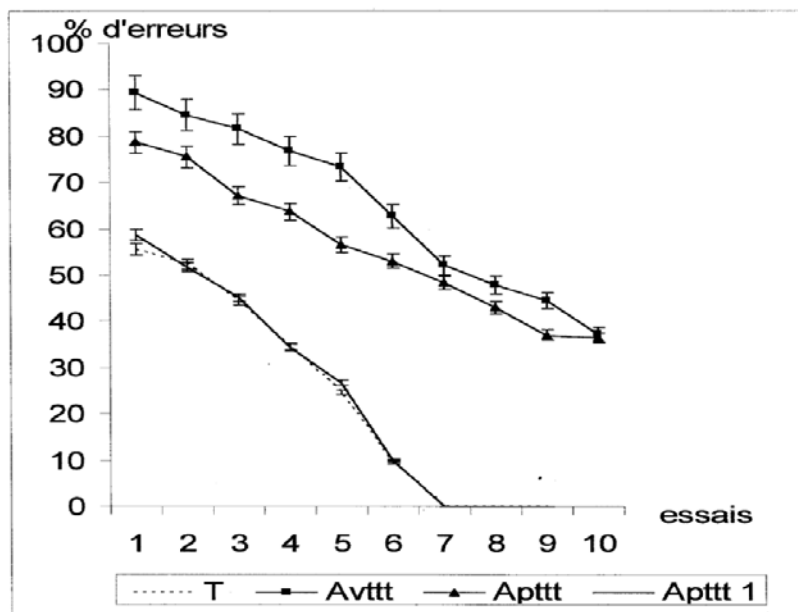


Figure 3 : performances des témoins et des trypanosomés à l'épreuve d'évocation.

Avttt : avant traitement Apttt : après traitement ;
Apttt 1 : contrôle à un mois après traitement T : témoins.

IV-DISCUSSION

De façon globale, les résultats montrent que l'épreuve de désignation est d'un niveau de difficulté moindre que l'épreuve d'évocation comme l'ont noté FOUILLOT et THUNNIN (1993) chez des étudiants bien portants et YAO (2009) chez des sujets alcooliques. Cela s'explique par le fait que lors de l'épreuve de désignation, l'indice de récupération dont dispose le sujet est l'image que lui présente l'expérimentateur tandis que dans l'épreuve d'évocation, le sujet ne dispose plus de la présentation du dessin comme indice de récupération puisque la tâche consiste à évoquer verbalement les images occupant les cases du cadre. Par ailleurs, la mémorisation, quel que soit le site de stockage, indique une modification de l'activité des réseaux neuronaux, et, par conséquent, une modification de l'activité synaptique. Sur le plan neurophysiologique, l'acte d'évocation consisterait alors à rechercher, à reconstruire et à reconnaître des événements antérieurs et adapter le comportement aux sollicitations nouvelles.

Nos résultats indiquent des performances différentes entre les sujets témoins et les patients trypanosomés. L'acquisition est pratiquement impossible chez ces derniers, ce qui témoigne d'une importante perturbation de la vigilance associée à d'importants troubles neuropsychiques. En effet, pour comprendre ces résultats, nous avons également suivi l'évolution des données cliniques et para cliniques avant et après traitement (voir partie « population »), particulièrement l'électroencéphalogramme (EEG) chez ces patients. L'électroencéphalographie constitue un excellent moyen d'évaluation du niveau de vigilance qui est un facteur important dans les activités mnésiques.

Dans le processus de mémorisation, le système nerveux doit analyser de façon optimale toutes les informations qui lui parviennent et qui sont associées à la tâche à accomplir. Une telle analyse ne pourra se faire que si l'activité globale du cerveau est elle-même optimale. Au-dessous de cette activité optimale, les stimulations seront moins bien analysées et la performance sera moins bonne. Ce qui expliquerait les mauvaises performances des malades de profil EEG1 constitué d'ondes lentes de type delta. Il en est de même lorsque l'activité du cerveau dépasse cet optimum et que le sujet entre dans une phase d'hyperexcitation comme c'est le cas des sujets de profil EEG 2. Ces résultats rejoignent les données cliniques. En effet, l'acquisition repose sur certaines propriétés du réseau nerveux central. Toutes les conditions qui altèrent le fonctionnement normal de ce système retentissent

sur l'acquisition et se manifestent par l'amnésie continue, c'est-à-dire par une difficulté de former des habitudes nouvelles ou d'acquérir des souvenirs nouveaux (GUILLAUME, 1974 ; CASTON, 1993). Les données cliniques montrent que ces patients sont à la phase méningo-encéphalitique de la THA. Celle-ci se caractérise, à ses débuts, par une atteinte réversible des régions méso-diencephaliques du cerveau qui régulent la vigilance, le tonus et les mouvements (GALLAIS et *al.*, 1953 ; GIORDANO, 1973 ; ANTOINE, 1977 ; DUMAS et GIRARD, 1978). Les performances des trypanosomés sont donc à rapprocher des troubles cliniques et para cliniques très prononcés. Le comportement des malades, à ce stade avancé de la méningo-encéphalite, semble alors indiquer que ce sont les conditions nécessaires à l'acte mnésique correct, le plus précisément, le fonctionnement des systèmes grâce auxquels il tend à se réaliser, qui paraît perturbé par la maladie (ADOU, 1999). Cette incapacité de mémoriser des faits nouveaux et donc d'apprendre pourrait faire penser à un dysfonctionnement des structures (circuit de Papez, hippocampe) impliquées dans la stabilisation des messages selon une relation de type spatio-temporel (TAKO, 1986). Cette hypothèse se confirme davantage par les résultats des patients qui sont pratiquement identiques à ceux des témoins, un mois après la fin des cures au mélarsoprol.

V-CONCLUSION

Au vu des résultats, nous pouvons dire que les malades en phase d'état de la maladie du sommeil présentent d'importantes perturbations de la mémoire, eu égard à leurs performances au test de la mémoire spatiale. Cependant la récupération de cette dernière est possible après la chimiothérapie au mélarsoprol.

RÉFÉRENCES

1. ADOU J-B.F.K (1999). Contribution à l'étude de la trypanosomiase humaine africaine (THA) ou maladie du sommeil en Côte d'Ivoire (Approches électrophysiologique, comportementale et électro-clinique). Thèse de Doctorat de 3^{ème} cycle en psychophysiologie, Université de Cocody-Abidjan, n° 305/99, 98p.
2. ADOU J-B. F. K., CAMARA, A. P., KOFFI, M. Y. et SERI B. (2003). Approche électroencéphalographique des effets à long terme du mélarsoprol et de l'alpha-

- difluorométhylornithine (DFMO) chez des patients en phase d'état de la maladie du sommeil. *Afrique Biomédicale*, **8**(2) : 27-34.
3. ANTOINE P. (1977). Etude neurologique et psychologique de malades trypanosomés et leur évolution. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, **57**(4-5): 227-24.
 4. BUGUET A., MONTMAYEUR A., BOURDON L., AUZEILLE F., TAPIE P., BERT J., TABARAUD F., DUMAS M., BOGUI P., DOUA F., STANGHELLINI A., SARDA J., MUANGA G., RADOMSKY M.W., CLAUSTRAT B. et CESPUGLIO R. (1995). La maladie du sommeil : trouble majeur des rythmes circadiens. *Revue scientifique et Technique de la Défense*, **3** : 107-117.
 5. BURRI C., NKUNKU S., MEROLLE A., SMITH T., BLUM J., and BRUN, R (2000). Efficacy of new, concise schedule for melarsoprol in treatment of sleeping sickness caused by *Trypanosoma brucei gambiense*: a randomized trial. *Lancet*, **335** : 1419-1425.
 6. CASTON J. (1993). *Psychophysiologie*, tome II, Ellipses : 7-136.
 7. DELACOUR J. (1984). Neurobiologie de la mémoire. In J. DELACOUR, Éd. *Neurobiologie des comportements*, Hermann, 215-258.
 8. DUMAS M., BRETON J. C., PESTRE-ALEXANDRE M., GIRARD P. L. et GIORDANO C. (1985). Etat actuel de la thérapeutique sur la trypanosomiase humaine africaine. *La presse médicale*, **14**(5) : 253-256.
 9. DUMAS M. et BOUTEILLE B. (2002). La trypanosomose humaine africaine : propos sur le traitement actuel et les perspectives. *Bull. Soc. Exot.*, **95**(5) : 341-344.
 10. DUMAS M et GIRARD P. L. (1978). « Human African trypanosomiasis ». In P.J WINSKEN et G. W. BRUBYN (Eds), *handboock of clinical neurology*, North Holland. Publishing Company; Amsterdam, **35** : 67-83.
 11. FOUILLOT C et THUNNIN O. (1993). Rapport de stage d'initiation à la recherche au laboratoire de Psychologie Expérimentale, Université de Nice, 12 p.
 12. GALLAIS P., CROS R., PRUVOST A., PLANQUES L., CARDAIRE G., MILETTO G., LEVY-CAVALERI G., BERT J. et FONS R. (1953). Etude clinique, biologique, électroencéphalographique, parasitologique de la trypanosomiase d'inoculation. *Méd. Trop. (Marseille)*, **13** : 807-843.
 13. GIORDANO C., (1973). Les signes neurologiques et électro physiologiques de la trypanosomiase humaine africaine. *Méd. Afr. Noire*, **20**: 317-324.

14. GUILLAUME P. (1974). Manuel de Psychologie, PUF, 315p.
15. HAMON J. F. et CAMARA A. P. (1991). Etude électroencéphalographique de la méningo-encéphalite à *Trypanosoma gambiense* avant et après traitement au mélarsoprol. *Neurophysiol Clin*, **21** : 173-181.
16. LEGROS D., FOURNIER C., GASTELLU-ETCHEGORRY M., MAISO F. et SZUMILIN E. (1999). Échecs thérapeutiques du mélarsoprol parmi des patients traités au stade tardif de trypanosomose humaine africaine à *T. b. gambiense* en Ouganda. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, **92** : 171-172.
17. MIEZAN T. W., MEDA A. H., DOUA F. et CATTAND P. (1994). Évaluation des techniques parasitologiques utilisées dans le diagnostic de la trypanosomiase humaine africaine à *Trypanosoma brucei gambiense*. *Bull. Soc. Path.Exot.*, **87**(2) : 101-104
18. MILLORD F., PEPIN J., LOKO L., ETHIER L. and MPIA B. (1992). Efficacy and toxicity of eflornithine for treatment of *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *Lancet*, **340** : 652-655.
19. OLIVIER. G. et LEGROS, D. (2001). Trypanosomiase humaine africaine : historique de la thérapeutique et de ses échecs. *Trop. Med. Intern. Health*, **6** : 855-963.
20. TAKO A. N. (1986). Étude neuropsychologique des amnésies diencéphaliques d'origine alcoolique et carentielle chez la souris. Thèse de Doctorat de 3^e cycle, Bordeaux I.
21. YAO K. M. (2009). Approche épidémiologique de la consommation d'alcool en Côte d'Ivoire et évaluation des effets de l'alcoolisation (aiguë et chroniques) au Koutoukou (Eau-de-vie de vin de palme) sur le fonctionnement cérébral des consommateurs. Thèse de l'Université de Cocody-Abidjan, 146 p.