

## **Les avancées de la recherche dans l'élaboration d'un vaccin contre le paludisme**

**Karine DUMAY**

Sous la direction de Emmanuelle Jannès-Ober  
Responsable du centre de documentation de l'Institut Pasteur

# Sommaire

<b>PARTIE 1: DÉFINIR LE SUJET .....</b>	<b>6</b>
1. POURQUOI LE PALUDISME ? .....	6
2. STRATÉGIE DE RECHERCHE .....	6
3. DIFFICULTÉS RENCONTRÉES .....	7
<b>PARTIE 2 :RECHERCHER LES DOCUMENTS .....</b>	<b>8</b>
4. POUR DÉBUTER .....	8
5. INTERNET .....	9
6. LES BASES DE DONNÉES DE L'ENSSIB.....	11
6.1. <i>INGENTA</i> .....	11
6.2. <i>CSA</i> .....	12
6.3. <i>OCLC</i> .....	13
6.4. <i>PASCAL BIOMED</i> .....	14
6.5. <i>Les bases de données d'ELSEVIER</i> .....	15
6.5.1 MEDLINE : .....	16
6.5.2 EMBASE : .....	17
6.5.3 BIOSIS PREVIEW et ELSEVIER BIOBASE .....	18
6.6. <i>DIALOG WEB</i> .....	19
6.7. <i>SUDOC</i> .....	19
7. LES BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES DE LYON 1 .....	20
7.1. <i>Le département de parasitologie et des pathologies exotiques</i> .....	20
7.2. <i>Le catalogue de Lyon 1 Santé</i> .....	21
7.3. <i>Les CURRENT CONTENTS de Lyon 1 Sciences</i> .....	21
8. OBTENTION DES DOCUMENTS .....	22
8.1. <i>Science Direct</i> .....	22
8.2. <i>La bibliothèque de Lyon 1 Santé</i> .....	22
8.3. <i>Le catalogue de l'Institut Pasteur</i> .....	23
9. ESTIMATION DU TEMPS ET DU COÛT .....	24
<b>PARTIE 3 : SYNTHÉTISER LES DOCUMENTS .....</b>	<b>26</b>

1. GLOSSAIRE .....	26
2. QU'EST CE QUE LE PALUDISME ? .....	28
3. COMMENT SE DÉVELOPPE LE PARASITE ? .....	29
4. LES CANDIDATS VACCINS : .....	30
4.1. <i>Les candidats vaccins au stade hépatique :</i> .....	31
4.2. <i>Les candidats vaccins au stade érythrocytaire</i> .....	32
4.3. <i>Les candidats vaccins qui empêchent la transmission du parasite</i> .....	33
4.3.1 Les antigènes de pré-fécondation .....	34
4.3.2 Les antigènes de post-fécondation .....	34
4.3.3 La chitine comme antigène .....	35
5. QUEL VACCIN POUR LE FUTUR ? .....	35
5.1. <i>NYVAC-Pf7</i> .....	36
5.2. <i>MustDO</i> .....	37
5.3. <i>Les approches anti-épidémies</i> .....	37
6. LE CANDIDAT VACCIN SPf66 : UN FAUX ESPOIR ? .....	38
7. LES SÉQUENÇAGES DES GÉNOMES DU MOUSTIQUE ET DU PARASITE .....	39
7.1. <i>Le séquençage du génome d'Anophele Gambiae</i> .....	39
7.2. <i>Le séquençage du génome du parasite</i> .....	40
8. POLITIQUE MONDIALE ET ENJEUX COMMERCIAUX .....	41
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>43</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>44</b>
<b>TABLE DES ANNEXES</b> .....	<b>53</b>

<p>Toute reproduction sans accord express de l'auteur à des fins autres que strictement personnelles est prohibée.</p>
--

## **Les avancées de la recherche dans l'élaboration d'un vaccin contre le paludisme**

### Résumé :

Le paludisme ou malaria tue plus d'un million de personnes chaque année et son incidence ne cesse de croître. Le besoin d'un vaccin efficace est plus que jamais nécessaire. Une difficulté majeure dans la recherche pour un vaccin est que le parasite de la malaria possède des milliers d'antigènes dans le système immunitaire humain qui mutent durant leur cycle de vie. Identifier ceux qui peuvent être des cibles pour un vaccin s'avère compliqué et long. Beaucoup de candidats vaccins ciblent des étapes du cycle de vie de la malaria (le stade hépatique, le stade érythrocytaire, le stade du blocage de la transmission...). Cependant, il serait préférable qu'un seul vaccin multi-stades offre une protection complète tant aux visiteurs qu'aux populations des zones endémiques. Récemment, la découverte des génomes du moustique et du parasite ont fait faire un pas de géant à la recherche dans son combat contre la malaria.

### Mots clefs :

-Malaria, paludisme, vaccin, parasite, Plasmodium Falciparum, moustique, Anopheles Gambiae, stade hépatique, stade érythrocytaire, stade du blocage de la transmission, vaccin multi-stades, génome.

## **Research 's progress for the development of the paludism vaccine**

### **Abstract:**

Paludism or malaria is still killing over one million people each year and its incidence is increasing. The need for an effective vaccine is greater than ever. A major difficulty with vaccine research is that the malaria parasite presents thousands of antigens to the human immune system that vary throughout its life cycle. Identifying those that may prove to be vaccine targets is complicated and time consuming. Most vaccines are targeted at individual stages (pre-erythrocytic stage, erythrocytic stage, transmission blocking stage...) of the malaria life cycle. Although it is likely that only the development of a multistage vaccine will offer complete protection to both visitors and residents of a malaria-endemic area. Recently, the discovery of the parasite and mosquito's genome helped the research in his battle against malaria.

### **Keywords:**

-Malaria, paludism, vaccine, parasite, Plasmodium Falciparum, mosquito, Anopheles Gambiae, pre-erythrocytic stage, erythrocytic stage, transmission blocking stage, multistage vaccine, genome.

## Partie 1: Définir le sujet

### 1. Pourquoi le paludisme ?

Je tenais à traiter pour ce rapport bibliographique un sujet scientifique et médical. J'ai contacté l'Institut Pasteur de Paris où Mme Jannès-Ober travaille. Après m'avoir proposé plusieurs sujets, c'est finalement « *Les avancées de la recherche dans l'élaboration d'un vaccin contre le paludisme* » qui a été retenu. Il s'agissait en premier temps de faire remonter mes recherches jusqu'en 1998. Cependant, la richesse de ce sujet est telle que toutes les recherches ont été effectuées à partir de 2000. Je constaterais plus tard que la majorité des découvertes se situe autour de l'année 2002.

### 2. Stratégie de recherche

Les premiers résultats de mes recherches me font comprendre qu'il faudra assimiler un vocabulaire qui m'est totalement inconnu (antigènes, anticorps et autres stades du cycle de vie du parasite...). Partant avec aucune connaissance du sujet, j'ai décidé de rechercher, en premier lieu, de la documentation de vulgarisation afin de mieux définir le paludisme et de me forger une connaissance de cette maladie. Puis en deuxième lieu, il a été décidé que le sujet nécessitait l'interrogation de bases de données scientifiques médicales afin d'obtenir une bonne qualité d'information. Il est clair que pour ce sujet, c'est sur les articles que je me suis le plus appuyée pour mes recherches, les ouvrages étant inexistant.

Les articles de vulgarisation m'ont permis de trouver un certain vocabulaire et une liste de descripteurs a commencé à se créer. Ces derniers m'ont aidé à

interroger les bases de données pertinemment. Cependant, afin d'éviter une surcharge d'information, les recherches ont été commencées avec de simples descripteurs (malaria/paludisme et vaccin).

### **3. Difficultés rencontrées**

Bien que les articles concernant ce sujet soient nombreux, il m'est vite apparu que ces derniers étaient à plus de 80 % en anglais. Il a donc été nécessaire de réaliser un important travail de traduction et de compréhension. Un premier travail de recherche d'articles généraux a été réalisé afin de me permettre de comprendre les articles trop spécialisés et de me forger un vocabulaire concernant les descripteurs en langue anglo-saxonne.

De plus, un tri parmi les principaux antigènes utilisés pour un futur vaccin a été nécessaire. En effet, il existe un trop grand nombre d'antigènes pour qu'ils soient tous traités dans cette synthèse. Ainsi, ceux qui paraissaient les plus prometteurs ont été ici étudiés.

## Partie 2 :Rechercher les documents

### 4. Pour débiter

#### L'Encyclopédie Universalis

Afin de me forger une connaissance du sujet, j'ai recherché des documents généraux. Ainsi, ma première recherche a été effectuée avec l'Encyclopédie Universalis. Concrètement, il est apparu que le terme paludisme avait pour synonyme malaria et j'ai découvert un premier vocabulaire qui m'a permis d'approfondir mon sujet.

#### CD-Rap

Ensuite, le besoin d'articles de vulgarisation a été nécessaire et le CD-Rom de la Bibliothèque Municipale de Lyon présent à l'Ensib m'a permis de les localiser. CD-rap est un CD-Rom de dépouillement de périodiques des bibliothèques de la ville de Lyon. Son utilisation simple m'a permis de trouver trois articles de revues pertinents pour ma recherche. Il est à noter qu'aucune réponse n'a été donnée pour le terme « malaria » contrairement à ce qui se passera plus tard pour l'interrogation des bases de données.

Termes de recherche	Documents trouvés	Documents pertinents
Paludisme	22	3
Paludisme et vaccin	5	3
Malaria	0	0



**Le MESH de Medline:** <http://www.cf.nlm.nih.gov/class/senlet/searchindex>

Ma connaissance sur le paludisme s'étant développée, je décidais avant d'appréhender les bases de données de rechercher dans le thésaurus Mesh de Medline les caractéristique d'indexation du paludisme. En effet, dès mes premières recherches, un constat a été établi sur le fait qu'il y avait 2 termes pour la même maladie (à savoir, paludisme et malaria). Lequel serait le plus pertinent pour cette recherche ? Ainsi, j'ai pu constater que le terme « paludisme » était plus utilisé dans les documents destinés au grand public et qu'il était remplacé dans le thésaurus propre aux bases de données médicales par « malaria » (cf. annexe 1). Par conséquent, contrairement au CD-Rom de la bibliothèque municipale de Lyon, le terme « malaria » deviendra pour l'interrogation de ces bases, le terme le plus approprié.

## **5. Internet**

**Moteurs de recherche et annuaires généraux :** ([www.google.com](http://www.google.com) , [www.altavista.com](http://www.altavista.com) , [www.voilà.fr](http://www.voilà.fr) et [www.yahoo.com](http://www.yahoo.com) )

Toujours à la recherche de documents généraux, les moteurs et annuaires de recherches m'ont paru indispensables. J'espérais trouver des sites consacrés à cette maladie surtout par des organismes tels que l'OMS et l'Institut Pasteur. En utilisant dans tout le web des termes comme malaria, paludisme et vaccin, plusieurs types de sites web sont apparus.

Ainsi, le premier type concerne des sites d'informations destinés au grand public et tout particulièrement aux voyageurs. Ces derniers étant des victimes potentielles de la maladie, il s'agit de les prévenir et de leur donner les informations spécifiques pour aller dans des zones endémiques.

Le deuxième type de sites concernant l'histoire du paludisme depuis sa découverte jusqu'aux traitements actuels. En effet, nombre de ces sites retracent les dégâts et conséquences de la maladie dans le monde. Cependant, peu sont mis à jour régulièrement.

Le troisième type est d'ordre gouvernemental. Il s'agit en fait de sites d'informations et d'aide aux pays touchés par le paludisme. On peut y trouver une liste de mesures à prendre pour prévenir la maladie et des programmes d'aides financières et matérielles.

Le quatrième type est réalisé par des organismes scientifiques qui font état brièvement de leurs avancées. Ce type de sites m'a été utile car il m'a donné des informations récentes concernant le décodage des génomes du moustique et du parasite.

Il est à noter que l'interrogation de ces outils de recherche n'a donné que très peu de résultats concernant l'élaboration d'un vaccin. Il s'agissait plutôt d'annonces de presse destinées encore au grand public. Certes, il faut savoir que les recherches pour ce vaccin supposent de gros enjeux pour le laboratoire qui l'élaborera. La primeur des résultats étant donnée sous forme de pré-publications dans les bases de données, il sera plus pertinent d'interroger ces dernières.

**Les annuaires universitaires :** [www.cismef.org/](http://www.cismef.org/) et <http://omni.ac.uk/browse/>

En interrogeant ces annuaires médicaux universitaires, je retrouve de nombreux liens vers des sites d'organismes de recherche que j'ai pu trouver avec les moteurs de recherche. Pour la plupart il s'agit de sites de prévention destinés au grand public. Cependant, l'interrogation de ces annuaires a nécessité un vocabulaire issu du Mesh. La recherche devient donc plus scientifique et le mot paludisme est exclu des équations de recherche. Désormais c'est le terme « malaria » qui fait office de mot clef.

## 6. Les bases de données de l'ENSSIB

### 6.1. INGENTA

Cette base de données bibliographique disponible sur [www.ingenta.com](http://www.ingenta.com) m'a permis de commencer mes recherches d'articles scientifiques. La première démarche a consisté à interroger cette base en français puis devant le peu de succès rencontré par mes requêtes de l'interroger en anglais. La deuxième démarche a été de garder le terme paludisme puis d'utiliser le vocabulaire issu du Mesh.

De plus, mes précédentes recherches m'ont permis d'isoler des mots clefs propres à l'élaboration du vaccin. Ainsi, les termes suivants : « stade pré érythrocytaire ou hépatique », « stade érythrocytaire » et « stade de blocage de la transmission ou TBV » du parasite ont servi à interroger Ingenta.

J'ai pu constater que si les termes français n'étaient pas retenus, le terme paludisme était associé directement au terme malaria et donnait les mêmes réponses. La recherche n'est pas remontée plus loin que l'année 2000 afin d'éviter d'avoir une masse trop importante de références.

Recherche avancée en anglais :

Termes de recherche	Dates	Documents trouvés	Documents pertinents
malaria and vaccine	2000-2003	156	30
Paludism and vaccine	2000-2003	156	30
Malaria and pre erythrocytic stage	2000-2003	7	5
Malaria and erythrocytic stage	2000-2003	23	7
Malaria and transmission blocking stage	2000-2003	5	3

Recherche avancée en français :

<b>Termes de recherche</b>	<b>Dates</b>	<b>Documents trouvés</b>	<b>Documents pertinents</b>
Malaria and vaccin	2000-2003	2	2
Paludisme and vaccin	2000-2003	2	2
Malaria and « stade pré érythrocytaire »	2000-2003	1	0
Malaria et « stade érythrocytaire »	2000-2003	0	0

## 6.2. CSA

CSA ou Access Cambridge Scientific Abstract donne accès à un ensemble de bases de données dont une spécialisée dans les sciences biologiques et médicales. Elle est disponible sur < <http://www.csa1.co.uk/> >. La base de données choisie est « Biological sciences ». Parallèlement à la recherche précédente, le terme « paludisme » n'est pas usité et la recherche en français n'existe pas. Afin d'éviter d'avoir une trop grande masse de références les dates de recherche ont été raccourcies. De plus, la possibilité de rechercher les termes dans certaines parties des documents a permis d'isoler ceux dont les termes « malaria » et « vaccin » apparaissaient dès le titre.

Pour cette base de données, il n'a pas été jugé nécessaire de reprendre les termes de recherche utilisés précédemment.

<b>Termes de recherche</b>	<b>Dates</b>	<b>Recherche dans</b>	<b>Documents trouvés</b>	<b>Documents pertinents</b>
Malaria and vaccine	2001-2003	Titre, mots clefs, résumé	126	30
Malaria and vaccine	2001.2003	Titre	36	21

### 6.3. OCLC

L'**OCLC** ou Online Computer Library Center est un catalogue regroupant 41 bibliothèques du monde entier et est disponible sur :

< <http://www.oclc.org/home/> > .

Pour cette recherche, 3 bases de l'OCLC ont été interrogées. Il s'agit de ECO, Articlefirst et Worldcat.

**ECO** ou Electronic collection Online est disponible sur :

< <http://firstsearch.oclc.org/> >. C'est une base de données d'articles de revues savantes. Les recherches se font en anglais. ECO permet de localiser les documents dans les bibliothèques. Ainsi, cette base de données m'a servi uniquement à trouver des références concernant mon sujet et non pour obtenir ces documents (disponible dans des bibliothèques américaines). Il est à noter qu'aucune délimitation du sujet par date est proposée pour la recherche.

Termes de recherche	Documents trouvés	Documents pertinents
Malaria and vaccine	123	Préfère affiner la recherche
“malaria vaccine”	49	12
Malaria and “pre erythrocytic stage”	1	0
Malaria and “erythrocytic stage”	8	4
Malaria and “transmission blocking vaccine”	2	1

**ARTICLE FIRST** est un index d'articles créé à partir des tables des matières de revues dans plusieurs domaines dont la médecine. Des redondances de références issues de cette recherche d'avec les bases de données précédentes ont été constatées.

Termes de recherche	Documents trouvés	Documents pertinents
Malaria and vaccine	502	Préfère affiner la recherche
“malaria vaccine”	245	Préfère affiner la recherche
Malaria and “pre erythrocytic stage”	1	1
Malaria and “erythrocytic stage”	6	2
Malaria and “transmission blocking vaccine”	3	1

### WORLDCAT:

Worldcat propose des notices bibliographiques du monde entier. C’est un catalogue collectif de livres et de ressources web en ligne. Il est disponible sur : <http://firstsearch.oclc.org/>.

La recherche effectuée avec les termes de recherche « malaria » et « vaccin », afin de retrouver des ouvrages traitant des avancées de la recherche pour un vaccin contre le paludisme, n’a pas donné de résultats pertinents. En effet, les quelques références d’ouvrages étaient périmées (date antérieure à 2000 et sujet non traité).

### 6.4. PASCAL BIOMED

Cette base de données bibliographique multidisciplinaire de l’INIST est une bonne approche pour cette recherche scientifique. Après avoir sélectionné les bases à interroger de Pascal (soit de 2000 à 2003), des recherches complètes avec les différents termes trouvés sont réalisées. De plus, des recherches en français sont tentées et donnent des résultats. Il est à noter que **Pascal Biomed** a indexé le terme « paludisme » mais fait une association dans les recherches avec malaria. Cette base est disponible sur : <http://www.inist.fr/campra/>

## Recherche en français et de 2000-2003

Termes de recherche	Documents trouvés	Documents pertinents
Paludisme and vaccin	14	5
Malaria and vaccin	13	4
Malaria and “stade pre erythrocytaire”	1	0
Malaria and “stade erythrocytaire”	5	3

## Recherche en anglais et de 2000-2003

Termes de recherche	Documents trouvés	Documents pertinents
Malaria and vaccine	212	Préfère affiner la recherche
Paludisme and vaccin	153	32
“malaria vaccine”	79	23
Malaria and “pre erythrocytic stage”	2	2
Malaria and “erythrocytic stage”	9	1
Malaria and “transmission blocking vaccine”	1	1

### 6.5. Les bases de données d’ELSEVIER

L’éditeur Elsevier donne accès à plus de 1200 revues scientifiques et à plusieurs bases de données médicales par l’intermédiaire de **Science Direct**. Science Direct peut être consulté sur < <http://www.sciencedirect.com> > mais reste payant. Ainsi, dans ce répertoire de journaux électroniques j’ai eu la possibilité d’interroger **Medline** et **Embase** séparément. Ensuite, comme je ne pouvais pas interroger **Biosis Preview** et **Elsevier Biobase** séparément, il a fallu choisir l’onglet de recherche « All subscribed databases ». Le problème étant que je risquais de retrouver mes résultats de recherche concernant **Medline** et **Embase**. Pour éviter

une trop grande masse d'information dès le début, je décidais de commencer mes recherches avec les 2 premières bases.

Le thésaurus Mesh a été d'une grande utilité pour mes recherches. En effet, il est apparu que le terme « malaria » serait le plus approprié pour interroger ces bases. Malgré le fait que la redondance des références allait être difficile à analyser, je décidais de reprendre mes termes de recherches utilisés précédemment et d'affiner au fur et à mesure mes interrogations.

#### 6.5.1 MEDLINE :

Recherche en anglais:

<b>Termes de recherche</b>	<b>Dates</b>	<b>Recherche dans</b>	<b>Documents trouvés</b>	<b>Documents pertinents</b>
Malaria and vaccine	2000-present	Keywords	280	Préfère affiner la recherche
“malaria vaccine”	2000-present	Keywords	246	51
Malaria and “pre erythrocytic stage”	2000-present	Keywords	0	0
Malaria and “erythrocytic stage”	2000-present	Keywords	0	0
Malaria and “transmission blocking vaccine”	2000-present	Keywords	0	0
Malaria and “pre erythrocytic stage”	2000-present	Title, Abstract, Keywords	15	5
Malaria and “erythrocytic stage”	2000-present	Title, Abstract, Keywords	52	8
Malaria and “transmission blocking vaccine”	2000-present	Title, Abstract, Keywords	3	2

Une recherche en français avec le terme “paludisme” a été tentée. Le résultat pour 2002-2003 a donné 69 articles. Cependant il faut constater que Medline a fait une association du terme paludisme avec malaria. Le résultat donne



donc des références déjà trouvées précédemment. En ce qui concerne l'équation « paludisme and vaccin », le résultat a été unique pour 2000-2003, il s'agit d'un seul article en français.

Les recherches étant infructueuses en ce qui concerne 3 équations, je décidais de changer de termes de localisation. Ainsi, à la place de « Keywords » je choisis « title, keywords and abstract » et trouvais des résultats.

Plus tard, lors de la lecture des articles, je découvrais le nom d'un chercheur colombien (Patarroyo) qui a mis au point le premier candidat vaccin contre la malaria. Je décidais de revenir interroger Medline pour en savoir plus. Mes recherches ont été infructueuses pour la période 2000-2003. Et c'est seulement en 1997, avec l'équation « Patarroyo and malaria » qu'un article de ce chercheur a été publié.

Utilisant une autre équation de recherche « malaria and colombia » pour la période 2000-2003, il a été trouvé 26 articles dont 4 pertinents concernant ce premier candidat vaccin.

#### 6.5.2 EMBASE :

Il y a eu beaucoup de redondances de références avec Medline. Cependant certains articles nouveaux ont pu être trouvés. Les recherches ont commencé avec 2000-2003 puis en 2001-2003, mais elles ont donné à chaque fois entre 250 et 700 références pour les seuls termes « malaria and vaccin ». Ainsi les dates 2002-2003 ont été gardées pour les termes « malaria » et « vaccin ». De plus, devant le peu de résultats des équations de recherche élaborées ( pre-erythrocytic stage, erythrocytic stage et transmission blocking vaccine), il a été décidé d'élargir les années de recherches à 2000-2003.

Tous les termes de recherches utilisés précédemment ont été repris mais cette fois aucune interrogation en français n'a été tentée.

<b>Termes de recherche</b>	<b>Dates</b>	<b>Recherche dans</b>	<b>Documents trouvés</b>	<b>Documents pertinents</b>
« Malaria vaccine »	2002-2003	keywords	136	15
Malaria and vaccine	2002-2003	keywords	202	26
Malaria and “pre erythrocytic stage”	2000-2003	Abstract, title, keywords	7	2
Malaria and “erythrocytic stage”	2000-2003	Abstract, title, keywords	14	2
Malaria and “transmission blocking vaccine”	2000-2003	Abstract, title, keywords	12	3

### 6.5.3 BIOSIS PREVIEW et ELSEVIER BIOBASE

Ces deux bases de données sont accessibles par l’onglet « all subscribed databases ». Le problème qui se pose est que l’interrogation de cet onglet va inclure Medline et Embase. Malgré les redondances prévues et surtout le flot de références, il est prévu de l’interroger selon les équations ci-dessus. La recherche se fait uniquement en anglais.

<b>Termes de recherche</b>	<b>Dates</b>	<b>Recherche dans</b>	<b>Documents trouvés</b>	<b>Documents pertinents</b>
Malaria and vaccine	2000-2003	Abstract, title, keywords	1112 !!!	Préfère affiner la recherche
« Malaria vaccine »	2000-2003	Abstract, title, keywords	647	Préfère affiner la recherche
Malaria and vaccine	2002-2003	Abstract, title, keywords	386	51
Malaria and “pre erythrocytic stage”	2000-2003	Abstract, title, keywords	14	4
Malaria and “erythrocytic stage”	2000-2003	Abstract, title, keywords	29	5
Malaria and “transmission blocking vaccine”	2000-2003	Abstract, title, keywords	22	4

## 6.6. DIALOG WEB

C'est par l'intermédiaire de l'Enssib, qui a un contrat avec le serveur DIALOG, qu'une recherche sur **Dialog web** a pu être effectuée. Il s'agissait dans un premier temps d'opérer une première sélection concernant les banques de données. Celle retenue a été « Medicine & Pharmaceuticals ». Une autre banque de données appelée « Medicine » a été analysée. Cependant, comme elle reprenait les bases de données de Medline, Embase, Biosis Preview... elle a été enlevée de la recherche. La préférence est allée à la sélection de bases nouvelles afin d'éviter des redondances.

A l'intérieur de cette banque, j'ai sélectionné plusieurs bases :

- Federal Research in Progress ou FEDRIP
- New Scientist
- Science
- American Medical Association Journal
- New England Journal of Medicine
- ExtraMED

Il faut noter que parmi ces bases, certaines m'avaient fourni des documents par l'intermédiaire des bases de données interrogées précédemment. Avec l'équation de recherche simplifiée « malaria vaccine », 2 de ces bases ont réagi et m'ont fourni 48 références. Sur ces 48 références, je n'en ai retenu que 5.

## 6.7. SUDOC

Le Sudoc recense toutes les thèses qui ont été réalisées et il est accessible par Internet, < [www.sudoc.abes.fr](http://www.sudoc.abes.fr) >. Il me paraissait pertinent de trouver une thèse

qui éventuellement traiterait de mon sujet. Les termes « malaria » et « paludisme » ont été utilisés.

Termes de recherche	Documents trouvés	Documents pertinents
Malaria et vaccin	2	0
Paludisme et vaccin	3	0

Pour la première équation de recherche, sur les deux documents trouvés, aucun ne correspondait. Pour la deuxième équation, un document était périmé (il datait de 1997) et un autre, qui semblait intéressant bien que de 2000, était localisé à Paris. Après réflexion, il n'a pas été jugé nécessaire de le demander en PEB.

## 7. Les bibliothèques universitaires de Lyon 1

### 7.1. Le département de parasitologie et des pathologies exotiques

Le département de parasitologie possède son propre Centre de Documentation. Après m'avoir accueillie chaleureusement, la documentaliste m'a informé de ce que je pouvais trouver dans son centre. Beaucoup de dossiers étaient constitués sur le paludisme mais tous regroupaient des coupures et photocopies d'articles provenant de revues scientifiques que j'avais pu interroger auparavant. Certains même étaient trop scientifiques pour mon niveau. Il y avait aussi un nombre de plaquettes d'informations données par les organismes (OMS... ) sur les différentes mesures à prendre. Après discussion, je récupérais des références d'articles que je ne possédais pas pour aller les rechercher dans la bibliothèque de Santé.

Ensemble, nous avons convenu que l'état de la recherche ne permettait pas de disposer d'articles retraçant l'élaboration d'un unique vaccin potentiel contre le paludisme mais que ma recherche se ferait au coup par coup en dépouillant toutes les revues référencées.

## 7.2. Le catalogue de Lyon 1 Santé

En interrogeant le catalogue de la bibliothèque de Santé, je me suis aperçue que le terme « malaria » n'était pas indexé. En réalisant ma recherche *par sujet* et avec le terme « paludisme », 5 documents me sont signalés. Il s'agit surtout de document de prévention. Cependant, une thèse datant de 2002 est référencée mais le sujet porte sur le traitement du paludisme par la méfloquine et ne rentre donc pas dans mon sujet.

Avec la recherche *par mots du sujet*, 51 documents sont indexés. Parmi eux je retrouve les documents cités plus haut. En complément figure des documents de supports différents (K7 Vidéo...) traitant de sujets divers (histoire du paludisme, prévention...). Une thèse a attiré mon attention et même si elle datait de 1997, je décidais de la consulter.

De plus, la bibliothèque possède un fonds d'une vingtaine d'ouvrages concernant la parasitologie. Ces ouvrages m'ont permis de comprendre le vocabulaire propre à cette discipline.

Mais le catalogue m'a surtout permis de localiser les articles trouvés lors de mes recherches dans les différentes bases de données.

## 7.3. Les CURRENT CONTENTS de Lyon 1 Sciences

Cette base de données de sommaire accessible par < <http://buweb.univ-lyon1.fr/intranet/inchbd1.htm> >, m'a permis de découvrir de nouveaux articles. Les dates délimitées pour cette recherche ont été 2000-2003. Une recherche en français en plus de la traditionnelle recherche en anglais a été tentée. Cette dernière n'a donné aucune référence.

## Recherche en anglais

<b>Termes de recherche</b>	<b>dates</b>	<b>Termes de recherche</b>	<b>Documents trouvés</b>	<b>Documents pertinents</b>
Malaria	2000-2003	Tous termes	18	9
Malaria and vaccine	2000-2003	Tous termes	1	1
Malaria and “pre erythrocytic stage”	2000-2003	Tous termes	0	0
Malaria and “erythrocytic stage”	2000-2003	Tous termes	0	0

## 8. Obtention des documents

### 8.1. Science Direct

Après avoir fait un tri et un premier classement dans toutes les références obtenues, il a fallu récupérer les documents. Pendant mes interrogations des bases de données et surtout d'Ingenta et d'Elsevier j'ai remarqué que le texte de certains articles était à disposition pour consultation sous format PDF. J'ai donc pu récupérer une majorité d'articles grâce à cette mise en ligne. Il est à noter que Ingenta, tout comme Elsevier, proposait ces articles par le biais de Science Direct.

### 8.2. La bibliothèque de Lyon 1 Santé

Après avoir interrogé le catalogue général de la bibliothèque de Lyon 1 Santé, je me suis occupée de la localisation des articles dont j'avais récupéré les références. Ainsi, nombre d'entre eux étaient disponibles au 3ème étage de la bibliothèque. Cette consultation m'a ensuite permis d'analyser les documents que

j'allais garder en fonction de leur pertinence et éventuellement de modifier mes recherches selon ce qui avait été trouvé.

De plus, la bibliothèque amis à disposition des étudiants une plaquette d'information. Dans cette dernière, j'ai trouvé des adresses de sites intéressants pour ma recherche.

- <http://www.univ-pau.fr/SCD/PERIODIC/>: il s'agit d'un site de dépouillement de magazines scientifiques dont La Recherche, Science et Vie...La recherche peut se faire par journal ou par mots clefs. Avec le terme malaria aucune réponse n'a été trouvée mais avec paludisme, 4 références dont celles trouvées au début avec Cd – Rap ont été données. Il est à noter que seul un accès au table des matières de ces revues est possible et qu'il n'y a aucun accès aux documents.

- <http://www.freemedicaljournals.com/> : Une liste de périodiques électroniques dont l'accès au texte intégral est gratuit est aussi consultable sur le web. On peut consulter la liste de tous les journaux et avoir accès aux revues numérisées. L'accès aux tables des matières, aux auteurs et aux sujets facilite la recherche. Ce site m'a permis d'obtenir certaines articles.

### **8.3. Le catalogue de l'Institut Pasteur**

Bien que la bibliothèque de Lyon 1 Santé et Science Direct m'aient fourni pratiquement tous les documents, je souhaitais en obtenir d'autres. En effet, les documents trouvés étaient à 90 % en anglais et je souhaitais pouvoir comparer ce que j'avais trouvé et traduit avec des documents en français. Mme Jannès-Ober a donc proposé que je consulte le catalogue en ligne de l'Institut Pasteur disponible sur < <http://catalogue.biblio.pasteur.fr/catalogue/> >. La première démarche a consisté à interroger ce catalogue afin de vérifier que l'Institut Pasteur possédait bien les revues. Ensuite, selon le résultat obtenu j'ai réalisé une bibliographie et l'ai envoyé par mail à Mme Jannès-Ober qui m'a envoyé ces documents à mon domicile.

## **9. Estimation du temps et du coût**

Le temps :

L'estimation du temps sera présentée par grandes catégories de recherche :

- Recherche en ligne : 10 heures
- Interrogation des bases « Ingenta, OCLC, CSA et Pascal Biomed » : 12 heures à raison de 3 heures par bases de données. Il s'agit là du temps passé lors des premières recherches mais aussi du suivi des bases selon l'évolution du sujet.
- Interrogation des bases d'Elsevier « Medline, Embase, Biosis Preview et elsevier Biobase » : 12 heures. Ces dernières ont fournies beaucoup de références à analyser.
- DialogWeb : 2 heures. Pour comprendre dans un premier temps son fonctionnement et ensuite pour récupérer quelques références.
- SUDOC : 1 heure pour l'interrogation des thèses et leur éventuelle localisation
- Les Current Contents : 1 h 30. Facilité d'accès par le Web.
- La bibliothèque de Lyon 1 Santé : 9 heures.

Les échanges avec le département de Parasitologie et des pathologies exotiques a duré une matinée. L'interrogation du catalogue m'a pris 1 h 30 environ. La recherche, consultation et analyse sur place des revues a nécessité environ 4 h 30.

Ainsi, il s'agit de 50 heures de recherche documentaire. De plus, à cela s'ajoute une analyse et une traduction des nombreux documents qui a nécessité 20 heures de travail. Il est important de compter cette phase là car c'est en fonction des résultats trouvés que la recherche sur les bases de données était modifiée.

Ainsi, un total avoisinant les 70 d'heures a été nécessaire pour cette recherche.



Le coût :

Comme nous l'avons vu toute sorte de documents et de supports ont été nécessaire pour cette recherche. La partie la plus onéreuse revient aux bases de données. En effet, pour avoir une information de qualité, l'abonnement à des bases de données médicales comme Medline est obligatoire. Ensuite, vient la connexion à Internet qui a permis d'interroger de nombreux sites. Puis, le prix des photocopies de ces articles est à prendre en compte. Dans un contexte professionnel, le centre de documentation devra payer une taxe au Centre Français du droit de copie. Pour cela, il est intéressant de savoir que le catalogue de la bibliothèque de Lyon 1 recelait de nombreux articles et que leur accès n'était pas payant.

## Partie 3 : Synthétiser les documents

### 1. Glossaire

Quelques définitions pour mieux comprendre le sujet :

**Anophèle Gambiae** : Espèce de moustique vecteur du paludisme.

**Anticorps** : Substance défensive engendrée par l'organisme en présence d'un antigène dont elle neutralise l'effet toxique.

**Antigène** : Substance microbienne qui peut engendrer des anticorps.

**Cellules épithéliales** : Elles constituent les bulbes ou les glandes producteurs de phanères (poils, ongles, plumes, écailles).

**Chitine** : Substance organique

**Gamète** : Cellule sexuelle mâle ou femelle qui fusionne avec une autre cellule lors de la fécondation.

**Mérozoïte** : Germe infectieux se développant au stade érythrocytaire.

**Oocyste** : Stade évolutif du parasite siégeant dans la paroi de l'estomac de l'Anophèle Gambiae dérivé du zygote et donnant naissances aux sporozoïtes.

**Ookinète** : Œuf mobile résultant d'une fécondation.

**Plasmodium Falciparum** : Parasite véhiculant le paludisme et seul responsable de la lourde mortalité. Ce dernier coexiste avec trois autres espèces de parasites dont Plasmodium Vivax.

**Sporozoïte** : Germe infectieux se développant au stade hépatique.

**Zygote** : Cellule formée par la fusion des cellules sexuelles mâle et femelle avant que les cellules fusionnées ne commencent à se diviser.

## 2. Qu'est ce que le paludisme ?

Le paludisme (du mot ancien palud, dérivé du latin palus, c'est à dire « marais ») se joue entre trois acteurs : le parasite qui est l'agent de la maladie, l'insecte vecteur qui en assure la transmission et l'homme qui est l'hôte intermédiaire du parasite. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le paludisme tue environ 2,7 millions de personnes chaque année. 75 % de ces victimes sont des enfants africains de moins de cinq ans (cf.annexe 2). Dans le monde, plus de deux milliards de personnes sont menacées, avec 300 à 500 millions de cas cliniques enregistrés par an. Quatre espèces de parasites sont responsables de cette infection dont deux sont prévalentes : *Plasmodium Falciparum*, seul responsable de la lourde mortalité et *Plasmodium Vivax* qui co-existe avec le précédent dans le reste du monde. Le parasite est transmis par la piqure d'environ soixante espèces de moustiques du genre *Anophèles*.

Les moyens de lutte existants sont les médicaments (dont le plus connu est la quinine) et la lutte anti-vectorielle dont le pesticide DDT est sujet à polémique. Mais depuis plusieurs années, les parasites développent des résistances aux médicaments et aux insecticides. Cela a conduit à une résurgence du paludisme dans certains pays tropicaux. Le nombre de cas de paludisme est donc en augmentation, aussi bien parmi les populations locales que chez les voyageurs. Certes, une certaine immunité existe. Les personnes qui vivent dans les zones endémiques, peuvent développer une immunité au paludisme. En fait, le nombre de parasites présent dans leur corps a été réduit sous le seuil de tolérance de leur système immunitaire. Cette immunité est tolérée après un nombre important de piqures de moustiques. Cependant, cette immunité reste isolée et ne concerne pas les enfants. Aucun vaccin n'est aujourd'hui disponible.

### 3. Comment se développe le parasite ?

Une des difficultés majeures dans la mise au point d'un vaccin contre le parasite est, qu'au cours de sa vie, ce dernier passe successivement par plusieurs stades avec des phases d'intense multiplication asexuée chez l'homme. Chaque stade se termine par la libération d'un parasite d'une forme différente, donc porteur d'antigènes différents et induisant des réponses immunitaires différentes, ce qui complique d'autant la mise au point d'un vaccin. Il est essentiel pour les chercheurs de comprendre les différents stades de vie du parasite afin de cibler sur chacun de ces stades les antigènes responsables.

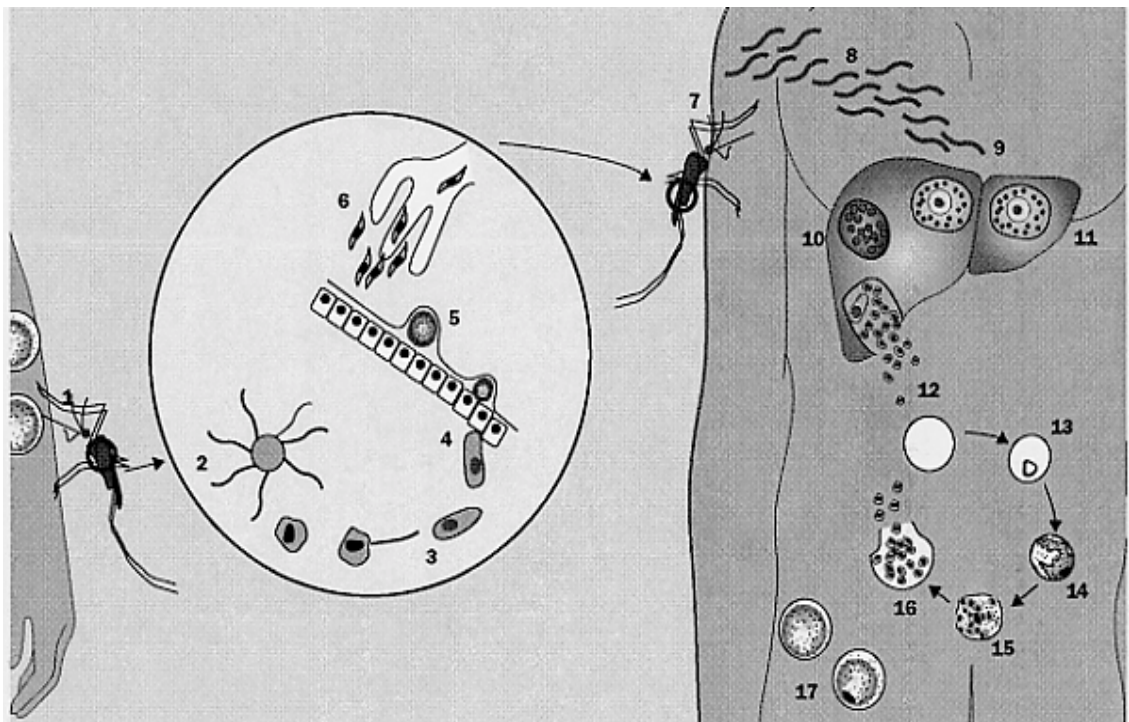


Schéma du cycle de vie du parasite tiré de Lancet Infectious Diseases, *Malaria vaccines: Where are we and where are we going?* p.738.

Le cycle de vie du parasite est complexe et comporte deux étapes essentielles : un cycle asexué chez l'homme et un cycle sexué chez le moustique.

- 1 à 6 : Lorsqu'un moustique pique un sujet infecté, il ingère ces gamétocytes, qui se transforment en gamètes. Leur fécondation engendre un œuf, qui se différencie en sporozoïte dans les glandes salivaires du moustique.
- 7 : L'homme (ou l'hôte) qui est piqué par un moustique reçoit le parasite sous forme de sporozoïte.
- 8 à 16 : Les sporozoïtes migrent rapidement, via la circulation sanguine, vers le foie. Il pénètre dans la cellule hépatique ( stade hépatique), où il se divise très activement pour donner naissance en quelques jours, à des dizaines de milliers de nouveaux parasites : les merozoïtes. La cellule du foie éclate en libérant ces parasites dans le sang qui pénètrent et se multiplient à l'intérieur des globules rouges. Lorsque ces derniers éclatent, les merozoïtes ainsi libérés infectent de nouveaux globules rouges( stade érythrocytaire).
- 17 : En parallèle, des cellules sexuées mâles et femelles (les *gamétocytes*) se forment dans le sang du sujet infecté. Si un moustique non porteur du parasite pique cet individu, il ingérera le parasite et un nouveau cycle débutera dans le corps du moustique (cf. schéma page 29).

#### **4. Les candidats vaccins :**

Ainsi, le parasite mute dans le corps de l'homme et dans celui du moustique. La majorité des recherches concerne *Plasmodium falciparum* car il est considéré comme le plus mortel. A quel stade faire intervenir un vaccin ? Cette question a impliqué qu'un candidat vaccin soit élaboré pour chacun des stades de

la vie du parasite<sup>1</sup>. Certes, le mieux serait un vaccin qui agisse à tous les stades mais la complexité du parasite en a décidé autrement. Plusieurs candidats vaccins sont en cours de réalisation pour les différents stades du cycle de vie du parasite. Il s'agit des:

- Candidats vaccins au stade hépatique
- Candidats vaccins au stade érythrocytaire
- Candidats vaccins qui empêchent la transmission du parasite de l'homme vers le moustique.

#### 4.1. Les candidats vaccins au stade hépatique :

Ce stade précède l'infection des globules rouges (cf. stades 7 à 17 du schéma p. 26). Un vaccin qui ciblerait le stade hépatique du parasite serait le seul vaccin capable d'empêcher les manifestations cliniques du paludisme. Un tel vaccin serait bénéfique pour les individus qui n'ont jamais été exposé au parasite (populations locales et voyageurs) et qui représentent une population à haut risque. La réponse immunitaire qui doit neutraliser les sporozoïtes est spécifique et différente de ce qui est demandé pour détruire le parasite dans les autres stades de son évolution. Un vaccin efficace devra neutraliser chaque sporozoïte parce que chacun a la potentialité de devenir plus de 30000 merozoïtes. C'est particulièrement difficile car les sporozoïtes ne circulent que quelques minutes dans le sang. Il est donc nécessaire qu'une forte concentration d'anticorps soit présente dans le sang. Une fois que les sporozoïtes sont à l'intérieur du foie, ils sont protégés contre les attaques du système immunitaire humain et sont donc plus difficiles à détruire.

Il a été découvert des protéines à la surface du sporozoïte qui provoquent une réponse immunitaire et offrent une protection contre le parasite en empêchant sa progression. Ce candidat vaccin contient les cellules immunitaires **CD4** et **CD8**

---

<sup>1</sup> MOORE S, SURGEY E, CADWAGAN A. *Malaria vaccines: Where are we and where are we going?*, Lancet Infectious Diseases, décembre 2002, Volume 2, Issue 12, p.737-743

qui reconnaissent dans le sang le parasite et oeuvrent à sa destruction. Cette opération a déjà été réalisée in vitro.

Une autre protéine du sporozoïte a été identifiée. Celle-ci se développe essentiellement dans les glandes salivaires du moustique. Il s'agit de la **CSP** ou *Circumsporozoite Protein*. Les résultats positifs des études sur la réponse immunitaire de **CSP** ont montré que cette protéine pouvait être utilisée dans l'élaboration d'un vaccin.

Peu de temps après que le sporozoïte ait envahi le foie, un nouvel antigène appelé **LSA1** est synthétisé par le parasite. Il est visible sur la surface du merozoïte qui se développe. **LSA1** est proposé comme candidat vaccin parce qu'il peut être utilisé pour développer une réponse immunitaire au parasite dans le foie. **LSA1** a une séquence relativement uniforme présente dans toutes les variétés du paludisme, suggérant ainsi un rôle crucial dans le développement de ce dernier. Il apparaît donc comme un ingrédient prometteur dans l'élaboration d'un vaccin.

#### 4.2. Les candidats vaccins au stade érythrocytaire

Créer un vaccin pour sensibiliser le système immunitaire aux globules rouges infectés est difficile. La raison principale étant le manque de connaissance sur la réaction du système immunitaire avec la cellule infectée. Deux types de vaccins sont envisagés : ceux qui empêchent le parasite d'envahir le globule rouge ou de s'y développer et ceux qui miment l'état de pré muniton. Ces derniers sont aussi nommés « vaccins anti-maladie », car ils luttent contre les pathologies induites par le parasite.

Une molécule de surface du parasite, **MSP3**, a été identifiée comme étant la cible du mécanisme de défense majeur contre l'infection au stade érythrocytaire. Des études en zone endémique (Sénégal) ont largement confirmé l'intérêt de cette molécule : il existe en effet une très forte corrélation entre la présence d'anticorps dirigés contre **MSP3** et la protection acquise par l'exposition naturelle à l'infection. Des essais d'immunisation par **MSP3** ont donné des résultats



encourageants chez le primate, qui ont justifié la mise en route d'essais chez l'homme.

De plus, un groupe de chercheurs étudie une protéine de surface du parasite présente au stade érythrocytaire : la **MSP1** et plus particulièrement une partie de cette protéine nommée **P19**<sup>2</sup>. Il a été démontré que si on bloquait la **P19**, le parasite ne pouvait plus continuer son cycle, d'où l'intérêt de tenter de stimuler le système immunitaire contre elle. La **P19**, produite dans un virus d'insecte, a déjà fait l'objet d'une dizaine d'essais d'immunisation chez le singe Saïmiri, à l'Institut Pasteur de Guyane et à l'université de New York. D'excellentes protections ont été obtenues en utilisant **P19**. Mais les résultats devront être nuancés lorsque l'immunisation sera réalisée chez l'homme.

**MSP4** est une autre protéine de surface du merozoïte qui a été identifiée comme un candidat vaccin. En effet, plus de 94% des individus d'une population vivant dans une aire du Vietnam où le paludisme est hautement endémique ont des anticorps correspondants à **MSP4**. Cette protéine peut donc être vue comme un candidat vaccin.

#### 4.3. Les candidats vaccins qui empêchent la transmission du parasite

Au stade des formes sexuées du parasite dans le sang, les chercheurs tentent d'obtenir un vaccin dit « altruiste ». En effet, il ne s'agit pas de protéger l'individu, mais d'empêcher la transmission du parasite au moustique. Ainsi, la transmission du parasite à un autre hôte sera interrompue et le cycle du paludisme aussi. Ces candidats vaccins ne concernent pas l'homme dans un premier temps car les **TBV** ou **Transmission Blocking Vaccines** agissent dans le moustique. De plus, le paludisme se transmet dans un périmètre de quelques centaines de mètres de la source infectée et le **TBV** apparaît comme le moyen de protéger toute une communauté. Le **TBV** cible les antigènes présents dans les gamètes et la production d'anticorps est stimulée. Ces derniers, qui circulent librement dans le

---

<sup>2</sup> GHOSH S, MALHOTRA P. *Expression of Plasmodium falciparum C-terminal region of merozoite surface protein (PfMSP1(19))*, Plant Science, mars 2002, Volume 162, issue 3, p. 335-343

sang sont ingérés par le moustique pendant son repas sanguin et détruit les différentes étapes du parasite dans le système alimentaire du moustique.

Ce type d'immunité est utilisé par les anticorps contre les antigènes des protéines de surface du parasite qui ont émergé des globules rouges nouvellement infectés dans l'intestin du moustique.

Les anticorps sont provoqués par la vaccination de l'hôte intermédiaire et ingérés par le moustique. Les gamétocytes dans les globules rouges de l'hôte intermédiaire immunisé ne sont pas infectés. Les anticorps contre les gamètes empêchent leur fécondation ou détruisent les gamètes ou zygotes dans les 10 à 15 minutes après l'entrée dans le système alimentaire du moustique. Les anticorps agissant sur les ookinètes sont efficaces 12 à 24 heures au plus tard pour les empêcher de pénétrer l'intestin et de former les sporozoïtes, lesquels pourraient éventuellement infecter un autre hôte intermédiaire.

#### 4.3.1 Les antigènes de pré-fécondation

Plusieurs antigènes ont été identifiés comme étant présent majoritairement sur les surfaces des gamètes mâles et femelles. Les plus fréquemment étudiés sont **Pfs230** et **Pfs48/50** contre lesquels des anticorps agissent pour bloquer la transmission in vitro. C'est une preuve que ces protéines peuvent être impliquées dans le processus de fécondation. Cependant, un travail important est nécessaire avant que le blocage de la transmission du parasite soit pleinement efficace in vivo. Le développement de ces antigènes pour un vaccin est toujours au stade initial de la recherche. Pendant une infection naturelle, ces antigènes de pré-fécondation sont aussi présents dans l'hôte intermédiaire, lequel dans un individu vacciné peut entraîner une augmentation naturelle des anticorps.

#### 4.3.2 Les antigènes de post-fécondation

La deuxième classe des antigènes consiste en protéines exprimées exclusivement ou en prédominance sur les zygotes ou les ookinètes, lesquels ne

sont pas présents dans l'hôte intermédiaire. Les réponses des anticorps ne peuvent donc pas être décuplées après une infection naturelle. Deux de ces protéines sont analysées. Il s'agit de **P25** et **P28**. Ces protéines sont des cibles pour les anticorps qui interfèrent avec la maturation des ookinètes et la formation des oocyste. Bien qu'ils ne montrent aucune synergie, **P25** et **P28** ont partiellement des fonctions redondantes. La même étude a suggéré que ni l'une ni l'autre de ces molécules doit être utilisée individuellement en ce qui concerne la survie du parasite mais l'absence de résultats communs à **P25** et **P28** subsiste. Il apparaît donc essentiel de cibler ces molécules simultanément dans un vaccin.

Le matériel clinique est disponible pour **P25** et un candidat vaccin est en cours d'essai de phase I sur des volontaires humains.

#### 4.3.3 La chitine comme antigène

Après que le sang qui ait servi de repas au moustique atteigne le système alimentaire de ce dernier, les cellules épithéliales dans l'intestin sécrètent une chitine qui va entourer complètement la nourriture. Pour traverser cette barrière, le parasite sécrète aussi une chitine. La chitine qui est sécrétée par l'intestin du moustique sert à réguler les propriétés (perméabilité et épaisseur) de la poche. Si les anticorps contre le moustique inhibe la chitine du paludisme alors la poche sera plus difficile à traverser par le parasite. Ceci peut être utilisé dans le cadre d'un TBV. Des expériences travaillant sur ces anticorps sont en progrès.

## 5. Quel vaccin pour le futur ?

Jusqu'à récemment, l'immunité cellulaire était relativement négligée en terme de développement d'un vaccin contre le paludisme. Il a été montré que les antigènes du parasite qui sont trouvés à la surface des globules rouges infectés donnent aussi une augmentation de **CD4**, une cellule dont le rôle est sujet à réflexion. La recherche sur les effets d'une immunité cellulaire provoquée par des

anticorps a montré le rôle de **CD4** dans la réduction de la parasitose<sup>3</sup>. L'étude a aussi montré que malgré l'absence d'immunoglobuline spécifique aux différentes variétés de *Plasmodium Falciparum*, un degré d'immunité était évident après l'injection de plusieurs faibles doses du parasite. Il est généralement accepté que l'avenir d'un vaccin anti-paludisme repose sur l'idée que ce vaccin agira sur plusieurs stades dans le cycle de vie du parasite. De plus, les différentes variétés de ce dernier devront être incluses dans un vaccin pour aider à la réduction des risques d'émergence de variétés résistantes.

Un individu vacciné qui serait piqué par un moustique infecté, pourrait développer une réponse immunitaire contre les antigènes de surface du sporozoïte. Aucun sporozoïte, qui aurait eu la chance de survivre, ne pourrait alors envahir le foie car les cellules **CD8** et **CD4** oeuvreraient à détruire les cellules infectées restantes. Les anticorps des antigènes de surfaces du mérozoïte pourraient alors cibler les avancées de ce dernier provenant du foie qui ont échappé à la destruction.

Si le parasite n'est pas complètement détruit et envahit les globules rouges, les anticorps de l'antigène de surface des globules rouges pourraient neutraliser les cellules infectées. Finalement, les anticorps qui bloquent la transmission du parasite seraient sûrs d'utilisation si l'infection est complètement réduite afin qu'elle ne passe pas à un autre moustique pour infecter un autre hôte intermédiaire. Le problème de créer un vaccin multi-composants est de déterminer quels antigènes sont à isolés.

### 5.1. NYVAC-Pf7

Le premier candidat vaccin à être multi-stades et multi-antigènes pour *Plasmodium Falciparum* était **NYVAC-Pf7**. Ce dernier est un virus vaccin diminué génétiquement créé avec 7 gènes du parasite. Ces gènes incluent les antigènes **CSP** et **LSA1** (du stade hépatique), mais aussi **MSP1** et **AMA1** (du stade

---

<sup>3</sup> POMBO D, DAVID J. *Immunity to malaria after administration of ultra-low doses of red cells infected with Plasmodium falciparum*, Lancet, août 2002, Volume 360, Issue 9333, p. 610-617

érythrocytaire) et l'antigène **Pfs25** (qui empêche la transmission du parasite). Mais de toutes les façons, ce premier travail n'a pas produit un vaccin qui protégerait de *Plasmodium Falciparum*. Testé sur des êtres humains volontaires, seulement des réponses immunitaires ont pu être détectées.

## 5.2. **MustDO**

L'opération pour la création d'un vaccin ADN multi-stades ou **MustDO**, est issu d'un programme collaboratif comprenant des scientifiques de plusieurs organisations mondiales. Récemment, la recherche s'est dirigée vers les résultats des bonnes réponses immunitaires à l'antigène **15P** du parasite. A ce dernier est rajouté 5 antigènes du stade hépatique et 10 protéines du stade érythrocytaire. Le tout est combiné dans un vaccin multi-stades et polyvalent. Les antigènes pour bloquer la transmission du parasite seront, dans un proche futur, inclus dans ce candidat vaccin.

## 5.3. **Les approches anti-épidémies**

Deux études ont suggéré une nouvelle approche de la vaccination anti-paludisme. Dans la première étude, des expositions répétées au parasite à de faibles densités ont été suivies par une cure de médicaments. Cette opération a entraîné le développement d'une immunité cellulaire et d'une résistance clinique. Cette étude a été menée sur des volontaires humains sains.

Dans la deuxième étude, il a été montré qu'un vaccin dirigé contre une toxine du paludisme assure une protection contre les oedèmes cérébraux et pulmonaires. Cette étude a été réalisée sur des souris infectées.

## 6. Le candidat vaccin SPf66 : un faux espoir ?

Il y a quelques années, le colombien Dr Manuel Patarroyo et son équipe, avaient fait espérer que le paludisme serait vaincu. Le vaccin proposé était le « Synthetic plasmodium falciparum 66e formule » ou **SPf66** et il pouvait interrompre le cycle de vie du parasite quand celui-ci essayait d'envahir les globules rouges (soit un vaccin pour le stade érythrocytaire).

Manuel Elkin Patarroyo, actuel directeur et fondateur de l'Institut d'immunologie de l'hôpital "San Juan de Dios", de l'université nationale de Colombie, très impliqué dans les enjeux d'un tel vaccin pour les pays pauvres, avait annoncé que son vaccin serait commercialisé à un prix symbolique<sup>4</sup>.

L'annonce d'un tel vaccin fut un espoir pour des milliers de personnes malgré des résultats mitigés. En effet, depuis sa découverte, le **SPf66** fait l'objet d'une levée de boucliers de la part de certains scientifiques. Arguments à l'appui, ils soutiennent que les tests effectués un peu partout ont échoué, et que le vaccin expérimental est sans avenir. La prestigieuse revue médicale britannique *Lancet* s'est fait l'écho de cette vive controverse, et le débat a été ravivé lors de la conférence sur le paludisme tenue en Inde au mois d'août 1997.

Or les essais du dit vaccin, fruit d'une quinzaine d'années de recherches, ont révélé une immunité de plus de 50% pour des singes, de 40% pour des personnes adultes et de 77% pour les enfants ayant utilisé le vaccin durant 5 ans. Des essais cliniques et en double aveugle ont été opérés en Amérique latine (Venezuela, Equateur, Colombie, Brésil), en Asie (Thaïlande et Cambodge), et en Afrique (Gambie et Tanzanie). Ces tests ont montré un effet protecteur de 33,55%, ce qui a conduit l'OMS à conclure que le nombre total d'épisodes de paludisme peut être réduit de 47% par le **SPf66**, avec très peu ou presque pas d'effets secondaires.

Cependant, bien que ce vaccin possède un certain effet sur le parasite, il n'est pas recensé comme étant fiable à 100 % et reste donc un vaccin expérimental.

---

<sup>4</sup> PATARROYO M, VALERO M. *Evaluation of spf66 malaria vaccine during a 22-month follow-up field trial in the pacific coast of colombia*, Vaccine, 1998, vol 14, no 15, pp 1466-1470

## 7. Les séquençages des génomes du moustique et du parasite

Le décryptage des génomes du paludisme et du moustique responsable de sa transmission ouvre la voie à une meilleure compréhension de cette infection. Ainsi, dans l'élaboration d'un vaccin contre le paludisme ces travaux jouent un rôle majeur.

### 7.1. Le séquençage du génome d'*Anophele Gambiae*

Le séquençage du génome d'*Anopheles gambiae* (principal moustique vecteur du paludisme), s'appuyant sur des travaux préliminaires réalisés par le Genoscope (Centre National de Séquençage) et l'Institut Pasteur, vient d'être réalisé par un consortium international. Le consortium, mis en place le 3 mars 2001 à l'Institut Pasteur, a publié fin 2002, la séquence génomique du moustique.

Le paludisme est provoqué par les parasites du genre *Plasmodium*, transmis à l'homme par le moustique *anophèle* femelle. A l'heure actuelle, la résistance du parasite aux médicaments anti-paludéens s'étend, de même que celle des moustiques aux insecticides. Les perspectives de lutte sont assombries par la difficulté à mettre au point de nouveaux médicaments et un vaccin. Dans ce contexte, le contrôle de la transmission du parasite par le moustique s'impose comme un des moyens les plus prometteurs pour lutter contre la maladie. Ceci implique de comprendre la biologie du moustique.

Il y a à peine trois ans, les banques de données contenaient moins de 10 gènes complets de l'*anophèle*. Avec la séquence génomique aujourd'hui publiée, les chercheurs estiment à présent disposer de 14 000 gènes, parmi lesquels certains sont impliqués dans la transmission du parasite, dans la résistance aux insecticides,

dans l'olfaction du moustique, dans son immunité..<sup>5</sup>. Leur étude devrait conduire, à terme, au développement de moyens de contrôle de la transmission du paludisme et notamment à une utilisation plus rationnelle des insecticides et la mise au point de nouveaux répulsifs anti-moustiques.

Ce travail a été mené en parallèle avec le séquençage du génome du parasite.

## **7.2. Le séquençage du génome du parasite**

Le séquençage de *Plasmodium Falciparum* a découlé d'une collaboration internationale commencée il y a 7 ans. Les chercheurs ont surmonté d'importants obstacles techniques avant de parvenir à leurs fins. A cause peut-être de sa composition, le matériau génétique de *Plasmodium* ne peut être sectionné en morceaux de longueur différente. Selon le NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), l'ADN du parasite se rompt seulement en de très petits morceaux. Remplacer de si petits morceaux dans la séquence d'origine est difficile ; c'est comme lorsqu'on essaie de réparer un vase brisé en des centaines de morceaux ; c'est plus difficile que de rassembler quelques gros morceaux.

Cette carte détaillée des 5300 gènes du parasite et des fonctions qui y sont attachées est une véritable percée en matière de lutte contre le paludisme. Les informations qui en découlent permettront aux chercheurs de mettre au point des anti-paludéens grâce aux faiblesses remarquées dans les gènes.

Le séquençage de ces deux génomes étant désormais achevé, les chercheurs disposent de pratiquement toutes les informations nécessaires pour comprendre la complexité du cycle de vie du parasite chez le moustique et chez l'homme.

---

<sup>5</sup> - \*Institut Pasteur : séquençage du génome d'*Anopheles gambiae*. Disponible sur : <http://pasteur.fr/actu/news/palu20-01-03.html>.



## 8. Politique mondiale et enjeux commerciaux

Face au manque de médicaments, le paludisme a longtemps fait figure de "maladie orpheline". Toutefois, plusieurs initiatives récentes témoignent d'un regain d'intérêt en faveur des recherches thérapeutiques dans ce domaine, tant de la part des grandes sociétés pharmaceutiques que des organismes de recherche publique. Quant à l'OMS, elle a mis cette maladie au rang de ses hautes priorités, en développant notamment un vaste "programme malaria". Les médicaments antipaludiques sont destinés essentiellement aux pays en voie de développement, encore confrontés à de graves difficultés logistiques et économiques et très peu solvables. Les nouveaux médicaments doivent donc répondre à 3 critères essentiels :

- efficacité immédiate,
- administration facile,
- coût faible.

Ces 3 critères constituent souvent des obstacles pour la recherche et le développement. Mais les mentalités ont changé. Face au fléau paludique, les principaux acteurs dans ce domaine ont pris conscience de l'urgence d'intensifier les recherches thérapeutiques. En témoignent plusieurs initiatives en faveur de recherches concertées dans ce domaine, et plus particulièrement :

- La mise en place d'une action multilatérale mondiale, suite à la "Conférence Internationale sur le paludisme en Afrique : défis et perspectives de coopération", qui s'est tenue à Dakar en janvier 1997,
- Les démarches entreprises en vue de la création d'un consortium d'industriels qui partageraient les moyens et les risques liés à ces recherches,

- Et enfin, la mise en route d'un programme de séquençage du génome de *Plasmodium falciparum* qui a abouti récemment.

Il s'agit là d'une véritable chaîne de solidarité et de partenariat de tous les chercheurs.

# Conclusion

Un vaccin définitif sera probablement prêt dans quelques années. Le succès est arrivé très vite en ce qui concerne l'identification des antigènes capables d'induire des réponses immunitaires aux différents stades du cycle de vie du paludisme (cf. annexe 3). De plus, séquencer les génomes du parasite et du moustique devrait aider dans le futur développement des vaccins.

Mais, le brevet d'un vaccin est seulement la partie cachée de l'iceberg. En effets, les coûts de ces recherches sont importants et les pays qui en ont le plus besoin sont parmi les plus pauvres du monde. Donc, des financements spéciaux devront être mis en place par les pays riches et les grandes firmes pharmaceutiques pour la production et la distribution d'un futur vaccin.

Concernant la recherche de documents, il faut noter que je me suis arrêté de chercher début février 2003. Ainsi, pour une meilleure pertinence sur le sujet, qui comme nous l'avons vu ne cesse d'évoluer, une « veille » serait la bienvenue pour se tenir au courant des avancées de ce vaccin.

# Bibliographie

Les documents précédés d'\* ont été utilisés dans la synthèse.

## I Connaissance générale :

### *CD-Rom*

- Encyclopaedie Universalis. Paris, 1990

### *Articles de revues*

- COISNE Sophie. *Moustique transgénique contre le paludisme*, Science et vie junior, 2002, n°156, p.28-32.
- TARDIEU Vincent. *Le paludisme en questions*, Science et vie, 2002, n°1015, p.112-119.
- *Paludisme : nouvelles pistes pour un vaccin*, La recherche, 2002, n°358, p.25.

### *Sites Web*

- \*Agence Universitaire de la Francophonie. *Optimisme des chercheurs au sujet d'un vaccin contre le paludisme*, 2002. Disponible sur : [www.refer.sn/article491.html](http://www.refer.sn/article491.html) (consulté le 10/01/2003).
- \*Fondation Recherche Médicale. *Paludisme, un fléau mondial*, 2002. Disponible sur : [www.frm.org/Scientifique/Sujetsfond/paludism/cadpalu.htm](http://www.frm.org/Scientifique/Sujetsfond/paludism/cadpalu.htm). (consulté le 10/01/2003).

- Institut Pasteur. Dossier: *La recherche vaccinale à l'Institut Pasteur*: <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/dossier/vaccin/index.html>. (consulté le 10/01/2003).
- Organisation Mondiale de la Santé. *Paludisme*. [www.oms.ci/paludisme.html](http://www.oms.ci/paludisme.html), (consulté le 10/01/2003).

## II Articles généraux

- \*STEPHENSON Joan. *Sequencing of the malaria genome opens door to vaccines and new drugs*. the Journal of the American Medical Association, 13 mars 2002, Volume 287, Issue 10, p. 1251-1253  
ISSN: 0098-7484
- \*RABINOVICH N. *Are we there yet? The road to a malaria vaccine*, The Western Journal of Medicine, mars 2002, Volume 176, Issue 2, p. 82-84  
ISSN: 0093-0415
- MERCEREAU-PUIJALON-O. *Le polymorphisme de Plasmodium falciparum et ses conséquences biologiques*. L'Eurobiologiste, 2000, volume 34 , n°246,p. 81-86  
ISSN: 0999-5749
- GENTON-B. *Vaccins anti-malariques : développement de nouvelles technologies pour l'immunisation : Médecine des voyages*. Médecine et hygiène, 2001, volume59, n°2348, p. 1176-1184  
ISSN: 0025-6749
- \*SAVEL-J. *Conclusion. paludisme 2000 : synthèse et perspectives*. Annales pharmaceutiques françaises, 2001, volume 59 n°2, p. 105-107  
ISSN: 0003-4509

- RAJAN T. *Vaccines, enzymes and malaria*, Trends in Parasitology, février 2002, Volume 18, Issue 2, p.62  
ISSN: 1471-4922
  
- \*CLARK I. *Successful model vaccine against malaria*, Trends in Parasitology, novembre 2002, Volume 18, Issue 11, p. 481-482  
ISSN: 1471-4922
  
- BROWN V, GOOD M. *Prospects for a vaccine against malaria*, Internal Medicine Journal, Avril 2002, Volume 32, Issue 4, p.129-131  
ISSN: 1444-0903
  
- \*ANDERS R, SAUL A. *Malaria vaccines*, Parasitology Today, octobre 2000, Volume 16, Issue 10, p.444-447  
ISSN: 0169-4758
  
- BUTCHER G, SINDEN R, CURTIS C. *Malaria: new ideas, old problems, new technologies*, Parasitology Today, février 2000, Volume 16, Issue 2, p. 43-44  
ISSN: 0169-4758
  
- CARVALHO L, DANIEL-RIBEIRO C. *Malaria vaccine: candidate antigens, mechanisms, constraints and prospects*, Scandinavian Journal of Immunology, octobre 2002, Volume 56, Issue 4, p. 327-343  
ISSN: 0300-9475
  
- \*MOORTHY V, HILL A. *Malaria vaccines*, British Medical Bulletin, 2002, Volume 62,p. 59-72  
ISSN: 0007-1420
  
- BROWN G. *Malaria vaccines*, The Medical Journal of Australia, septembre 2002, Volume 177, Issue 5, p. 230-231  
ISSN: 0025-729X

- ORELLANA C. *New candidate for malaria vaccine*, Lancet Infectious Diseases, septembre 2001, Volume 1, Issue 2, p. 72  
ISSN: 1473-3099
  
- \*MOORE S, SURGEY E, CADWAGAN A. *Malaria vaccines: Where are we and where are we going?*, Lancet Infectious Diseases, décembre 2002, Volume 2, Issue 12, p.737-743  
ISSN: 1473-3099
  
- \*GREENWOOD B; MUTABINGWA T, *Malaria in 2002*, Nature, février 2002, Volume 415, Issue 6872, p. 670-672  
ISSN: 0028-0836
  
- RICHIE T, SAUL A. *Progress and challenges for malaria vaccines*, Nature, février 2002, Volume 415, Issue 6872, p. 694-701  
ISSN: 0028-0836
  
- XIAO L, RAFI-JANAJRE A. *Adjuvants and malaria vaccine development*, Chemical Immunology, 2002, Volume 80, p. 343-365  
ISSN: 1015-0145
  
- GREENWOOD B, ALONSO P. *Malaria vaccine trials*, Chemical Immunology, 2002, Volume 80, p.366-395  
ISSN: 1015-0145
  
- AREVAL-HERRERA. M. *Plasmodium vivax malaria vaccine development*, Molecular Immunology, décembre 2001, Volume 38, Issue 6, p. 443-455  
ISSN: 0161-5890
  
- CUTLER D. *Malaria vaccine hope*, Trends in Pharmacological Sciences, octobre 2001, vol. 22, no. 10, p. 500

ISSN: 0165-1470

- \*MERCEREAU-PUJALON O, COHEN G. *Vaccins contre le paludisme: Un long chemin semé d'embûches. La vaccinologie*, Annales de l'Institut Pasteur-Actualités, 2002; Volume 12, p. 79-104

ISSN 0924-4204

- \*PERIGNON J, DRUILHE P. *Données récentes sur la physiopathologie et état actuel du développement d'un vaccin : Paludisme*, Médecine thérapeutique, 2002, Volume 8, issue 3, p. 131-139

ISSN: 1264-6520

- \*GENTON B. *Vaccins anti-malariques : développement de nouvelles technologies pour l'immunisation : Médecine des voyages*, Médecine et hygiène, 2001, Volume 59, issue 2348, p.1176-1184

ISSN: 0025-6749

- \*AMBROISE T. *Paludisme, génétique et biologie moléculaire : Mythes, espoirs, réalités*, Annales pharmaceutiques françaises, 2001, Volume 59, issue 2, p. 93-104

ISSN: 0003-4509

- NEWELL-J. *New malaria vaccine hope*, Chemistry in Britain,. Juin 2002, Volume 38, issue 6, p. 17

ISSN: 0009-3106

- NOWAK R, LE PAGE M. *New lead in hunt for malaria vaccine - Just a handful of parasites makes people immune*, New Scientist, août 2002, Volume 175, issue 2358, p. 14-15

ISSN: 0262-4079



### III Articles spécifiques

#### *Stade hépatique ou pré érythrocytaire*

- \*BALLOU W, KESTER K. *Pre-erythrocytaire malaria vaccines to prevent Plasmodium Falciparum malaria*, Chemical Immunology, 2002, Volume 80, issue 34, p. 253-261

ISSN: 1015-0145

#### *Stade érythrocytaire*

- GHOSH S, MALHOTRA P. *Expression of Plasmodium falciparum C-terminal region of merozoite surface protein (PfMSP1(19))*, Plant Science, mars 2002, Volume 162, issue 3, p. 335-343

ISSN: 0168-9452

#### *Stade du blocage de la transmission du parasite*

- \*KASLOW D. *Transmission-blocking vaccines*, Chemical Immunology, 2002, Volume 80, Pages 287-307

ISSN: 1015-0145

- HISAEDA H, YASUMOTO K. *Development of malaria vaccines that block transmission of parasites by mosquito vectors*, The Journal of Medical Investigation, Août 2002, Volume 49, Issue 3-4, p. 118-123

ISSN: 1343-1420

- WISAPA J, ELLIOT S. *Immunity to asexual blood stage malaria and vaccine approaches*, Immunology and Cell Biology, octobre 2002, Volume 80, Issue 5, p. 401-414

ISSN: 0818-9641

*Quel vaccin pour le futur?*

- HILL A, REECE W, GOTHARD P. *DNA-based vaccines for malaria: a heterologous prime-boost immunisation strategy*, Developments in Biologicals, 2000, Volume 104, p. 171-179

ISSN: 1424-6074

- DOOLAN D, HOFFMAN S. *DNA-based vaccines against malaria: status and promise of the Multi-Stage Malaria DNA Vaccine Operatio*, International Journal for Parasitology, j 2001, Volume 31, Issue 8, p. 753-762

ISSN: 0020-7519

- POMBO D, DAVID J. *Immunity to malaria after administration of ultra-low doses of red cells infected with Plasmodium falciparum*, Lancet, août 2002, Volume 360, Issue 9333, p. 610-617

ISSN: 0140-6736

*Spf66: un faux espoir?*

- \*HOLLOWAY M. *The man who would conquer malaria*, Scientific American, décembre 1996, vol 275, iss 6, p. 52-56

ISSN: 0036-8733

- \*MARSHALL E. *Setback for patarroyo vaccine*, Science, 1996, vol 273, issue 5282, p. 1652

ISSN: 0036-8075

- PATARROYO M, VALERO M. *Evaluation of spf66 malaria vaccine during a 22-month follow-up field trial in the pacific coast of colombia*, Vaccine, 1998, vol 14, no 15, pp 1466-1470

ISSN : 026441x98

### *Séquençage des génomes*

- \*CARUCCI D J. *Genomic tools for gene and protein discovery in malaria: toward new vaccines*, Vaccine, mars 2001, Volume 19, Issue 17-19, p. 2315-2318  
ISSN: 0264-410X
- STEPHENSON J. *Sequencing of the malaria genome opens door to vaccines and new drugs*, the Journal of the American Medical Association, mars 2002, Volume 287, Issue 10, p. 1251-1253  
ISSN: 0098-7484
- \*MOREIRA L, GHOSH A. *Genetic transformation of mosquitoes: a quest for malaria control*, International Journal for Parasitology, décembre 2002, Volume 32, Issue 13, p. 1599-1605  
ISSN: 0020-7519
- HOFFMAN S, SUBRAMANIAN G. *Plasmodium, human and Anopheles genomics and malaria*, Nature, février 2002, Volume 415, Issue 6872, p. 702-709  
ISSN: 0028-0836
- LONG C, HOFFMAN S. *Parasitology. Malaria from infants to genomics to vaccines*, Science, Volume 297, Issue 5580, juillet 2002, p. 345-347  
ISSN: 1095-9203

### IV Sites Web d'organismes scientifiques:

- \*Institut Pasteur : séquençage du génome d'*Anopheles gambiae*. Disponible sur : <http://pasteur.fr/actu/news/palu20-01-03.html>. (consulté le 12/01/2003)
- \*Institut Pasteur : Disponible sur : [www.formulabo.com/2002/infos/actus/PASTEUR/040palu.htm](http://www.formulabo.com/2002/infos/actus/PASTEUR/040palu.htm). (consulté le 12/01/2003)

- World Health Organisation. Disponible sur: <http://www.who.int/>. (consulté le 12/01/2003)
- Malaria Foundation International. Disponible sur: <http://www.malaria.org>. (consulté le 13/01/2003)
- Malaria Vaccine Initiative. Disponible sur: <http://www.malariavaccines.org/> (consulté le 13/01/2003)
- Medicines for Malaria Venture. Disponible sur: <http://mmv.org/>. (consulté le 13/01/2003)
- Multilateral Initiative on Malaria. Disponible sur: <http://mim.nih.gov/>. (consulté le 13/01/2003)

# Table des annexes

<b>ANNEXE 1 .....</b>	<b>54</b>
<b>ANNEXE 2 .....</b>	<b>55</b>
<b>ANNEXE 3 .....</b>	<b>56</b>

# Annexe 1

Page web tirée du Thésaurus MESH de la base de données Medline pour identifier les termes de recherche commun aux bases de données médicales. Consultable sur: <http://nlm.nih.gov/nlmhome.html>



## Classification 2002

[Classification Home](#) | [Contact NLM](#) | [Site Index](#)  
[Search Our Web Site](#) | [NLM Home](#)

[Health Information](#) | [Library Services](#) | [Research Programs](#)

[New & Noteworthy](#) | [General Information](#)

## Search Results

**Hemoglobinuric Fever** see Malaria

**Intermittent Fever** see Malaria

 **Malaria** WC 750-770

Drugs for see Antimalarials QV 256-258

Prevention and control WC 765

Veterinary SF 791

**Malaria, Hemolytic** see Blackwater Fever

 **Mosquito Control** QX 600

Malaria control WC 765

**Paludism** see Malaria

**Plasmodium Infections** see Malaria

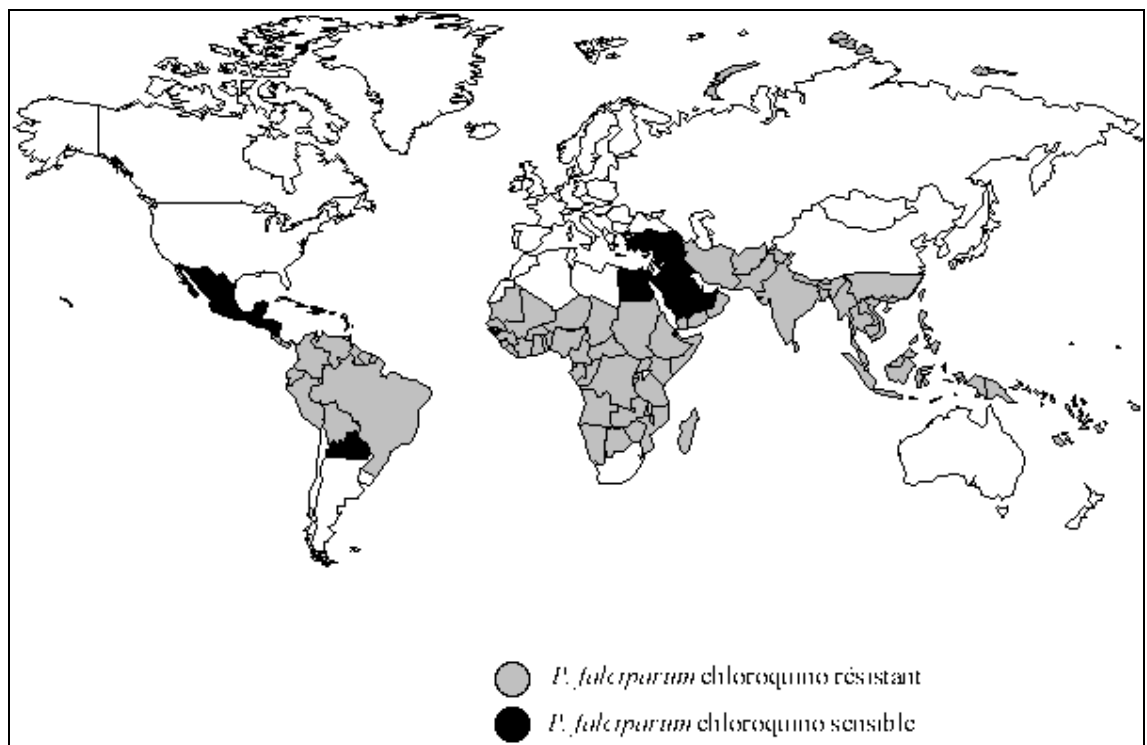
## Annexe 2

Carte du monde concernant les zones géographiques où le paludisme sévit.

tirée du site: <http://www.biotrop.org/19-cartes/malaria-resistance.htm>

Carte de répartition du paludisme résistant

Dernière modification le 02/03/2003



## Annexe 3

Schéma récapitulatif des antigènes utilisés dans l'élaboration d'un vaccin contre le paludisme. Consultable sur : <http://www.malariavaccines.org/>

