

DEEL II WETENSCHAP IN OPMARS : DE PIJLERS VAN HET INSTITUUT

A. LA LUTTE CONTRE LES ANCIENNES MALADIES

Dès leur arrivée au Congo, les pères fondateurs de l'Ecole et de l'Institut belges de Médecine Tropicale furent confrontés à trois principales maladies parasitaires: la malaria, la maladie du sommeil, et les filarioses en particulier l'onchocercose. Aujourd'hui et depuis un siècle, les scientifiques de l'Institut ont maintenu le flambeau. Ils continuent à être en première ligne dans la lutte contre la malaria et la maladie du sommeil. Quant à l'onchocercose, sujet difficile s'il en est car il ne peut être étudié que sur le terrain dans les foyers mêmes, leur contribution a été plus limitée dans le temps mais elle a été exemplaire au Congo dans le foyer du Stanley Pool et de la ville de Kinshasa.

D'autres maladies infectieuses ont été l'objet de l'attention de l'Institut au cours des ans: ainsi les leptospiroses et leurs manifestations ictéro-hémorragiques étudiées par Van Riel au Congo puis à Anvers de 1939 à 1966, la fièvre jaune et son vaccin dont la production à l'Institut a été assurée par van den Berghe dès avant 1940. La création et le développement du Laboratoire de Bactériologie de l'Institut par Brutsaert de 1945 à 1958 ont été évoqués précédemment (partie I, section I B 2). La lèpre mérite ici une mention spéciale, en mémoire d'Albert Dubois. En 1923, un rapport détaillé de Broden, Gérard et Dubois sur la situation de la lèpre et de la santé en zone rurale est présenté à la Croix-Rouge de Belgique, qui crée une section congolaise autonome. Celle-ci retient comme première zone d'action la région du Népoko, centrée sur le poste de Pawa dans l'Uélé. La lèpre y touchait 4 à 5 pour cent de la population. La Croix-Rouge Congolaise encourage le regroupement des lépreux en villages agricoles d'isolement. En 1931, Dubois visite Pawa et sa région: il y trouve un terrain d'action qu'il n'abandonnera plus, et où il se rendra régulièrement jusqu'à la fin de sa carrière. L'expérience de Dubois sera rassemblée en 1939 en un manuel de référence sur la symptomatologie et le traitement de la lèpre. Les recherches sur le bacille de la lèpre seront développées ensuite par Pattyn dès qu'il prend la succession de Brutsaert en 1959.

La présente section consacrée aux anciennes maladies n'a pas pour but de passer en revue toutes les maladies auxquelles l'Institut s'est attaqué avec succès: nous n'en avons ni le temps ni la place. L'attention se concentrera sur les trois maladies susnommées. Elles sont exemplatives de l'action de l'Institut: partir de la maladie sur le terrain, développer les recherches fondamentale, appliquée et opérationnelle, et revenir sur le terrain avec des propositions nouvelles de stratégie de lutte adaptée aux conditions locales.

1. La cécité des rivières

Les filarioses sont un groupe de parasitoses causées par des vers nématodes filiformes dénommés filaires et transmis sous forme de larves par des insectes diptères, les simulies. Chez l'hôte parasité, les vers adultes vivent dans les tissus, libres ou encapsulés dans des nodules. La femelle fécondée produit des microfilaires que l'on peut retrouver dans le sang et dans le derme. Dans le cas de

l'onchocercose humaine due à la filaire *Onchocerca volvulus*, la pathologie est causée principalement par ces microfilaires: forte réaction allergique de la peau et son atrophie, lésions oculaires graves conduisant à la cécité. L'onchocercose sévit surtout parmi les populations vivant le long des rivières à cours rapide où son vecteur *Simulium* se développe, d'où le nom de cécité des rivières. L'historique et la problématiques des filarioses au Congo ont fait l'objet d'une revue magistrale par Fain, Henry et Janssens en 1992.¹

Au Congo, Broden et Rodhain avaient décrit à Kinshasa en 1909 la présence de nodules sous-cutanés à *volvulus*. De 1915 à 1917, Rodhain et Dubois retrouveront cette filaire dans l'Uélé. A la recherche du vecteur, Dubois dissèque avec soin tous les insectes piqueurs qu'il rencontre, mais sans succès, le véritable vecteur n'ayant pas été considéré.² La révolution des connaissances de l'onchocercose vient de Jean Hissette en 1932. Jusqu'alors l'onchocercose n'était pas regardée comme une maladie grave. Quand Hissette constate que plus de 40% des gens infectés par l'onchocercose sont aveugles dans le foyer du Sankuru, affluent du Kasai, il est le premier à reconnaître l'existence en Afrique tropicale de lésions oculaires et de cécité dues à cette filariose. La découverte de Hissette se verra confirmée dans l'ensemble des foyers africains d'onchocercose.

Jusqu'à l'arrivée de Marcel Wanson en 1940 à Léopoldville (Kinshasa) où l'onchocercose était endémique, la prophylaxie de l'onchocercose était considérée comme un problème insoluble. En effet, les porteurs de microfilaires sont très nombreux, l'infestation naturelle de l'insecte vecteur est élevée, et il est bien difficile pour l'homme d'échapper à la piqûre d'un insecte comme la simule dont la biologie est étroitement liée aux eaux courantes et dont le pouvoir de dispersion est considérable. Entre 1940 et 1950 dans la région de Kinshasa, Wanson procéda à une enquête approfondie de la biologie locale de la simule à l'état adulte et sous ses formes larvaire et nymphale. Il put localiser les gîtes larvaires de *Simulium damnosum*, le vecteur local, dans les bras rocaillieux des rapides du fleuve Congo contigus des deux agglomérations de Léopoldville et de Brazzaville, en aval du Stanley Pool à hauteur du village de Kinsuka. Ces gîtes ne couvraient qu'une surface approximative de trois ou quatre hectares, tandis que la zone fréquentée par la simule adulte est profonde d'au moins 35 kilomètres de part et d'autre des berges du fleuve. Dans une première phase, les gîtes de ponte et de développement larvaire constitués par la végétation aquatique furent sensiblement réduits par élimination de cette végétation, en particulier 66.000 plants de graminée, rapporte Wanson. Dans une seconde phase, l'aspersion d'insecticide par voie aérienne permit d'atteindre les adultes sur leurs gîtes de repos dans les arbres des îles et des rives du fleuve. Le résultat fut la disparition des simules et l'élimination du foyer de Kinsuka/Kinshasa.³

L'Institut d'Anvers fut particulièrement actif pendant les années 1960 – 1980 par ses enquêtes épidémiologiques sur l'onchocercose menées au Congo, au Rwanda et au Burundi. Sous l'impulsion de P.G. Janssens, une série de missions fut organisée sous la conduite d'Alex Fain avec son assistant Pierre Elsen. Ces missions permirent d'identifier des foyers importants d'onchocercose dans le bassin du fleuve Congo, en particulier dans la Cuvette Centrale, le Kwango, le Mayumbe et le Nord-Kasai.⁴ D'autre part, le Laboratoire de Parasitologie de l'Institut à Kinshasa fit de l'onchocercose l'une de ses activités principales, avec Marc Wéry, Marie-Claire Henry et l'ophtalmologue Karel Maertens.⁵ En 1975, Wéry et Maertens participèrent à l'expédition britannique sur le fleuve Zaïre (Congo) pour la lutte contre l'oncho-

cercose, expédition organisée en commémoration du centenaire des explorations de Stanley .⁶

Peu avant sa mort en 1956, Wanson, alors professeur d'entomologie à l'Institut d'Anvers, était perplexe devant la non-réinvasion des rapides de Kinsuka malgré le maintien d'une colonie florissante de *Simulium damnosum* à l'embouchure du Djoué sur la rive française du Congo. Marie-Claire Henry, de l'équipe de l'Institut stationnée au Laboratoire de Parasitologie de Kinshasa, consacra sa thèse de doctorat à une étude globale de l'onchocercose dans le foyer de Kinsuka à partir des données de Wanson. Henry confirme d'abord que la transmission d' *O. volvulus* est bien plus faible en 1985 qu'en 1940. La faiblesse des populations de simulies, obtenue à l'issue de la campagne anti-vectorielle de Wanson en 1948-1949, persiste en 1985 et elle est la principale responsable de cette transmission faible. Du point de vue clinique, les manifestations de l'onchocercose n'apparaissent que chez des hommes âgés qui résident à Kinsuka depuis 30 ans. Parmi les adultes de Kinsuka, en 1985 20% seulement sont porteurs de nodules d'onchocerque, tous fort petits, alors qu'en 1948 60% des adultes avaient des nodules, 5% de la population avaient des lésions oculaires sévères, et tous les vieillards étaient aveugles. L'originalité majeure du travail de Henry fut d'identifier les facteurs responsables du maintien de la faiblesse des populations de *Simulium* depuis 1950. Les épandages d'insecticides n'en sont pas responsables. Ce sont les modifications de l'environnement depuis la lutte anti-vectorielle de Wanson qui ont maintenu la faible densité des simulies. Le déboisement des îles du fleuve Congo a perturbé l'écologie des adultes. La destruction par Wanson des graminées aquatiques du fleuve a raréfié les supports de fixation des larves et des pupes de simulie. Mais surtout, c'est l'insuffisance de nourriture larvaire en période de hautes eaux qui est la cause de la raréfaction des simulies. Cette insuffisance est due à la conjonction de trois facteurs. Les eaux du fleuve sont pauvres en nourriture larvaire en saison des pluies. Il n'y a plus d'apport local de nourriture par l'humus de la végétation riveraine, déboisée par la population urbaine en quête de bois de chauffage. Enfin et principalement, les jacinthes d'eau qui ont envahi le fleuve en 1952 emprisonnent dans leur racines toutes les particules nutritives pour les larves de simulie, créant ainsi une compétition nutritionnelle aigüe. Par extrapolation de ses expériences en laboratoire, Henry montre que la présence de jacinthes d'eau réduit le nombre de simulies adultes par un facteur de 35.000. Ainsi se maintient spontanément le contrôle du foyer d'onchocercose de Kinsuka / Kinshasa.⁷

2. La malaria

Connue depuis l'antiquité, la malaria est sans doute l'une des maladies qui, de tout temps et dans le monde entier, a fait le plus de victimes. Les fièvres, souvent mortelles, furent l'obstacle majeur à l'exploration de l'Afrique. Les récits des explorateurs, militaires, missionnaires et agents commerciaux concordent pour attribuer aux fièvres la cause de leurs échecs et de leurs pertes impressionnantes. La malaria à *Plasmodium falciparum* fut la cause principale de ces fièvres et de ces décès. Encore aujourd'hui la malaria reste le problème de santé le plus fréquemment rencontré sous les tropiques.

Au Congo trois des quatre espèces de plasmodiums humains sont présentes: *Plasmodium falciparum*, agent de la fièvre tierce maligne, est nettement prédominant

(85 à 88 pour cent des cas), suivi de *P. malariae* agent de la fièvre quarte (12 pour cent). *P. ovale*, agent de la fièvre tierce bénigne comme *P. vivax*, est sporadique. *P. vivax*, souvent confondu au microscope avec *P. ovale*, est rare voire absent en raison de la rareté de l'antigène Duffy, porte d'entrée du parasite dans les globules rouges.⁸ Pour l'ensemble de la période précédant l'ère des médicaments de synthèse, le paludisme est responsable de 20 pour cent des décès d'Européens. Ces décès sont essentiellement attribuables aux complications majeures du paludisme à *falciparum* : fièvre bilieuse hémoglobinurique et malaria cérébrale. Quant à la population autochtone, elle développe une tolérance parasitaire de nature immunologique dans la majorité des régions congolaises, car la transmission du parasite y a lieu toute l'année. L'acquisition de cette prémunition s'obtient au prix d'une forte morbidité et d'une mortalité non négligeable chez les enfants de moins de 5 ans.⁹

La malaria humaine 1898-1905

Les premières études de la malaria dans l'Etat Indépendant du Congo suivent de peu la découverte du moustique vecteur par Ross en 1897, découverte qui élimine définitivement la théorie des miasmes (*mal aria*, mauvais air). Les recherches menées en 1899 et 1900 au Laboratoire Médical de Léopoldville par Van Campenhout et Dryepontd montrent que la malaria occupe le premier rang parmi les maladies qui touchent les Européens au Congo. Les fièvres dites d'acclimatation, qui étaient attribuées à des influences météorologiques, sont en fait des accès de malaria, démontrés par la présence de parasites dans le sang. Van Campenhout et Dryepontd analysent aussi bien la propagation du paludisme que son traitement et sa prévention. Le traitement des accès se fait par la quinine, en doses répétées de 500 milligrammes. La prévention est basée sur l'élimination des moustiques anophèles à leur stade larvaire par le drainage des marais ou la destruction chimique des larves, et sur la protection mécanique contre les piqûres des adultes (moustiquaires). La chimioprophylaxie à la quinine est conseillée. Le rapport de 1901 de Van Campenhout et Dryepontd consacre un total d'une centaine de pages à la malaria, dont la moitié à la fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH, blackwater fever BWF), le tout documenté par de nombreuses observations cliniques. En ce qui concerne les déterminants de la FBH, les auteurs concluent à une manifestation aigüe souvent liée à la prise de quinine sur fond de malaria chronique. La FBH n'atteint jamais les nouveaux arrivés au Congo, elle est précédée d'accès malariens plus ou moins nombreux.¹⁰

En 1900 Broden succède à Van Campenhout à Léopoldville. En malaria, il se concentre sur le problème de la FBH, auquel il consacre 70 pages de son rapport de 1906. Broden confirme que 35 des 39 cas de FBH qu'il a suivis personnellement ont pris une dose de quinine dans les heures qui précèdent la crise hémolytique. Les corrélations entre l'accès et l'absorption s'expliquent par le geste classique d'ingérer une dose de quinine lorsqu'un malaise fébrile est ressenti. Ceux qui se soumettent à une prophylaxie régulière par prise journalière de quinine ne font pas de FBH.¹¹

Cette étude de Broden clôture la période où la FBH retenait en priorité l'attention des médecins. Cette priorité se déplace alors vers la maladie du sommeil, à cause de son extension épidémique qui menace le recrutement de la main d'œuvre indispensable au développement économique. Quant à la FBH, alors qu'on la

pensait disparue, elle est réapparue dans les années 1960, cette fois dans une population autochtone et essentiellement citadine, donc moins exposée à l'infection à *P. falciparum* que l'ancien groupe à risque constitué d'immigrés habituellement en résidence rurale.¹²

Rodhain et les malaras animales, 1913-1956

Rodhain, esprit curieux et infatigable, a consacré une partie importante de sa longue carrière à l'étude des *Plasmodium* et parasites apparentés, non seulement chez l'homme mais aussi dans les diverses classes de vertébrés, en particulier chez les singes. Il est remarquable qu'une bonne partie des études de Rodhain eut lieu à Anvers même, grâce à sa collaboration étroite avec le Jardin Zoologique de la ville. Ces travaux de Rodhain sont cités *in extenso* à chaque chapitre, ou presque, du livre de référence de Percy Cyril C. Garnham consacré aux parasites de la malaria et dont nous avons suivi le fil conducteur.¹³

In the course of a scientific mission to the Katanga in 1911, Rodhain and his colleagues systematically examined the blood of all specimens of vertebrate animals that they encountered. They caught twelve elephant shrews *Petrodomus* in the country between Bukama and Sankisia, and found that five were infected with a new malaria parasite which they named after Broden *Plasmodium brodeni*.¹⁴ Interestingly, thirty years later, the parasite was rediscovered in the Sudan by a United States Naval Medical Research Unit. More than one hundred infected elephant shrews were flown back to Washington DC. The local press issued the sensational news that malaria infected 'elephants' had arrived by air from Africa.¹⁵

Fruit bats of various genera are common in tropical Africa where they range in search of food over wide tracts of the rain forest, and the wooded extensions along the rivers. Malaria parasites in the blood of these animals *Epomophorus* were first described by Rodhain in 1915. At Rungu on the upper reaches of the Ubangui river in the eastern Congo, he found four specimens of bat infected with the parasite. During the next ten years, Rodhain continued to study the infections which he found in different species of fruit bats from one end of the Congo to the other. In 1926 he named the organism *Plasmodium (Hepatocystis) epomophori*.¹⁶ Observations on the parasite continued to be made in the Congo by Schwetz in Stanleyville (now Kisangani), and by colleagues of Rodhain who sent him living specimens of fruit bats to Antwerp in 1953. In search of the insect vector, Rodhain induced various species of *Culex* and *Aedes*, and also bed bugs, to feed on these infected animals, but with negative results.¹⁷

Rodhain looked at birds too for malaria parasites, especially birds kept in captivity at the Antwerp Zoological Garden. His main observation there was penguin malaria due to *Plasmodium relictum*, found in black-footed and king penguins from 1938 to 1952. The animals had lived in the Zoo for over a year and Rodhain thought that the disease had been acquired in Belgium through the bites of local *Culex* mosquitoes. His hypothesis was confirmed later on.

Although cut off from the tropics in the Second World War, Jérôme Rodhain in Belgium was not entirely deprived of material for study, and in 1941 he was able to investigate in the Antwerp Zoo a malaria infection in a gibbon *Hylobates* from Java.

He quickly recognized that the organism was a new species and named it *Plasmodium hylobati* after the generic name of the animal. No experimental work has been done on *P. hylobati*, and only the blood stages are known.¹⁸ It is surprising that this discovery came so late, for *P. hylobati* is quite common in the gibbons of Malaya, Indonesia and Vietnam, though apparently absent in Thailand.¹⁹

Plasmodium gonderi, a parasite of West African monkeys, the sooty mangabey *Cercocebus*, underwent several misidentifications before Rodhain and van den Berghe demonstrated its true position and gave it the present name. They obtained adult mangabeys from the Lower Congo, and in their blood they rediscovered the parasite, which they proceeded to study in detail and, raised to specific rank. Man was apparently not susceptible to *P. gonderi* as was shown by the negative results if infected blood was inoculated into human volunteers.²⁰ It is evident that the parasite has a wide distribution along the West African coast, but apparently there is some bar to its penetration farther eastwards. *P. gonderi* is the only true malaria parasite which has been found in the blood of the lower monkeys of Africa.²¹

Rodhain paid quite a lot of attention to the human *Plasmodium* too, especially to the potential cross infectivity of man and chimpanzee parasites. This topic sounds today quite non-ethical. It has to be looked at in its actual context: cultivation of malaria parasites was still a dream, the researchers all over the world were looking for an animal model in order to explore the biology of *Plasmodium*, experimentation involving human volunteers was common practice including strict medical surveillance and follow-up as illustrated for instance by the accurate reports of Garnham in UK, Brumpt in France, Rodhain in Belgium. The discovery of rodent malaria by Vincke & Lips in 1948 (see below) provided an alternative and therefore was a major breakthrough in malaria research.

P. malariae is the only human malaria parasite which also occurs for certain in animals, *i.e.* the higher apes of Africa. Brumpt in 1939 called *P. rodhaini* the quartan parasite from the chimpanzee. In the last 15 years of his life, Rodhain devoted much attention to the specificity of the chimpanzee parasites, and in 1940 successfully established the simian strain in man. The virulence of the parasite in man was low. This was the first step in the sinking of *P. rodhaini* into synonymy with *P. malariae*. In 1948, Rodhain completed the process by demonstrating that chimpanzees could be infected with *P. malariae* derived from man. When their parasites were re-inoculated into a human volunteer, they gave rise to a typical attack of quartan malaria.²²

The malaria parasite *vivax*-like *P. schwetzi* was described by Schwetz in 1933-1934 in the chimpanzees brought to his laboratory at Stanleyville (Kisangani) in the Congo. Rodhain succeeded in infecting *Anopheles atroparvus* by allowing the mosquitoes to feed on chimpanzees in 1940 and in 1955. He demonstrated that man was feebly susceptible to *P. schwetzi*. A man and a 18-year-old girl were each inoculated intravenously with 5 milliliters of blood from an infected chimpanzee. Only the man developed a low parasitaemia, which lasted for 32 days. The human strain was then passed to a further eight persons: in all except one the infection was slight and terminated spontaneously. Four passages of *P. schwetzi* through man failed to enhance the virulence of the parasite.²³

The chimpanzee is partially susceptible to the human *P. vivax* as shown by Rodhain. The parasite is able to develop in the liver of the animal and to maintain itself there,

but it fails to multiply in the bloodstream or, if it succeeds, it circulates at scarcely more than submicroscopical level. Such blood from a chimpanzee was capable of infecting man for more than a month after the original inoculation.²⁴ “ *This successful substitution of an ape for a human volunteer by the eminent Belgian worker, in the last years of his life, opened the way for a series of important researches on the subject in the succeeding years* ”.²⁵

Up to within a few days of his death in September 1956, Rodhain continued to work on malaria parasites in chimpanzees, and in a joint paper with his pupil Jadin, he confirmed the great virulence of *P. falciparum* in the splenectomized chimpanzee and, the inability of gametocytes to develop to maturity under these conditions.²⁶

Vincke et la malaria des rongeurs, 1948

Une étape importante dans la recherche en malaria fut la découverte faite par Ignace Vincke d'un plasmodium chez un rongeur sauvage, le *Plasmodium berghei*, ainsi nommé en l'honneur de Louis van den Berghe, professeur de parasitologie à l'Institut d'Anvers avant de devenir directeur de l'IRSAC au Congo. C'était là le fruit d'une quête obstinée de Vincke pour établir l'origine des sporozoïtes présents chez un anophèle sauvage, *Anopheles durenii*, découvert dans les galeries forestières de la région d'Elisabethville (aujourd'hui Lubumbashi), souvenir d'une forêt tropicale primaire. L'hôte vertébré fut identifié finalement comme étant un rongeur arboricole *Thamnomys* (aujourd'hui *Grammomys*). Le parasite se montra transmissible aux rongeurs de laboratoire, ce qui ouvrait un tout nouveau champ à la recherche. Vincke confia *P. berghei* à Rodhain qui confirma sa découverte en 1948.²⁷

L'histoire de cette découverte a été racontée en 1995 par l'un de ses derniers témoins, Frank Lambrecht.²⁸ “ Vincke as malariologist of the Belgian Colonial Medical Service was appointed to the Katanga Province where he became director of a para-governmental organization devoted solely to malaria research. The inconsistent behaviour of *Anopheles durenii* collected from different areas drew the attention of Vincke and led him to study more thoroughly this mosquito. In contrast to the *A. durenii* found inside the houses in low areas (100-500 m) where it was considered as a vector of malaria, those observed at higher altitude were markedly resting outside the houses. Curious about these behavioral differences, Vincke was particularly careful to record the collection and dissection of all mosquitoes from higher altitudes separately from those of the lower areas. He perceived the behavioral difference between the low- and high-altitude *A. durenii* sufficient to confer the latter the status of subspecies: *A. d. millecampsii*. One day in early 1943, Vincke was looking through the compound microscope at slides of dissected *millecampsii*, on the left the stomach, on the right the salivary glands, routinely prepared daily by his assistants Marcel Lips and Antoine Zaghi . The mosquitoes had been collected that morning inside the vegetation bordering a stream on the Kundelungu Plateau, an area some thirty miles north of Elisabethville. Suddenly the laboratory reverberated with his “ What is this!? ” immediately answered by his thunderous “ A positive gland ! ”. The preparation of the salivary glands of one of the mosquitoes showed vigorous vibrating sporozoïtes. At the discovery, the atmosphere in the room became electrified “ as if the hounds had spotted the quarry “ . But the hunters were far behind “.

“ The more excited became the pursuit. Where did these sporozoïtes come from? What kind of host was the carrier of the infection? Most certainly not human: the area where the mosquitoes had been collected was virtually uninhabited. During his home leave in 1946 – after a ten-year uninterrupted stretch of duty in the Congo – Vincke took smears of *millecampsi* dissections to the Antwerp Institute where van den Berghe and Rodhain confirmed that indeed the organisms were malarial parasites. Rodhain, his goatee quivering with excitement, urged Vincke to go back as soon as possible and find the animal host ”.

“ Early in 1947, Vincke back in Katanga now focused on finding the vertebrate host. Serological analysis of the blood meals of *A. durenii* eliminated sheep, ox, horse, cat, dog, monkey and man as possible hosts. The anti-rodent tests, carried out with dubious antigen, were ambiguous. But this evidence, unreliable as it may have appeared, was taken seriously in the absence of other leads. Could the host be a small rodent, a rat perhaps? Small animal traps were placed in various sections of the forest gallery on the Kundelungu Plateau where the positive *millecampsi* were found. Blood smears were made from all trapped animals. After the blood of many dozen animals had been examined, none were found to be carriers of malaria parasites. Although disappointed Vincke did not give up ”.

“ Then, one February afternoon in 1948, Lips, examining thick blood smears of a captured rodent, *Thamnomys sudaster*, the 173rd animal examined, observed some rare suspicious forms that stained very much like malarial parasite. At that moment Vincke, back from another trip to the Kundelungu, walked in and, glancing at the slide, boldly proclaimed: “ This is it ! We have closed the cycle ! ”. Immediately, several rats and white mice were inoculated with blood from the infected animal. Soon afterwards two more heavily infected *Thamnomys* were found. Their blood was also inoculated into wild and domestic animals. Most of the rodents became positive. The most significant aspect was that white mice developed almost 100% lethal infections, allowing researchers for the first time to study malaria in a common, laboratory-bred small animal. ”

De fait, *P. berghei* comme modèle de laboratoire suscite immédiatement un énorme intérêt dans le monde scientifique, ce d'autant plus rapidement que les souches sont distribuées activement par l'Institut d'Anvers. Dans les dix années qui suivent sa découverte, plus de 500 publications parasitologiques, immunologiques et chimiothérapeutiques sont consacrées à *P. berghei*.²⁹ Entre 1961 et 1973 plus de 140.000 molécules sont testées pour leur activité potentielle contre la malaria humaine.³⁰ Au septième Congrès Mondial de Médecine Tropicale à Rio de Janeiro en 1963, près de 60 pour cent des communications concernant la malaria ont pour objet *P. berghei*. Le Congrès décerne à Vincke, alors professeur à l'Institut d'Anvers, sa médaille d'honneur, la médaille Carlos Chagas.³¹ En 1964, au Colloque Annuel de l'Institut, l'un des maîtres de la malaria, Garnham, crée le sous-genre *Vinckeia* pour rassembler un groupe d'espèces exotiques et rares dont on sait peu, à quelques exceptions près comme *P. berghei*, et dont le cycle biologique complet reste à décrire dans la plupart des cas.³²

Sur le terrain également, les recherches sur la malaria des rongeurs se multiplièrent. Depuis sa découverte, *P. berghei* fut ré-isolé plus de cinquante fois à partir d '*A. durenii* et des rongeurs des forêts de Lubumbashi. En 1952, l'un de ces isolats fut envoyé à Anvers où Rodhain réalisa rapidement que cette souche était différente de

P. berghei par sa morphologie et sa biologie. Rodhain en conclut qu'il s'agissait d'une espèce nouvelle, qu'il appela *P. vinckei* en l'honneur de son jeune collègue. D'autres espèces et sous-espèces de *Plasmodium* de rongeurs furent découvertes par la suite en Afrique, mais comme dit Kipling ceci est une autre histoire.

Programmes de contrôle et résistance médicamenteuse

Après Vincke, décédé en 1971, la recherche en malaria à l'Institut s'orienta progressivement vers les études épidémiologiques pour le contrôle de l'endémie. Plusieurs assistants furent formés en vue de la relève. Sous l'impulsion de P.G. Janssens, Marc Wéry, du Laboratoire de Protozoologie, alla préparer une thèse de doctorat sur *P. berghei* chez Garnham à la London School of Tropical Medicine avant de prendre la direction du Laboratoire de Parasitologie de l'Institut à Kinshasa. De son côté l'assistant de Vincke Joseph Bafort préparait sa thèse sur *P. vinckei* chez Peeters à la Liverpool School of Tropical Medicine. Quelques années plus tard, Marc Coosemans entamait sa thèse d'entomologie sur la malaria à Bujumbura au Burundi, tandis que l'assistant de Fain en Entomologie, Armand Silberstein, étudiait la biologie d' *Anopheles polynesiensis* dans le Pacifique. Suite à des divergences d'opinion, Bafort quitta l'Institut. Silberstein fut malheureusement victime d'un accident d'auto.

De retour à Anvers en 1976, Wéry prend la direction du Laboratoire de Protozoologie, auquel avait été rattaché le Laboratoire de Malariologie de Vincke. Il forme plusieurs doctorants congolais, en particulier Paul Mulumba et Denis Ngimbi. Ceux-ci, de retour à Kinshasa, deviennent les partenaires naturels pour des projets communs avec Anvers, en particulier pour l'étude de la malaria urbaine à Kinshasa. A Anvers sont mis au point les tests permettant de mesurer *in vitro* la susceptibilité et la résistance de *P. falciparum* aux médicaments de la malaria. En 1980, le tandem Wéry – Coosemans sort la première d'une série de publications sur la résistance médicamenteuse dans la malaria.³³

Entre 1980 et 1985, Wéry et Coosemans détectent l'apparition de la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine et ils monitorent son expansion d'Est en Ouest à partir du Burundi et du Rwanda à travers le Congo en direction de Kinshasa.³⁴ De même, à partir de 1985, la sensibilité de *P. falciparum* à la quinine diminue au Shaba et au Kivu, à l'Est du Congo, comme à Kinshasa à l'Ouest.

En 1987, Coosemans conclut ses recherches de doctorat sur l'épidémiologie de la malaria dans la plaine de la Rusizi au Burundi. Son travail sera couronné par le Prix Dubois de l'Académie royale de Médecine de Belgique.³⁵ Le paludisme au Burundi est un paludisme instable d'altitude. Dans la plaine de la Rusizi, l'endémie malarienne varie considérablement d'une localité à l'autre en fonction du type d'aménagement du milieu: l'indice plasmodique est le plus faible dans la région cotonnière et dans la ville de Bujumbura, tandis que la région rizicole est la plus éprouvée.

L'étude longitudinale de cette région rizicole montre des fluctuations saisonnières bien marquées, liées à l'alternance de la saison sèche et de la saison des pluies. C'est en saison sèche que la morbidité malarienne est la plus élevée, malgré la faible densité vectorielle à ce moment. A partir de ces observations, une stratégie de lutte contre la malaria est intégrée à tous les niveaux: dispensaires et centres de santé, communes et projets agricoles, production locale de moustiquaires imprégnées

d'insecticide. Les schémas thérapeutiques tiennent compte des études de sensibilité de *P. falciparum* aux médicaments. Des insecticides rémanents sont pulvérisés dans les habitations une fois par an au bon moment, avant la période de forte transmission, au coût de 1 euro par habitant par an. L'aménagement de drains et l'usage de moustiquaires imprégnées renforcent ces mesures. Il s'ensuivit une réduction importante de la prévalence de la malaria, de la charge parasitaire chez les habitants, et par conséquent de la morbidité liée à la malaria.

Cette expérience accumulée en recherche épidémiologique et en stratégies de lutte a permis aux malariologues de l'Institut d'étendre leur expertise à d'autres régions d'Afrique et à d'autres continents au cours des dix dernières années. Un appoint important fut la création, au sein du Département de Parasitologie, d'une Unité d'Epidémiologie. Celle-ci fut confiée à Umberto D'Alessandro, qui avait une longue expérience du contrôle de la malaria en Gambie.

En 1996, les projets malaria de l'Institut se poursuivent avec le Burundi et le Congo, et ils s'étendent à São Tomé, au Sri Lanka et au Vietnam. Suite à une terrible épidémie de malaria sur les hauts plateaux du Burundi, l'Institut en collaboration avec Médecins Sans Frontières entame des campagnes de prévention faisant appel aux pulvérisations intradomiciliaires ciblées dans le temps et dans l'espace. En 1998, des projets impliquent quatre pays d'Asie du Sud-Est aux niveaux national et régional, ils visent à l'identification et à la caractérisation des moustiques vecteurs.³⁶ Un réseau de surveillance est créé dans la région (MALVECASIA) pour cartographier les vecteurs de malaria et leur résistance aux insecticides. Des actions similaires sont développées en Uganda. Le projet Uganda s'intègre dans l'East African Network for Monitoring Antimalarial Treatment. Des essais cliniques de combinaison de plusieurs médicaments sont testés au Rwanda, en Zambie et au Pérou. Un autre réseau est mis en place en Afrique pour la malaria dans la grossesse et l'anémie qui en résulte (réseau PREMA – EU), en particulier au Burkina Faso et au Malawi en collaboration avec la Liverpool School of Tropical Medicine.³⁷ La relève en malariologie est assurée par la formation de nombreux doctorants, tant européens qu'originaires des pays endémiques. Ces derniers sont au départ membres des réseaux de recherche mentionnés ci-dessus, ils effectuent leur thèse en partie dans leur pays et en partie à Anvers, ainsi ils peuvent garder leur position dans leur pays d'origine.

3. La maladie du sommeil

Toute notre énergie doit se porter à combattre la maladie du sommeil qui décime l'Afrique Centrale. Mettez à prix l'écrasement du fléau. Offrez une prime de 200.000 frs à celui qui parviendra à le faire disparaître. Faites-moi signer un décret attribuant un crédit de 300.000 frs aux études nécessaires à cette victoire. Si Dieu m'accorde cette grâce, je pourrai me présenter à son tribunal avec l'acquit d'une des plus grandes bonnes actions du siècle, et une légion d'êtres sauvés appelleront sur moi sa miséricorde.

Léopold II (1906)³⁸

Depuis le XVI^e siècle, les chroniques arabes font état d'une léthargie africaine sévissant dans les sultanats des rives du Niger.³⁹ Cette léthargie semble avoir joué un rôle important dans la décadence des royaumes de cette région de l'Afrique tropicale. Aux XVIII^e et XIX^e siècles, le développement de la marine marchande européenne, en particulier anglaise et française, le long des côtes d'Afrique occidentale confirme l'existence de cette léthargie africaine et en précise le tableau clinique. En 1721, John Atkins, chirurgien de la marine anglaise, décrit le 'sleeping distemper' sévissant sur les côtes de Guinée, en particulier chez les individus jeunes. Ce même syndrome est rapporté dans le Golfe du Bénin en 1793 par Winterbottom, qui attire l'attention sur l'hypertrophie des chaînes ganglionnaires cervicales. Ce signe, qui porte son nom, était déjà bien connu des négriers, qui refusaient les esclaves porteurs de ces ganglions. A partir du XIX^e siècle, les renseignements deviennent plus nombreux et plus détaillés. Les missionnaires et les explorateurs constatent la plus grande fréquence de la léthargie chez les habitants de l'intérieur des terres (Ghana, Liberia, Guinée, Gabon, etc.). Guérin à Paris en 1869 soutient une thèse sur l'observation de 148 patients africains originaires d'Afrique Occidentale et transportés en Martinique. La symptomatologie est décrite de manière complète: adénopathies, oedèmes, troubles de l'appétit, amaigrissement, indifférence affective, somnolence, et finalement la mort dans un tableau de convulsions.

Au Congo, en 1885, la maladie est connue et redoutée dans la région des Cataractes entre Matadi et Léopoldville, et signalée le long du fleuve Congo sur 150 km où elle est présente d'une manière discontinue tout en donnant une impression de continuité. Les missionnaires recueillent les déclarations de nombreux autochtones attestant de la présence de la maladie du sommeil bien avant l'arrivée des Européens: Mayumbe, Kwango, Ubangui, Maniema.³⁹ Ainsi Holman Bentley, de la Baptist Missionary Society, résidant à Wathen (Lutete, Tumba, District des Cataractes) depuis 1879, répond en 1903 au questionnaire préparant la mission Dutton-Todd-Christy de Liverpool: *"La maladie n'est pas un nouveau fléau. Des cas sont constatés depuis 25 ans. Ils étaient alors rares. Un cas fut observé en 1876 chez une femme du chef Diavanga. La maladie était considérée si dangereuse et contagieuse que cette femme fut isolée dans la brousse. Son fils Bimpalu la soigna. Quelques mois après son décès, les symptômes de la maladie apparurent chez son fils, il devint fou pendant quelques semaines. D'autres dans le village de Nzungi attrapèrent la maladie, ils moururent. Puis Bimpalu lui-même mourut. De ce temps la maladie commença à être plus fréquente mais l'isolation [des malades] était négligée. En 1886-1887 les ravages étaient terribles: deux cents chrétiens de la mission y sont morts en cinq ans à Manteke à 180 km au sud-ouest d'ici. Depuis ce temps, la maladie est devenue un fléau dans le district. Je regarde la maladie comme une endémie qui est devenue épidémique."*⁴⁰

La création et le développement de l'Etat Indépendant du Congo entraîne une intensification marquée des déplacements à travers tout l'Etat: explorateurs, missionnaires, commerçants, militaires, accompagnés de leurs caravanes de porteurs. Ces déplacements suffisent à expliquer l'extension rapide de la maladie du sommeil à la fin du XIX^e siècle, l'accélération de sa transmission et en conséquence sans doute l'augmentation de sa virulence, cela à partir de foyers permanents dits "historiques" réactivés par les changements brutaux des conditions et modes de vie ancestraux qui ont accompagné l'occupation accélérée des territoires .⁴¹ Rodhain dans l'Ubangui entre 1904 et 1914 confirme l'observation de Delcommune le long du

fleuve Congo entre 1895 et 1909: “ *Les rives sont désertes sur des centaines de kilomètres là où se trouvaient des agglomérations nombreuses en pleine vitalité. Seules subsistent des ruines et quelques vieillards qui certifient que les villages n’ont pas été déplacés mais bien exterminés par la maladie du sommeil* ”. ⁴²

A partir de 1896, le corps médical belge commence à se mobiliser pour identifier la situation exacte de la maladie du sommeil au Congo, son diagnostic, son traitement et sa prévention. Aujourd’hui encore, cent dix ans plus tard, ces questions restent d’une actualité brûlante.

Diagnostic clinique

En 1897, les médecins Bourguignon, Dryepont et Firket font rapport d’une première enquête menée auprès des chefs de poste du bassin du Congo. ⁴³ Il ressort de cette enquête que la maladie du sommeil, dite “léthargie d’Afrique”, est une maladie des Congolais qui ne touche pas [pas encore] les Européens. Elle semble présente dans la plupart des postes existants, et surtout dans le Bas-Congo et la région des Cataractes. La cause de la maladie est inconnue et Firket et Dryepont ne peuvent que rapporter les hypothèses en cours: bérubéri (carence en vitamines) selon Corré, filariose selon Manson.

Lorsqu’en 1899 Van Campenhout prend la direction du Laboratoire Médical de Léopoldville, il est à pied d’œuvre au contact direct des sommeilleux. Il constate, comme ses prédécesseurs, que: “ *La maladie du sommeil ou léthargie nègre affecte exclusivement les gens de race noire de tout âge et de tous sexes, (...) elle est de pronostic toujours léthal (...) et sans autre traitement que le traitement symptomatique des complications* ”. ⁴⁴ Van Campenhout développe une première classification clinique de la maladie en trois périodes: (i) période invasive, marquée par de grands changements dans le caractère et par le gonflement des ganglions du cou, période pouvant durer des mois et même des années; (ii) période de somnolence, avec assoupissement d’abord au milieu du jour puis à toute heure, de courtes périodes d’exaltation, diminution rapide de la force musculaire et de la sensibilité générale, ce pendant quelques mois à un an et demi au plus; (iii) enfin, période paralytique, de huit jour à un mois au maximum, avec semi-coma, attaques épileptiformes, coma et mort.

Appelé au secours par la Mission de Berghe-Sainte-Marie, au confluent des rivières Kwa et Kasaï avec le fleuve Congo, Van Campenhout ne peut que constater l’épidémie de maladie du sommeil qui dépeuple la Mission. Fondée en 1890 comme colonie scolaire, Berghe s’est vu confier au total 1134 enfants par l’Etat Indépendant du Congo. La maladie du sommeil y est apparue vers 1895. Lorsque Van Campenhout arrive sur place en 1899, il ne reste plus que 250 enfants environ, dont 73% de léthargiques. La disette règne car, faute de bras, il ne reste presque plus rien des belles et riches cultures qui entouraient la Mission. Celle-ci sera fermée définitivement l’année suivante.

Diagnostic parasitologique

Broden en 1900 succède à Van Campenhout à la tête du Laboratoire de Léopoldville. Il y restera cinq ans d'affilée, de 1900 à 1905. Ces quelques années sont cruciales pour le diagnostic et pour le traitement de la maladie du sommeil. En 1902 Dutton décrit le *Trypanosoma gambiense* dans le sang d'un marin européen fébrile diagnostiqué en Gambie par Forde.⁴⁵ La relation entre cette infection du sang et la maladie du sommeil sera établie l'année suivante, lorsque Castellani en Uganda découvre le même parasite dans le liquide céphalorachidien d'un jeune Ugandais.⁴⁶ En 1903 aussi, Bruce démontre le rôle vecteur de la mouche tsétsé, ou glossine, dans la transmission du trypanosome en faisant piquer des singes par des glossines préalablement nourries sur des sommeilleux.⁴⁷ Quant au traitement, divers dérivés de l'arsenic étaient employés avec peu de résultats jusqu'à ce que Thomas à Liverpool expérimente avec succès l'atoxyl, dont l'usage se généralisera rapidement.⁴⁸

A Léopoldville, Broden, travailleur acharné et bien documenté, réagit rapidement à la publication de ces découvertes. Etant à la fois directeur du Laboratoire et de l'Hôpital des Noirs, il dispose de cas débutants, Européens fébriles, et de nombreux cas avancés de trypanosomiase, Congolais sommeilleux. Dès 1901, Broden a déjà à son actif trois publications sur la maladie du sommeil. De 1903 à 1905, il rassemble dix observations de trypanosomiase débutante chez des Européens, et il estime que le personnel blanc de l'Etat du Congo a fourni au moins vingt-cinq malades à trypanosomes. C'est malheureusement le contingent de trypanosés européens le plus nombreux des colonies d'Afrique. En congé en Belgique en 1906, Broden rédige son rapport à la Société belge d'Etudes Coloniales, dont 116 pages sur les 196 sont consacrées aux trypanosomiasés. Sous le nom de "trypanosomiase humaine", Broden unifie " la trypanosomiase de l'Européen, ou maladie de Dutton, et la trypanosomiase du nègre ou maladie du sommeil, nom donné de tout temps au stade final de l'infection ". Le diagnostic parasitologique est difficile: parasites en très petit nombre, nécessité de parcourir deux ou trois préparations microscopiques de sang avant de découvrir un parasite, préférence pour la ponction ganglionnaire et l'examen de la lymphe comme méthode donnant le moins d'insuccès, recours à l'inoculation expérimentale de larges quantités de sang à des animaux sensibles (rat, cobaye) pour le diagnostic de patients suspects ainsi que pour la surveillance de l'efficacité du traitement chez les trypanosés. Broden observe qu'après centrifugation du sang il y a concentration des trypanosomes immédiatement au dessus de la couche formée par les leucocytes, une technique qui ne sera redécouverte que dans les années 1970. Pour le traitement de la maladie, Broden confirme chez l'homme les bons résultats de l'atoxyl obtenus par Thomas chez l'animal. Toutefois l'atoxyl n'agit pas au second stade de la maladie, dont le pronostic reste léthal. Quant à la prophylaxie de la maladie, Broden détaille une série de mesures administratives pour enrayer la propagation de la trypanosomiase humaine dans les régions non encore infectées. Broden étudie aussi avec succès les trypanosomiasés animales, depuis le bœuf jusqu'à la grenouille. Chez les Bovidés, il découvre le *T. congolense* et recense sa présence dans l'ensemble du territoire congolais. Il décrit aussi le *T. vivax* mais Ziemann sera le plus rapide à le nommer et à en publier la découverte. Broden était en fait uniciste, contrairement à la tendance de son époque: " Il est bien probable que les variétés de trypanosomes décrites actuellement sous des noms différents se ramèneront à bien peu d'espèces distinctes ".⁴⁹ L'avenir lui donnera raison. L'avènement de la génétique moléculaire,

à haut pouvoir discriminatif, fera repartir la discussion de plus belle à partir des années 1980.

En 1903-1905 a lieu l'expédition historique de la Liverpool School of Tropical Medicine dirigée par Dutton & Todd. Cette mission avait été soigneusement préparée par un questionnaire sur la maladie du sommeil soumis à tous les responsables administratifs et missionnaires du Congo. En février 1904, Dutton envoie de Léopoldville un premier rapport à Ross:

" Dear Major Ross,

... I have found bodies in the stomach of tsetse fly which may correspond to Leichman [sic]-Donovan bodies ... I have absolutely no doubts that these bodies are changed tryps [trypanosomes] more particularly ... the stumpy form of parasite.

The results of our investigations up to date:

1.- There is a high percentage of infections with T. gambiense among the natives of the Lower Congo.

2.- Cases are met with showing no symptoms ...

3.- The sleeping sickness of the Congo does not resemble the epidemic sleeping sickness of Uganda, in that the Congo disease show none, few, or only occasionally the classical symptoms observed there.

4.- Secondary terminal infections are extremely common, e.g. septic pneumonia, dysenteric diarrhea, suppurative meningitis, etc.

5.- In a few cases (3 or 4) we observed very large numbers of parasites for a short time, 10 to 20 thousands per cm³.

6.- The Government has built us a new hospital of 20 beds (the old black hospital at Léo is a disgrace) and has given us male nurses ...

*Until we have seen more cases under proper conditions we do not feel qualified in writing a further report. "*⁵⁰

En 1906, de retour à Liverpool, Todd rassemble les informations recueillies et les observations faites par l'expédition.⁵¹ Il présente la carte de distribution de la maladie du sommeil au Congo, with every locality noted at which cases of sleeping sickness occurred before the middle of 1905. Todd comments: *" The figures usually given for the number of deaths from trypanosomiasis during the past ten years in ... the Congo are so colossal that we shrink from repeating them. It was found that from 30 per cent to 50 per cent of the population was infected in many of the villages along the route we followed between Lokandu and Cabinda. Only a very small percentage can be expected to recover. Therefore at least a third of the people inhabiting these districts will probably die of trypanosomiasis. The utmost should be done to protect uninfected districts from a like fate: ... cervical gland palpation ... quarantine measures "*.

Traitement

Rodhain rejoint Broden à Léopoldville en 1907 pour prendre la direction de l'Hôpital des Noirs et du Lazaret pour trypanosés. La mission qui leur est confiée par la Société d'Etudes Coloniales est de continuer les études relatives au traitement et à la prophylaxie de la trypanosomiase humaine.

Le tandem Broden-Rodhain atteint avec succès en deux ans les objectifs de sa mission. Ils standardisent le diagnostic de la trypanosomiase humaine à ses

différents stades: ponction ganglionnaire, " plus aisée et plus accessible à grande échelle que l'examen du sang ", triple centrifugation du sang, et surtout le diagnostic spécifique de la phase neurologique de la maladie du sommeil par examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) obtenu par ponction lombaire: " L'examen cytologique du LCR donne des indications aussi nettes, et plus précoces, que la recherche, difficile, des trypanosomes " . Broden et Rodhain posent la définition du LCR normal (5 cellules au plus par mm³, et albumine ne dépassant pas 0,25 pour mille), définition restée de référence jusqu'à présent. Pour le traitement de la maladie, ils étendent et approfondissent les essais thérapeutiques. L'atoxyl de Thomas, l'acide arsénieux de Loeffler, les sels d'antimoine (émétique), les colorants (trypan rot, parafuchsine, Afridol), les associations médicamenteuses sont expérimentés sous contrôle clinique et parasitologique continu. Ils démontrent la grande importance de l'évolution du LCR comme critère de guérison au second stade de la maladie. Mais ils constatent aussi qu'avec les médicaments disponibles, et en particulier l'atoxyl, il s'agit plus, au second stade, de rémissions que de guérison .⁵²

Grâce à leurs travaux, le Laboratoire Médical de Léopoldville acquiert une réputation internationale de référence pour les essais cliniques des molécules trypanocides. Cette réputation sera maintenue par leurs successeurs, en particulier par J. F. Van den Branden, directeur du Laboratoire de Léopoldville de 1915 à 1929 puis professeur à l'Institut d'Anvers jusqu'à son décès prématuré en 1942. A Léopoldville, Van den Branden accueille en 1920 Louise Pearce et W.H. Brown, mandatés par le Rockefeller Institute afin de tester un nouveau médicament: la tryparsamide, un arsénical trivalent.⁵³ Les essais menés en collaboration avec Van Hoof concluent à l'efficacité de la tryparsamide aux deux stades, sanguin et nerveux, de la maladie du sommeil, alors que l'atoxyl, arsénical pentavalent, n'était curatif qu'au stade sanguin.⁵⁴ La tryparsamide devient le médicament de référence de la maladie du sommeil à *T.gambiense* et le restera de 1926 à 1956.

Le Prix offert par Léopold II⁵⁵ à qui trouverait le médicament contre la maladie n'avait jamais été attribué. Une décision du Roi Baudouin datée du 13 juillet 1953 confirma l'ancien décret et porta le Prix à un million de francs. Un jury décida sagement de répartir le Prix entre Thomas qui avait introduit l'atoxyl en 1905, Jacobs et Heidelberger qui avaient découvert la molécule de la tryparsamide en 1917, et Louise Pearce et Brown qui en avaient prouvé l'efficacité thérapeutique.⁵⁶ Le Prix fut remis à Miss Pearce par le Roi Baudouin au Palais de Laeken en 1953. Louise Pearce décèdera à New York en 1959 à l'âge de 74 ans.

L'introduction des arsénicaux trivalents par Friedheim en 1948-1950 a été un progrès marquant pour le traitement de la phase nerveuse. Georges Neujean en 1952 en a codifié le protocole de traitement, qui reste d'application encore aujourd'hui.⁵⁷ Face à la résistance développée progressivement par le trypanosome vis-à-vis des trypanocides classiques, une nouvelle molécule, la difluorométhylornithine (DFMO), découverte dans les années 1980, a permis de traiter avec succès des sommeilleux condamnés. Les premiers essais cliniques du DFMO ont été menés par Henri Taelman, alors chef de clinique à l'Institut.⁵⁸

Diagnostic sérologique

Comme le soulignait déjà Broden, la grande difficulté du diagnostic de la maladie du sommeil due à *T. gambiense* est le diagnostic parasitologique, nécessaire pour un diagnostic de certitude mais rendu aléatoire par la rareté et la fluctuation des parasites. Il fallut attendre le développement de l'immunologie dans les années 1960-1970 pour voir s'ouvrir la porte sur de nouveaux moyens diagnostiques, basés sur la recherche des anticorps induits chez l'hôte par l'agent infectieux. Dans le cas de la maladie du sommeil, l'Institut se positionna d'emblée en première ligne dans la recherche d'outils de diagnostic sérologique. Ces recherches aboutirent rapidement. Elles provoquèrent progressivement une révolution dans les stratégies diagnostiques. Mais surtout, de manière totalement imprévue au départ, de 1970 à 2005, elles conduirent à une cascade de découvertes majeures tant en recherche fondamentale: variation antigénique du trypanosome, mécanismes de son contrôle génétique, qu'en recherche opérationnelle: algorithmes de décision diagnostique, de surveillance épidémiologique, de coût-efficacité. Cet ensemble de recherches est la parfaite illustration de la démarche de recherche propre à l'Institut.

Ce fut le mérite de l'équipe de l'Institut basée à Kinshasa (ex-Léopoldville), et en particulier de Marc et Sonia Wéry, d'avoir été en 1970 les pionniers du diagnostic sérologique de la maladie du sommeil, par le développement et l'évaluation d'une méthode de détection spécifique des anticorps anti-*T.gambiense* dans le sang: le test d'immunofluorescence. Cette technique est basée sur la visualisation du complexe antigène *T. gambiense* - anticorps du trypanosé à l'aide d'un conjugué fluorescent se liant aux anticorps humains (Immuno -Fluorescence Antibody Test, IFAT) .

Le développement de la méthode IFAT par les auteurs a porté sur cinq points critiques: (i) antigène fourni par *T. brucei*, cousin de *T. gambiense* mais non infectant pour l'homme et aisé à produire par infection de la souris et du rat ; (ii) antigène pouvant être conservé pendant 3 à 6 mois sous forme de frottis sanguins conservés à sec au congélateur ; (iii) sang des personnes à examiner prélevé au doigt, recueilli sur papier filtre, et pouvant être conservé au froid et au sec comme l'antigène; (iv) test d'immunofluorescence simplifié de manière à pouvoir être exécuté par un technicien de laboratoire non spécialisé ; (v) possibilité d'examiner 200 échantillons de sang par jour par technicien. Lors de son évaluation au laboratoire de l'Institut à Kinshasa, ce test d'immunofluorescence indirecte se montra sensible, spécifique, et applicable au diagnostic de masse en région d'endémie.⁵⁹

L'étape suivante est de valider le nouveau test sur le terrain. Comme le disaient à l'époque les praticiens, " *awareness and a clinical approach are more important for the diagnosis of sleeping sickness than the perfection of techniques [...but] on the spot diagnosis at the village level, by immunological means, may prove to be invaluable* " .⁶⁰ La méthode IFAT fut validée sur environ 1.300 personnes, par application à la population entière de trois villages et d'une entreprise agricole dans le Bas-Congo, avec pour contrôle des sérums d'anciens et de nouveaux cas de trypanosomiase (contrôles positifs) et des sérums d'Européens n'ayant jamais vécu en zone endémique (contrôles négatifs) .⁶¹ Les résultats de l'IFAT furent comparés à ceux des méthodes classiques de la ponction ganglionnaire et à la titration des macro-immunoglobulines Ig M. L'IFAT se montra aussi sensible et plus spécifique que la mesure de l'Ig M. Surtout, deux pour cent des personnes examinées se

révélèrent positifs en IFAT en l'absence de tout signe clinique. Ces séropositifs en bonne santé furent suivis par examen parasitologique répété pendant plusieurs mois. Le trypanosome fut mis en évidence chez 17 des 22 séropositifs, soit dans 77% des cas. La démonstration était faite de l'existence de porteurs sains, ceux-ci constituant un réservoir de trypanosomes qui échappe aux examens traditionnels. La sérologie apporte donc bien un outil nouveau pour la surveillance et le contrôle de la maladie du sommeil.

Variation antigénique du trypanosome

Le diagnostic sérologique de la trypanosomiase par immunofluorescence, tout en constituant un progrès considérable, comporte toutefois une contrainte opérationnelle majeure: l'IFAT ne peut être effectuée on the spot at the village level. Les échantillons de sang doivent être acheminés à un laboratoire de référence équipé d'un microscope à fluorescence. Les résultats des tests ne reviennent à leur point de départ qu'après une ou plusieurs semaines. Ce délai est un handicap sérieux pour les équipes mobiles chargées du contrôle de la trypanosomiase, car ces équipes ne disposent que de quelques jours à un endroit donné pour effectuer le contrôle de la population et le diagnostic des cas suspects.

La solution à cette contrainte vint au début des années 1970 de la recherche fondamentale développée au Laboratoire de Sérologie de l'Institut par Nestor Van Meirvenne sur le phénomène de la variation antigénique des trypanosomes africains, objet de sa thèse de doctorat en sciences. Ce fut là une des plus belles aventures scientifiques de l'Institut.

Dès la découverte du trypanosome africain, les chercheurs avaient été intrigués par la succession des vagues de parasites qui se succédaient chez l'homme et l'animal infectés. Un pic parasitémique se développait dans le sang, il était lysé par les anticorps de l'hôte, un nouveau pic de rechute parasitémique se développait, celui-ci était insensible aux anticorps lytiques dirigés contre le pic précédent, et l'histoire se répétait jusqu'à la mort de l'hôte. On parlait de variation antigénique, mais sans savoir comment en mener l'étude. Van Meirvenne développa une méthodologie rigoureuse et complexe en combinant le clonage des parasites pour assurer leur homogénéité génétique et sérologique, leur cryoconservation à -196°C pour éviter toute variation incontrôlée, la production d'antisérums spécifiques de chaque clone, et l'analyse des populations de trypanosomes par immunofluorescence et par immunolyse. Deux conclusions majeures se dégagèrent.

D'une part, treize variants distincts et leurs antisérums spécifiques furent obtenus à partir d'un seul clone de *T. brucei*.⁶² En immunofluorescence, les populations clônées se montrèrent antigéniquement distinctes les unes des autres. Ces populations, ou sérotypes, furent désignées par les codes AnTat-1 à AnTat-13, AnTat signifiant Antwerp *Trypanozoon* antigenic type. Les populations clônées se révélèrent être en fait un mélange hétérogène d'un sérotype majeur, le variant cloné, au sein duquel apparaissent progressivement plusieurs variants mineurs. Lorsque la réponse immune de l'hôte élimine le sérotype majeur, l'un des sérotypes mineurs se développe à son tour, et ainsi de suite apparemment à l'infini. La variation antigénique se révèle donc être un processus spontané survenant au hasard.

L'ensemble des sérotypes issus l'un de l'autre représente une seule et même population génétique, qui fut appelée sérodème.

D'autre part, Van Meirvenne compara le sérodème AnTat avec un sérodème de *T. brucei* isolé à l'Université d'Edinburgh.⁶³ Les deux sérodèmes se montrèrent composés de collections distinctes de variants antigéniques, confirmant par là le concept de sérodème. Le plus étonnant fut de découvrir au sein de ces deux sérodèmes l'existence d'un variant antigénique présentant la même réactivité sérologique. Ce sérotype commun fut appelé isotype. Son existence avait un potentiel sérodiagnostique considérable si, comme l'avenir allait le prouver (*vide infra*), un isotype commun était partagé par les différentes souches et les différentes espèces *T. brucei* (parasite animal non infectant pour l'homme) et *T. gambiense* (maladie du sommeil).

Ces travaux originaux furent couronnés en 1982 par l'Académie royale de Médecine de Belgique.⁶⁴

En parallèle aux études de Van Meirvenne, un autre doctorant de l'Institut, Dominique Le Ray, du Laboratoire de Protozoologie, développait par immuno-électrophorèse avec l'Université de Lille l'analyse de la mosaïque antigénique du *T. brucei* étudié par le groupe de Van Meirvenne.⁶⁵ L'étude montra que chaque variant antigénique exprimait un antigène majeur, majeur tant par sa quantité que par son pouvoir immunogène de susciter une réponse massive d'anticorps par l'hôte. Cet antigène majeur, l'antigène variable, se localisait en un manteau épais à la surface du trypanosome, en confirmation des observations initiales de Vickerman.⁶⁶

Parmi les questions qui surgissent de l'ensemble de ces observations, une question-clé est de connaître le nombre, unique ou multiple, de variants antigéniques présent dans l'inoculum injecté par la mouche tsétsé lors de sa piqûre infectante. De la réponse à cette question résulterait la possibilité, ou non, de développer un vaccin contre la maladie du sommeil. La question trouva sa réponse lors du séjour sabbatique post-doctoral de Le Ray à l'Université de Glasgow chez Keith Vickerman et David Barry. Une colonie de glossines fut installée à Glasgow à partir des élevages de Tony Jordan à Bristol. La transmission cyclique des variants AnTat du *T. brucei* de Van Meirvenne fut effectuée. L'analyse des trypanosomes métacycliques des glandes salivaires de la tsétsé par immunofluorescence selon Van Meirvenne montra la présence de plusieurs types antigéniques métacycliques. La perspective d'une vaccination par un sérotype métacyclique unique s'éloignait définitivement.⁶⁷

Un test diagnostique de terrain, le CATT

Si ces études coupaient les ailes aux espoirs de vaccination, par contre les perspectives diagnostiques étaient réelles. La présence à la surface du trypanosome d'un antigène majeur et commun (isotype) ouvrait la porte à la mise au point d'un test diagnostique par agglutination directe. Le principe de ce test, ne requérant aucun matériel sophistiqué, devrait permettre de résoudre la contrainte principale du test IFAT des Wéry: être réalisable au bout de la piste dans les villages. L'équipe de Van Meirvenne se concentra immédiatement sur la question. Une nouvelle aventure commençait, en recherche appliquée cette fois: le développement, l'évaluation, la

validation, l'optimisation et la production d'un test d'agglutination directe sur carte (Card Agglutination Test for Trypanosomiasis, CATT).

Au vu des résultats d'Anvers (*vide supra*), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en la personne de Pieter De Raadt lança à la fin des années 1970 un appel pour le développement d'un test de terrain simple, rapide, robuste et peu coûteux. Dès 1978, une première version du CATT répondit à l'appel de l'OMS.⁶⁸ Cette publication, 28 ans après, reste a "citation classic" with 55 quotations over the last five years.⁶⁹ Le principe du CATT est simple. L'isotype AnTat 1-8 de *T. brucei* est cultivé sur rat, isolé du sang, fixé au formol et coloré en bleu. Pour le test, une goutte de la suspension de trypanosomes est mélangée sur un carton imperméable à une goutte du sang du patient prélevé au doigt. Si le résultat est positif, les trypanosomes de l'antigène sont agglutinés en deux minutes par les anticorps anti-trypanosome du patient, et l'agglutinat est visible à l'œil nu. Simple, facile et pas cher: tout pour plaire.

Une première évaluation du CATT en laboratoire à l'aide de sérums de trypanosés provenant du Congo, du Burkina Faso (ex-Haute Volta) et de Côte d'Ivoire, comparés à des sérums témoins négatifs, montra que le test était sensible, spécifique et adéquat pour une évaluation diagnostique dans les pays africains endémiques pour la maladie du sommeil à *T. gambiense*. Ces conclusions se confirmèrent lors des évaluations menées en Afrique avec l'appui de l'OMS: en 1978 en Côte d'Ivoire avec Stanghellini (Office Central de Contrôle des Grandes Endémies), en 1979 au Congo avec Ruppel et Bruneel (Bureau Central de la Trypanosomiase et Fond Médical Tropical) à l'occasion d'un Cours OMS sur la Trypanosomiase organisé à Kinshasa par Wéry, Van Meirvenne et Magnus.

L'optimisation du test par l'équipe d'Anvers se poursuivit au début des années 1980 en testant d'autres isotypes d'AnTat 1-8 en vue d'une plus grande sensibilité du test. Le meilleur réactif se montra être l'isotype LiTat 1-3 du trypanosome de la maladie du sommeil *T. gambiense*.

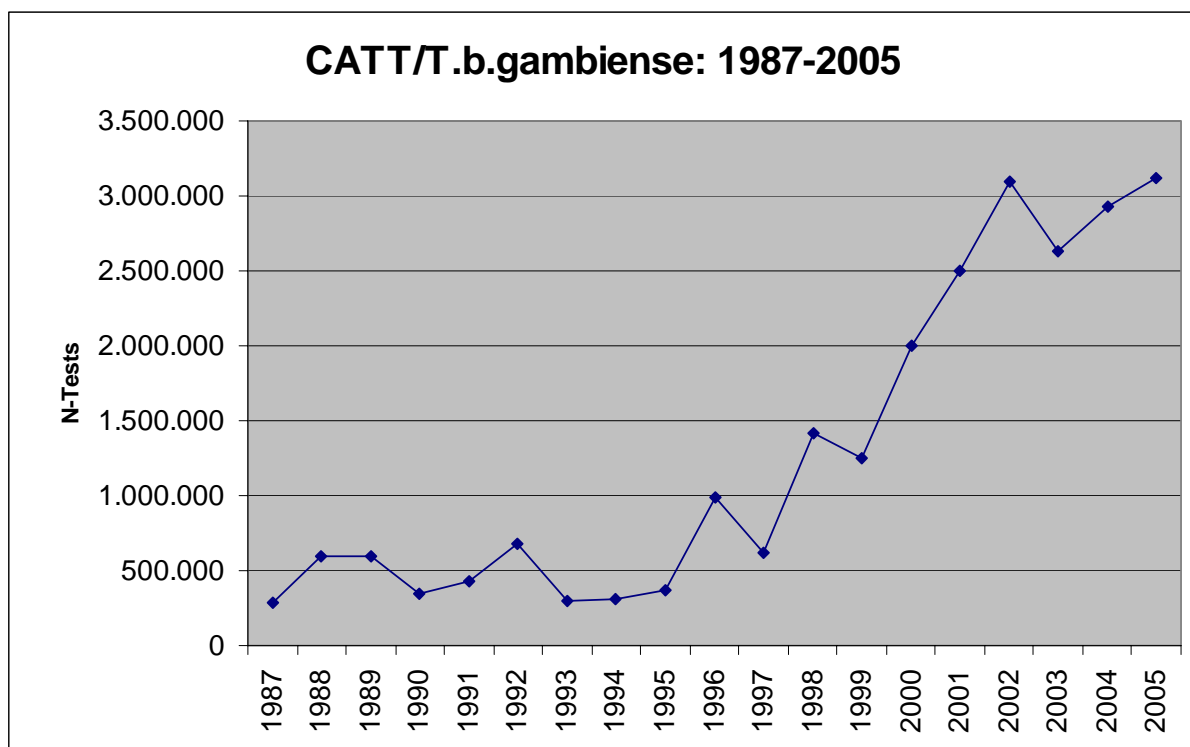
Restait encore à résoudre les problèmes de la stabilité à long terme des réactifs et de la production en masse de centaines de milliers de doses de l'antigène CATT. La Division Recherche et Développement de la firme RIT-Smith Kline de Genval, Belgique exprima son intérêt pour commercialiser le test. L'expérience de la firme permit de réussir la lyophilisation de l'antigène et la production commerciale commença en 1983. L'OMS organisa une évaluation multi-centres du CATT et de deux autres tests – candidats dans sept pays d'Afrique Centrale et de l'Ouest. Le CATT en ressortit comme le test le plus performant et fut adopté par l'OMS. Smith Kline-RIT organisa alors avec l'Institut en 1983 un Symposium international où le CATT et les résultats de son évaluation furent présentés à un large public.⁷⁰

Mais les exigences de la production en masse de trypanosomes vivants, infectieux pour l'homme (*T. gambiense*) et antigéniquement variables se révélèrent rapidement incompatibles avec les règles industrielles. Celles-ci imposaient la production de lots d'un minimum de 100.000 test chacun. La variation antigénique spontanée du produit ne put être contrôlée à cette échelle, et le réactif perdit une partie de sa spécificité. En 1987, à la demande de Smith Kline-RIT, l'Institut reprit à son compte la production de l'antigène CATT, la firme se chargeant de la lyophilisation et de la vente des trousse diagnostiques. Finalement, en 1990, Smith Kline-RIT devenu

Smith Kline-Beecham entreprit une réorganisation interne et décida d'arrêter toutes les activités CATT.

L'Institut estima de son obligation morale d'assurer la disponibilité du CATT ainsi que celle de ses réactifs accessoires et appareils auxiliaires. Le Laboratoire de Sérologie assura entièrement cette responsabilité à partir de 1990. A la fin des années 1990, la demande de tests CATT devint très importante (fig. 1), suite à l'extension dramatique de la maladie du sommeil en Afrique Centrale (voir fig. 2) et à la multiplication consécutive des programmes de contrôle, en particulier depuis 1998 la reprise de l'aide structurelle de la Coopération Belge au Programme National de Lutte contre la Trypanosomiase Humaine Africaine en République du Congo. Afin de faire face à ces besoins, l'Institut érigea en 2002 un Service de Technologie Appliquée et de Production, confié à Eddy Magnus. Depuis, ce Service gère la production du CATT et d'autres test diagnostiques non commercialement disponibles, ainsi qu'une banque de trypanosomes et une banque de sérums de référence. Depuis 2002, le Service de Production réussit le tour de force de produire environ 3 millions de tests CATT par an.⁷¹

Figure 1.- Production of CATT tests for sleeping sickness due to *T. gambiense* by the Institute Production Unit from 1987 till 2005 .⁷¹



Génétique moléculaire de la variation antigénique

From the discoveries of Van Meirvenne's team on the process of antigenic variation in trypanosomes, it was obvious that the instructions for expressing the variable antigens are built into the genome of the individual trypanosomes. As such, serodemes and their isotypes provide a unique, fascinating model for basic research on genetics and immunochemistry.

Une collaboration extrêmement fructueuse fut entamée sur ce sujet par l'Institut avec Maurice Steinert et Etienne Pays, du Département de Biologie Moléculaire de l'Université Libre de Bruxelles. Steinert avait déjà une réputation internationale bien établie pour avoir été le premier, en 1960, à découvrir la présence d'ADN dans la mitochondrie, travail réalisé à Elisabethville (aujourd'hui Lubumbashi) avec Georges Boné sur le *Trypanosoma mega* de la grenouille. Les recherches génétiques appliquées à la variation antigénique des trypanosomes africains progressèrent rapidement grâce au modèle d'Anvers: de 1981 à 1986, neuf travaux furent publiés dans des revues internationales de haut niveau. Ces découvertes suscitèrent une émulation mondiale et firent du protozoaire *Trypanosoma brucei* le modèle génétique successeur de la bactérie *Escherichia coli*. A son tour, l'ensemble de ces recherches fut couronné en 1986 par l'Académie royale de Médecine de Belgique.⁷²

By 1986 the advances in the knowledge of the genetics of antigenic variation achieved by Brussels with Antwerp could be summarized as follows. The switch of antigen type is operated by the sequential activation, in a telomeric expression site of a chromosome, of a large number of genes coding for variant surface glycoproteins (VSG). This activation generally occurs following duplicative transposition of the gene to the expression site. However, telomeric VSG genes may also have access to the expression site by a reciprocal recombination. Moreover, telomeric VSG genes can be activated by a still unknown mechanism, without any visible DNA rearrangement; the bearer telomere then becomes a novel expression site that replace the previous one, which is inactivated. Access of the VSG gene to the expression site seems to be facilitated by the existence of both upstream and downstream repeated, conserved sequences. Both repeats are particularly abundant in the case of the telomeric genes and they could account for the early expression of some antigen types. The expression site is inactivated soon after ingestion of the trypanosome by the tsetse fly and VSG synthesis is thus completely stopped. VSG synthesis resumes in the metacyclic trypanosomes, at the end of the developmental cycle of the parasite in the fly. Metacyclic forms express a much reduced repertoire of VSGs, whose genes might be specifically located in telomeres of the large chromosomes. On the other hand, numerous small chromosomes are carrying other VSG genes, extending the general repertoire expressed by the bloodstream trypanosomes to a thousand antigen types.

Et *Trypanosoma gambiense*?

T. brucei se prête particulièrement bien aux expériences de laboratoire par sa multiplication rapide chez la souris blanche, son établissement aisé chez la glossine, et sa non-infectivité pour l'homme. Mais il fallait confirmer les découvertes faites avec *T. brucei* chez le trypanosome de l'homme *T. gambiense*. Ce dernier est fort peu infectant pour les animaux de laboratoire. Ce fut le mérite de l'équipe de Kinshasa d'isoler de l'homme et d'adapter au rat et à la souris de laboratoire de nombreuses souches de *T. gambiense*. De retour à l'Institut, Wéry et son groupe purent mettre au point un modèle expérimental d'infection chronique à *T. gambiense* qui reproduisait parasitologiquement et cliniquement l'évolution de la maladie chez l'homme. De 1980 à 1986, en collaboration avec Paul Gigase et Eric Van Marck, du Laboratoire d'Immuno-pathologie de l'Institut, il en résulta une série d'études anatomo-pathologiques qui permirent une meilleure compréhension de l'infection

chronique et qui mirent en évidence le plexus choroïde comme porte d'entrée du trypanosome dans le cerveau .⁷³

Low parasitaemia in patients infected with *T. gambiense* and the limited infectivity of the latter to laboratory rodents result in poor diagnosis and isolation. To solve these problems, a field kit for *in vitro* isolation (KIVI) was developed at the Institute that allows multiplication of trypanosomes in a specific culture medium. KIVI was extensively tested in Ivory Coast and Congo with blood samples from both man and domestic animals, and it proved to be of operational value. By opening the way to the collection of large number of trypanosome isolates, KIVI led to comprehensive studies on population genetics and molecular epidemiology of *T. gambiense*. KIVI also improved parasitological diagnosis of *T. gambiense* infection in man, especially in asymptomatic carriers, and in potential animal reservoir.⁷⁴

Strategic research

L'introduction des tests sérologiques, et en particulier du CATT, comme tests diagnostiques sur le terrain provoqua une cascade de remises en question des stratégies de diagnostic établies depuis le début du XX^e siècle: sélection clinique, parasitologique ou sérologique des sujets suspects de trypanosomiase? Place et valeur de la ponction ganglionnaire? Place des techniques de concentration des trypanosomes sanguins? Rapport coût/efficacité des différentes stratégies possibles? Remue-ménage et remue-méninges, sur le terrain en Afrique comme à l'Institut. Dans l'Institut même, il s'ensuivit un effet fédérateur chez tous ceux qui étaient impliqués de près ou de loin dans la recherche en trypanosomiase: biologistes, vétérinaires et médecins des différents laboratoires et départements concernés.

C'est ainsi, par exemple, qu'en 1988 Ivan Beghin, de l'Unité de Nutrition, proposa d'appliquer la méthodologie du modèle causal à la problématique de la maladie du sommeil. La proposition parut d'emblée attrayante. Du point de vue pratique, les échanges souhaités par les scientifiques des différentes disciplines présentes à l'Institut étaient handicapées, de l'avis général, par les différences de vocabulaire propres à chaque discipline: santé publique, épidémiologie, médecine vétérinaire, biologie, médecine clinique. Développer ensemble un modèle causal permettrait d'intégrer l'expérience de chacun, et par conséquent d'acquérir un vocabulaire commun. Conceptually, the causal model does help structure hierarchically the set of hypotheses concerning the causes and mechanisms leading to the phenomenon under study, in this case sleeping sickness due to *T. gambiense*. The aim of the Antwerp group was to develop an alternative look at the relations between the determinants of sleeping sickness as a disease that keeps eluding successful control. Douze scientifiques représentant sept laboratoires et disciplines de l'Institut se réunirent deux à quatre fois par mois pendant six mois. Un modèle causal fut entièrement développé. La compréhension mutuelle s'améliora nettement. Le modèle causal qui en résulta fut appliqué avec succès en Uganda à la maladie du sommeil à *T. rhodesiense* par Aimé De Muynck, Epidémiologie, as guiding framework for the critical examination of the conceptual background of the "Masterplan for Tsetse and Trypanosomiasis Research and Control in Uganda". L'ensemble fut publié à l'occasion d'un Workshop on Modelling Sleeping Sickness Epidemiology and Control organised at the Institute with the sponsorship of WHO/TDR.⁷⁵

Plus récemment, en 2002, la volonté de synergie multidisciplinaire s'est concrétisée à l'Institut par la création d'un groupe de recherche interdépartemental sur les maladies négligées (Inter Departmental Neglected Diseases research group, IDND). Les cinq départements de l'Institut sont représentés dans l'IDND. Les priorités du groupe sont la trypanosomiase, la leishmaniose et la cysticercose. L'objectif général est de définir une stratégie commune de recherche, de la coordonner, et de se donner un soutien mutuel à toutes les phases de la recherche, depuis le développement d'une proposition de recherche jusqu'à son exécution, et à l'analyse et la présentation de ses résultats. Dans le cas de la trypanosomiase, les départements de Parasitologie et de Santé Animale combinent leur large expertise du diagnostic, du vecteur et de la cartographie par positionnement géosatellitaire (geographical Information System, GIS) ; le département de Santé Publique et son Unité d'Epidémiologie apportent leur contribution méthodologique dans les domaines de la validation, de la modélisation mathématique, et de l'analyse coût/efficacité ; le département des Sciences Cliniques soutient le développement de laboratoires nationaux de référence. En 2002, le groupe IDND a analysé les priorités de recherche dans le domaine de la maladie du sommeil au Congo. Trois propositions de thèse de doctorat soumises par des collègues congolais furent approuvées. Un projet de stratégie globale du diagnostic de la maladie du sommeil fut soumis à l'OMS et aux Centers for Disease Control. En 2003, une étude multidisciplinaire du problème de la maladie du sommeil dans la zone urbaine de Kinshasa fut entamée avec le soutien de la Coopération Belge, avec comme centre de référence l'Institut National de Recherche Biomédicale (INRB) à Kinshasa.⁷⁶ En 2004, la première étude de l'épidémiologie de la maladie du sommeil à Kinshasa fut publiée par les équipes belge et congolaise.⁷⁷ En 2005, les différentes stratégies de dépistage de la trypanosomiase humaine à *T. gambiense* au Congo furent comparées par Pascal Lutumba, y compris leurs coûts respectifs. La stratégie basée sur le CATT se montra nettement plus efficace que la stratégie par palpation ganglionnaire.⁷⁸ Ainsi se voyait documentée objectivement la discussion de la place respective de la clinique, de la sérologie et de la parasitologie pour le dépistage de la maladie du sommeil dans les populations à risque. A suivre. La parole est aux responsables des programmes nationaux de contrôle.

And more...

A colony of several species of *Glossina* has been established in the Laboratory of Entomology by Pierre Elsen since 1987.⁷⁹ The colony is currently providing tsetse flies for cyclical transmission experiments at the Institute (departments of Animal Health and of Parasitology), in Belgium within collaborative projects with the Free Universities of Brussels, and abroad (Institute of Genetics, University of Glasgow). Par transmission cyclique de *T. brucei*, cette colonie a permis à Van den Abbeele de découvrir et de caractériser en 1999 une étape inconnue du cycle de développement du trypanosome dans la mouche tsé-tsé, étape que doit franchir le parasite entre l'intestin et les glandes salivaires de la mouche.⁸⁰

Since 1986 the collaboration between Brussels and Antwerp on the genetics of African trypanosomes has been carried on further without interruption. Pays at the University of Brussels has taken over from Steinert and, he was granted in 1996 the most prestigious Belgian scientific award, the Francqui Prize.

At the Institute, Philippe Büscher is the successor of Van Meirvenne, he keeps developing diagnostic research and he became a member of the WHO/TDR Sleeping Sickness Steering Committee. The Laboratory of Serology has been renamed Unit of Parasite Diagnostics, while the Laboratory of Protozoology has achieved its mutation into a Unit of Molecular Parasitology.

In the Congo, strong links are being developed with INRB at Kinshasa, where a National Reference Laboratory for Human African Trypanosomiasis is now fully operational, with local production of diagnostic kits as the result of technological transfer from Antwerp.

Conclusion

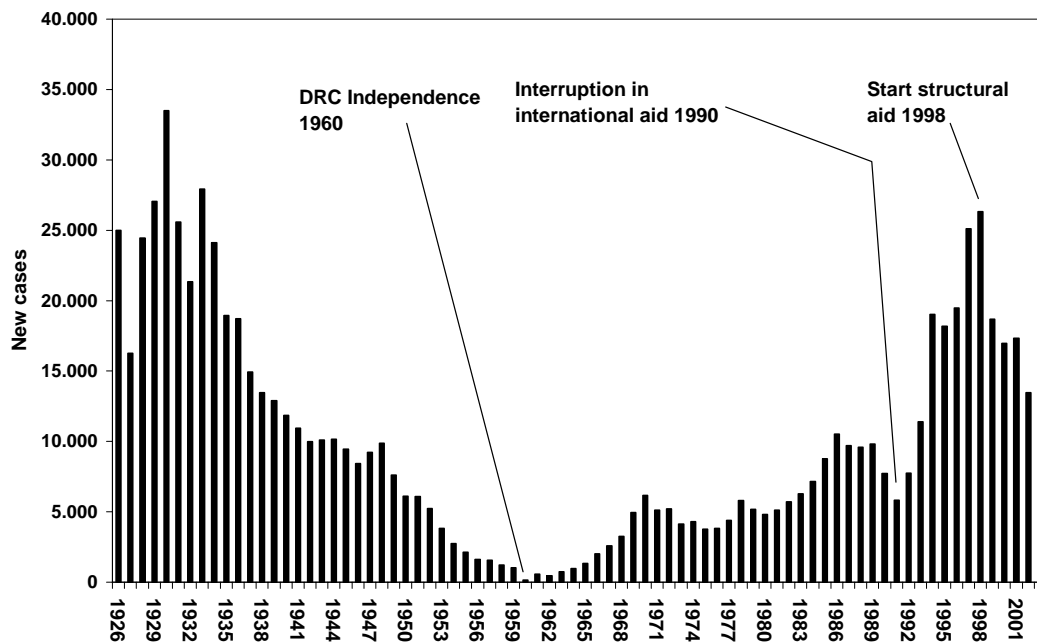
“A number of workers who have experience with trypanosomiasis in Africa believe that there are two types of sleeping sickness. The first type is sleeping sickness as it presents itself in conferences and in textbooks. The second type is sleeping sickness as it present itself in villages, rural health centres and rural hospitals” .⁸¹

Dès le début du XX^e siècle, nos premiers directeurs Van Campenhout, Broden et Rodhain ont été confrontés aux problèmes du diagnostic, du traitement et du contrôle de la maladie du sommeil. Il peut paraître frustrant de constater que les mêmes problèmes restent posés aujourd’hui malgré la recherche et le développement d’outils performants par l’Institut au cours des quarante dernières années.

Les protocoles des diagnostics clinique et parasitologique ont été définis avant 1910, en particulier par Broden et Rodhain. L’arsenal thérapeutique s’est lentement diversifié tout en restant lourd, coûteux et le plus souvent toxique. Ces moyens ont permis aux équipes mobiles du Service d’Hygiène de la Colonie de parvenir à endiguer progressivement la maladie du sommeil à partir de 1920, puis de réussir son contrôle entre 1950 et 1960. Contrôle apparent seulement, comme le montre la remontée rapide de l’endémie (figure 2) dès l’arrêt ou le ralentissement des équipes mobiles en 1960 au Congo .⁸²

L’heureux maintien de l’existence de l’Institut d’Anvers après la décolonisation lui a permis de participer en première ligne à la découverte d’outils nouveaux pour le diagnostic, en particulier le sérodiagnostic et les tests adaptés aux conditions du terrain. Ceci n’a pu se faire qu’en étant présents physiquement sur le terrain et en collaboration étroite avec les partenaires locaux. Un deuxième apport significatif de l’Institut a été l’application des méthodes épidémiométriques à l’épidémiologie de la maladie du sommeil. Cet apport a permis ensuite l’élaboration de stratégies de lutte prenant en compte objectivement l’ensemble des acquis antérieurs. A partir de ces connaissances nouvelles, le troisième apport significatif de l’Institut, et le plus important à long terme, a été et reste la formation des partenaires d’outremer et le transfert technologique lié à cette formation.

Figure 2.- Number of new cases of human sleeping sickness in the Democratic Republic of Congo from 1926 till 2003. ⁸²



Est-ce à dire que le retour à un contrôle efficace de la maladie du sommeil est proche au Congo? Les pays endémiques, et le Congo en particulier, restent fragiles: le défaut de ressources pour la santé, et donc le défaut de ressources humaines, s'opposent à l'efficacité du contrôle. Le jour où le contrôle sera redevenu effectif, se poseront alors les questions de son efficacité et de son maintien: combien de porteurs sains ne sont pas détectés, comment les traiter, où et comment maintenir la surveillance, quel serait le rôle des systèmes de santé si ceux-ci étaient restaurés? Ce jour-là, il faudra se rappeler la question soulevée en 1992 par Jean Burke après qu'il ait dirigé pendant près de trente ans la lutte contre la maladie du sommeil au Congo. La voix de Burke vient de s'éteindre, en même temps que celle de P.G. Janssens, rendons-leur ici la parole: *"Depuis que l'existence de la maladie du sommeil a été reconnue en Afrique [...] il y a quelque 600 ans, son extension semble bien s'être faite principalement par vagues successives depuis la seconde moitié du XIX^e siècle. Une première vague épidémique se leva vers 1885. Elle fut suivie par une seconde vers 1920 qui se stabilisera en 1940. Une troisième vague dont les remous ne semblent pas encore apaisés a surgi vers 1960. On reste toujours confronté au problème épidémiologique troublant de la résurgence des anciens foyers éteints malgré un contrôle régulier. L'intervalle souvent très long (un quart de siècle) entre l'extinction du foyer et la nouvelle flambée justifie l'appellation paradoxale de " nouveaux anciens foyers ". Aucune des explications qui ont été avancées pour tenter d'expliquer le phénomène n'est pleinement satisfaisante. [...] Une hypothèse semble plausible: le phénomène reposerait sur un mécanisme d'immunité (de type prémunition) acquise par les individus vivant dans ces foyers. Après une flambée du foyer et son contrôle, la communauté possède un degré élevé d'immunité. Peu à peu la couverture immunitaire devient parcellaire pour disparaître complètement lorsque la nouvelle génération aura pris la place de l'ancienne. Les conditions seront à nouveau favorables pour l'introduction fortuite de trypanosomes*

humains qui pourront infecter un certain nombre d'individus non protégés. Ceux-ci seront à l'origine d'une nouvelle flambée ".⁸³

Notes

1. Fain, Henry & Janssens 1992, 1115-1147
2. AITM # 5.3.1, Five letters exchanged between Rodhain and Dubois in 1915 and 1916
3. Wanson 1950, 667-863
4. Fain 1971, 599-606
5. See for instance Uketi *et al.* 1985, 347-356
6. Rodger 1977, 1-195
7. Henry 1988, 1-211
8. Coosemans 2006, personal communication
9. Wéry & Janssens 1992, 1237-1289
10. Van Campenhout & Dryepondt 1901, 16-116
11. Broden 1906, 1-70
12. Wéry & Janssens 1992, 1237-1289
13. Garnham 1966, 1114 pp
14. Rodhain *et al.* 1913, 259-278
15. Garnham 1966, 1114 pp
16. Rodhain 1926, 828-838
17. Rodhain 1953, 283-292
18. Rodhain 1941, 118-123
19. Garnham 1966, 1114 pp
20. Rodhain & van den Berghe 1936, 521-531
21. Garnham 1966, 1114 pp
22. Rodhain 1948, 39-49
23. Rodhain & Dellaert 1955, 757-776
24. Rodhain 1956, 99-103
25. Garnham 1966, 1114 pp
26. Rodhain & Jadin 1964, 531-535
27. Vincke & Lips 1948, 97-104
28. Lambrecht 1995, 11-15
29. Jadin 1965, 473-496
30. Wéry & Janssens 1992, 1237-1289
31. Anonymous 1963, 873-874
32. Garnham 1964, 267-272
33. Wéry & Coosemans 1980, 137-162
34. Wéry *et al.* 1986, 309-324 ; Coosemans *et al.* 1987, 151-156
35. Coosemans 1991, 157-165
36. Van Bortel W. *et al.* 2000, 335-340 ; Trung *et al.* 2004, 230-237
37. Van Geertruyden *et al.* 2004, 35-40 ; AITM, Annual Report 2004, 85
38. Letter from King Leopold II to the Secretaries-general of the Congo Free State, dated 3 June 1906, quoted in " La santé en Afrique belge", 1958, Inspection Générale de l'Hygiène du Ministère du Congo belge et du Ruanda-Urundi, Infor-Congo, 16
39. Janssens 1992, 1403-1482
40. AITM, Fond Dubois 3.26, Baptist Missionary Society, letter dated 20 July 1903
41. Janssens 1991, 1003-1015
42. Rodhain 1916, 38-71
43. Bourguignon , Dryepondt & Firket 1898, 187-204
44. Van Campenhout & Dryepondt 1901, 141-152
45. Dutton 1902, 881-884
46. Castellani 1903, 435
47. Bruce , Nabarro & Greig 1903, 1-39
48. Thomas & Breinl 1905, 1-97
49. Broden 1906, 71-187
50. AITM # 5.6, copy of a letter from Dutton to Ross, dated Leopoldville February 1st , 1904, original registered at the Liverpool School as TM / 14 / DuJ.10
51. Dutton & Todd 1906, 23-38
52. Broden & Rodhain 1908, 3-113

53. Burke 1992, 1482-1495
54. Pearce 1930, 1-339
55. Letter from King Leopold II to the Secretaries-general of the Congo Free State, dated 3 June 1906, quoted in " La santé en Afrique belge", 1958, Inspection Générale de l'Hygiène du Ministère du Congo belge et du Ruanda-Urundi, Infor-Congo, 16
56. Burke 1992, 1482-1495
57. Neujean 1952, 1-3
58. Taelman *et al.* 1987, 607-614
59. Wéry *et al.* 1970, 613-634
60. Buyst 1975, 551-557
61. Wéry *et al.* 1970, 711-730
62. Van Meirvenne, Janssens & Magnus 1975, 1-23
63. Van Meirvenne *et al.* 1975, 25-30
64. Vervoort, Magnus, Le Ray & Van Meirvenne 1983, 329-353
65. Le Ray 1975, 129-311
66. Vickerman 1969, 163-179
67. Le Ray, Barry & Vickerman 1978, 300-302
68. Magnus, Vervoort & Van Meirvenne 1978, 169-176
69. Roelants, Schoonbaert & Demedts 2006, [Part 2, Chapter E in this book]
70. Prince Leopold Institute of Tropical Medicine & Smith Kline-RIT 1984, 1-89
71. Magnus 2006, CATT-*T.b. gambiense* : historiek 1978-2005, internal document, 5 pp
72. Steinert, Pays, Van Meirvenne & Le Ray 1986, 164-177
73. Van Marck *et al.* 1983, 173-182
74. Truc *et al.* 1992, 627-629
75. Antwerp Trypanosomiasis Causal Modelling Group 1989, 49-72
76. AITM, Annual Report 2002, 70-73; Annual Report 2004, 40 and 110
77. Robays *et al.* 2004, 869-875
78. Lutumba *et al.* 2005 a, 347-356
79. Elsen *et al.* 1993, 439-449
80. Van den Abbeele *et al.* 1999, 469-478
81. Buyst 1975, 551-557
82. Lutumba *et al.* 2005 b, 1382-1388
83. Burke 1992, 1482-1495