



Mettre la recherche  
en santé au service  
des plus démunis

## PROGRÈS DE LA RECHERCHE 2003-2004

Recherche concernant  
les maladies tropicales



UNICEF/PNUD/  
Banque mondiale/OMS

Programme spécial  
de recherche et de  
développement concernant  
les maladies tropicales (TDR)

TDR/GEN/05.1



# Mettre la recherche en santé au service des plus démunis

## PROGRÈS DE LA RECHERCHE 2003-2004

Recherche concernant les maladies tropicales



TDR / Organisation  
mondiale de la Santé  
Avenue Appia 20  
1211 Genève 27  
Suisse  
Tel: (+41) 22 791 3725  
Fax: (+41) 22 791 4854  
[www.who.int/tdr](http://www.who.int/tdr)

## TDR/GEN/05.1

© **Organisation mondiale de la Santé pour le compte de son Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, 2005. Tous droits réservés.**

L'utilisation, y compris la traduction, la citation et la reproduction sur un support d'information quelconque, du contenu de ce produit d'information sanitaire à des fins éducatives, de formation et d'information non commerciales est encouragée, pour autant que le contenu ne soit pas modifié et que la source soit clairement mentionnée. Une copie du produit éventuellement réalisé au moyen de ce contenu devra être envoyée à TDR, Organisation mondiale de la Santé, Avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse. Le TDR est le Programme spécial UNICEF/PNUD/Banque mondiale/OMS de Recherche et de Formation concernant les Maladies tropicales exécuté par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

Ce produit d'information n'est pas en vente. L'utilisation de toute information ou d'une partie quelconque de son contenu à des fins de publicité ou de promotion, ou à toutes fins commerciales ou lucratives est strictement interdite. Aucun élément de ce produit d'information ne peut être utilisé, en totalité ou en partie, pour promouvoir une personne, une entité ou un produit donné de quelque manière que ce soit.

Les appellations employées dans le présent produit d'information sanitaire et la présentation des données qui y figurent, y compris les cartes et autres illustrations, n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé, y compris le TDR, des auteurs ou de toute partie ayant collaboré à sa réalisation, aucune prise de position quant au statut juri-

dique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites.

La mention ou la description de firmes ou de produits commerciaux déterminés ne signifie pas que ces firmes ou produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'OMS, y compris le TDR, les auteurs ou toute partie ayant collaboré à la réalisation du produit, de préférence à d'autres de nature analogue non mentionnés ou décrits.

Les opinions exprimées dans le présent produit d'information sanitaire n'engagent que leurs auteurs et ne reflètent pas nécessairement celles de l'OMS, y compris le TDR.

L'OMS, y compris le TDR, et les auteurs du présent produit d'information sanitaire ne donnent aucune garantie et ne font aucune déclaration quant au contenu, à la présentation, à l'apparence, à l'exhaustivité ou à l'exactitude des informations quel que soit le support employé, et ne sauraient être tenus pour responsables de tout préjudice subi à la suite de l'utilisation ou de l'application de celui-ci. L'OMS, y compris le TDR, se réserve le droit d'actualiser et de modifier sans préavis le produit et ne saurait être tenue pour responsable d'erreurs ou d'omissions quelconques à cet égard. Aucune modification du contenu original entraînée par la visualisation ou l'accès à travers les différents moyens de communication ne peut non plus être imputée à l'OMS, y compris TDR, ou aux auteurs.

L'OMS, y compris le TDR, et les auteurs ne sauraient être tenus pour responsables des avis ou informations inexacts fournis par des sources accessibles par des liens avec le présent produit d'information sanitaire ou des références à celui-ci.

*Compilé et rédigé  
par Nina Mattock et  
Richard Pink.*

*Le présent rapport est le  
fruit de la collaboration  
de nombreux membres  
du personnel de TDR, qui  
sont remerciés pour leurs  
apports, leurs suggestions  
et leur soutien d'une  
valeur inestimable.*

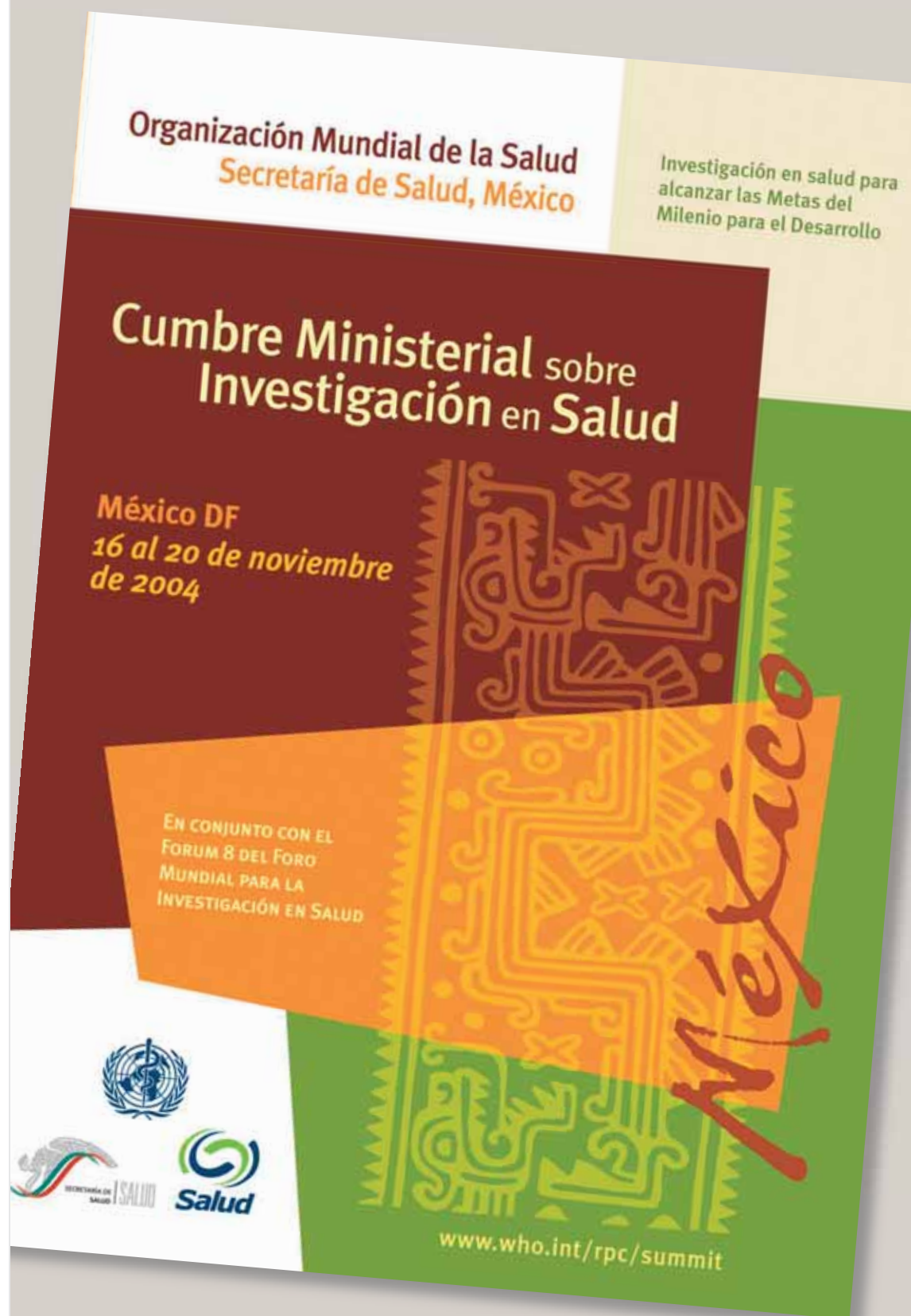
*Conception et présentation  
par Nanette Vabø.*

# Table des matières

■ Message .....	6
■ Avant-propos .....	8
■ Introduction.....	10
■ Leishmaniose .....	18
■ Trypanosomiase humaine africaine .....	24
■ Maladie de Chagas .....	30
■ Dengue .....	34
■ Filariose lymphatique .....	38
■ Onchocercose .....	44
■ Schistosomiase .....	50
■ Lèpre.....	54
■ Tuberculose.....	58
■ Paludisme .....	64
■ Maladies sexuellement transmissibles .....	74
■ Recherche stratégique.....	78
■ Renforcement du potentiel de recherche.....	88
■ Gestion du Programme .....	96

*Il est essentiel que la recherche sur les maladies tropicales soit attentive aux besoins des personnes touchées par ces maladies et que les connaissances qu'elle génère soient transposées, dans la mesure du possible, en résultats pratiques.*





Sommet ministériel sur la recherche en santé, organisé à Mexico en 2004.

# Message

## Développons une culture de recherche en faveur de la santé et du développement

Les liens entre la recherche en santé et le développement prennent une importance grandissante dans le débat mondial sur la santé. Il est essentiel que la recherche sur les maladies tropicales soit attentive aux besoins des personnes touchées par ces maladies et que les connaissances qu'elle génère soient transposées, dans la mesure du possible, en résultats pratiques. Le TDR continue de jouer un rôle clé dans ce domaine, comme l'attestent les réalisations exposées dans ce rapport.

Deux événements survenus en 2004 démontrent à quel point l'OMS considère la recherche comme déterminante dans l'amélioration de la santé : le Sommet ministériel sur la recherche en santé de Mexico et la mise en place de la Commission sur les Droits de propriété intellectuelle, l'Innovation et la Santé publique (CIPHI).

Le Sommet de Mexico, qui s'est tenu en octobre 2004, a donné lieu à une réunion d'importance majeure, reconnaissant l'engagement de l'OMS en faveur de la promotion et de l'appui d'un véritable calendrier de recherche en santé et accordant à cet engagement une priorité plus grande encore qu'auparavant. Il a mis en lumière la nécessité de placer la recherche dans le contexte des besoins des systèmes sanitaires, tout en reconnaissant en même temps la capacité de l'innovation dans le domaine biomédical à influencer sur la santé. La prise en compte de la relation qui lie la santé à l'innovation, et donc à la recherche, fait aussi partie des principes fondateurs de la Commission sur les Droits de propriété intellectuelle, l'Innovation et la Santé publique, qui devrait établir son rapport en 2005. Ces deux événements démontrent l'existence d'un lien solide entre la recherche, le renforcement des systèmes de santé et la lutte contre les maladies.

La longue expérience acquise par le TDR dans la pratique combinée d'une recherche scientifique de pointe et de l'apport de solutions pratiques pour combattre les maladies tropicales compte parmi les succès de l'OMS, dont peuvent aussi se prévaloir les autres organismes coparrainants.

Le TDR est parvenu à ce résultat en associant activités de recherche et de renforcement des capacités et en établissant un lien entre les recherches menées dans les domaines biomédical et social, de manière à s'assurer que la recherche ne se limite pas dans l'esprit des gens à la mise au point d'interventions pharmaceutiques. Au contraire, il est possible de donner une suite aux travaux de recherche pour obtenir des éléments et des connaissances permettant de faciliter et d'étayer l'apport et l'introduction de nouveaux outils dans une perspective durable. Le défi à relever par le TDR est que cette activité contribue en même temps au développement de capacités de recherche durables dans les pays en développement.

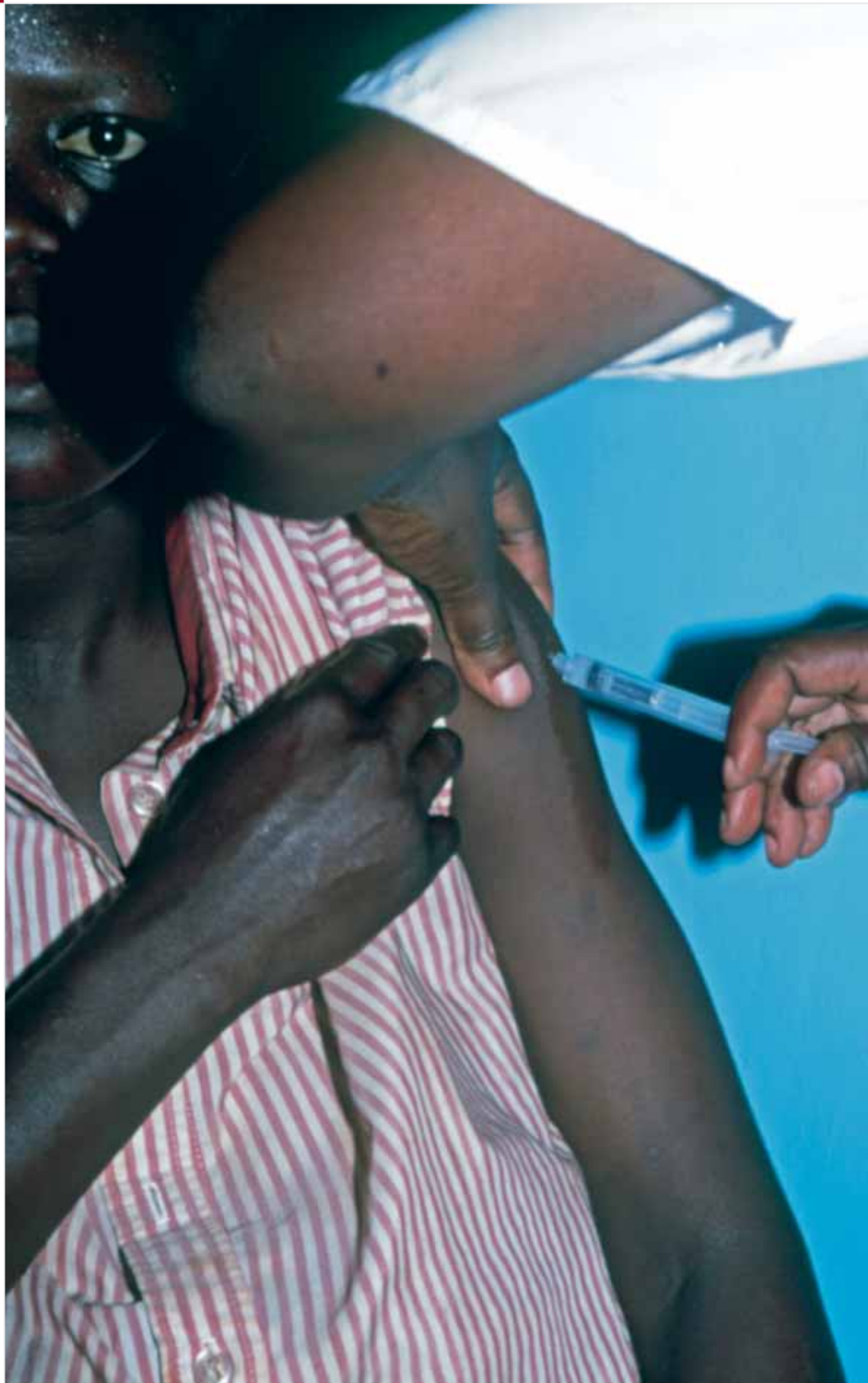
Nous devons œuvrer pour que s'instaure une culture de la recherche en santé, c'est-à-dire une culture qui considère aussi bien les activités de recherche que celles de lutte contre les maladies comme des composantes de l'amélioration des résultats sanitaires et comme des activités complémentaires dans le cadre d'un système de santé commun.



**Docteur Jong-Wook Lee**  
Directeur général de l'OMS



Troisième réunion de la Commission sur les Droits de propriété intellectuelle, l'Innovation et la Santé publique au Brésil en 2004.



Traitement intermittent de présomption contre le paludisme chez la femme enceinte. Outre une injection antitétanique (comme sur la photo), les patientes subissent un examen médical et reçoivent des comprimés antipaludiques, ainsi que des conseils concernant le VIH/SIDA. En Afrique sub-saharienne notamment, le paludisme, la tuberculose et de nombreuses autres maladies sont de plus en plus considérées dans le contexte d'une forte prévalence de fond du VIH.



# Avant-propos

Parmi les faits importants enregistrés ces dernières années dans le domaine des maladies infectieuses, figurent des efforts pour développer une plus grande intégration des interventions visant à délivrer des soins de santé. Ces progrès s'opèrent d'une manière cohérente avec les modèles de développement des approches sectorielles et avec le regain d'importance accordé à l'exploitation en interne des systèmes de santé renforcés. En Afrique sub-saharienne notamment, la tuberculose, le paludisme et de nombreuses autres maladies sont de plus en plus considérées dans le contexte d'une forte prévalence de fond du VIH (et de maladies concomitantes), tandis que les discussions récentes sur la meilleure façon d'aborder la lutte contre d'autres maladies négligées conduisent à des concepts voisins des approches intégrées, par exemple pour la lutte contre les helminthes. La large gamme d'activités, visant de nombreuses maladies, que pratique le TDR, amène ce programme à exercer une influence importante sur les recherches servant à étayer les stratégies intégrées et optimisées de lutte contre les maladies, en collaboration étroite avec les programmes nationaux.

L'OMS et les autres organismes assurant le coparrainage du TDR (UNICEF, PNUD et Banque mondiale) ont consolidé encore leur collaboration et renforcé leur soutien au TDR. L'accueil officiel de l'UNICEF en tant qu'organisme coparrainant du TDR à la fin de l'année 2003 a constitué une date importante dans l'histoire de ce programme, reflétant l'intérêt grandissant des recherches qu'il mène pour la collecte de données relatives à la mise en œuvre des outils et des méthodologies et confirmant la pertinence de ces recherches sous l'angle de l'innovation et du développement de moyens.

L'exercice biennal 2003-2004 a été à la fois une étape de consolidation et de transition pour le TDR. Sur l'ensemble de cette période, le Programme a continué à remporter des

succès dans un environnement international caractérisé par une évolution permanente de la recherche sur les maladies infectieuses, évolution qui se manifeste notamment par l'augmentation du nombre de consortiums, de partenariats public/privé et d'organisations non gouvernementales mis en place sur les cinq dernières années. Ces succès sont intervenus dans divers domaines, tels que la génomique du trypanosome, la mise au point d'antipaludiques, le développement de moyens diagnostiques, le lancement de recherches sur le paludisme et sur les maladies tropicales les plus négligées, la mise en place de capacités durables et l'instauration de pratiques optimales.

Le TDR a aussi maintenu ses activités en faveur de la constitution de capacités durables, ainsi que les recherches orientées vers l'innovation et l'élaboration d'idées, de démarches et d'outils nouveaux (médicaments, vaccins et moyens diagnostiques, par exemple) permettant de faire face aux maladies principalement liées à la pauvreté.

Enfin, bien que ce document rend compte des activités du TDR de 2003 à 2004, il convient également de regarder vers l'avenir. Dans le monde où nous vivons, la seule constante est le changement. Le TDR s'est montré lui-même hautement adaptable et réactif dans le passé. S'il continue de bénéficier de l'appui et des conseils de ses partenaires et des parties prenantes, cette capacité de réaction le maintiendra certainement sur la voie du succès, de même qu'elle garantira la pertinence de ses recherches sur les maladies tropicales.



**Docteur A. Asamoah-Baah**  
*Directeur général adjoint du Programme de l'OMS sur les maladies transmissibles et Coordinateur du Programme spécial*



Les recherches menées par le TDR ont aussi débouché sur le concept de prise en charge du paludisme à domicile.

# Introduction

C'est un honneur et un privilège de rédiger cette introduction du rapport biennal 2003-2004 en tant que Directeur du TDR et de succéder à Ade Lucas, Tore Godal et Carlos Morel, auxquels nous devons tant.

Le TDR a derrière lui déjà un grand nombre de réalisations dont il a lieu d'être fier et qui résultent de son engagement au côté des scientifiques du monde entier. Son appel à partenaires et à associés a insisté notamment sur la recherche «inspirée par la pratique» et visant à fournir de nouveaux outils et des méthodologies ou des stratégies nouvelles pour combattre les maladies tropicales, comme sur le renforcement et l'utilisation du potentiel de recherche dans les pays touchés par ces maladies. Cet appel vise par ailleurs à faire participer à la fois des scientifiques et des professionnels de la santé aux processus d'examen et aux exercices de définition de calendrier et de priorités qu'il organise.

Parmi les exemples de succès remportés par le TDR, figure entre autre sa collaboration avec l'industrie dans le développement de la polychimiothérapie de la lèpre, de l'emploi de l'ivermectine contre l'onchocercose et, plus récemment, du traitement de la leishmaniose viscérale par la miltéfosine. En s'appuyant sur des concepts élaborés par des scientifiques, le TDR a contribué à coordonner des études multi-pays de grande ampleur, destinées à étayer des stratégies de mise en œuvre pour les produits suivants : cartouches fumigènes pour lutter contre les réduves qui transmettent la maladie de Chagas, moustiquaires imprégnées d'insecticide pour prévenir la transmission du paludisme par les moustiques et association médicamenteuse à base d'artémisinine pour traiter le paludisme. Comme indiqué plus en détail dans la suite de ce rapport, les recherches financées par le TDR ont aussi conduit aux notions de prise en charge du paludisme à domicile et d'intervention sous directives communautaires (par exemple pour la distribution d'ivermectine dans le cadre de la lutte contre l'onchocercose en périphérie des zones de desserte des systèmes de santé).

A la base de toutes ces réalisations, on trouve l'attention continue accordée au renforce-

ment des capacités individuelles et organisationnelles. De nombreuses personnes formées au sein du TDR occupent maintenant des postes qui leur permettent d'exercer une autorité et une influence en tant que scientifiques de réputation internationale ou en tant que contributeurs à des programmes nationaux ou internationaux. De nombreux organismes ont acquis une stature internationale grâce au soutien du TDR. Au cours des dernières années, un intérêt grandissant a été accordé aux questions liées au développement de moyens permettant d'établir des pratiques optimales, notamment dans le cas des bonnes pratiques cliniques, de l'examen éthique et de la gestion des projets. Le développement de ces moyens s'est opéré, pour une grande part, grâce à la mise en place de réseaux et de partenariats et, dans certains cas, de forums régionaux, destinés à stimuler les activités. Il est de plus en plus fréquent que ces partenariats soient dirigés par des chercheurs ou des organismes du Sud.

## Consolidation de la stratégie 2000-2005




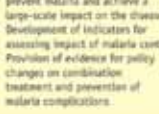



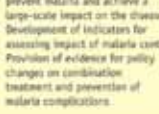



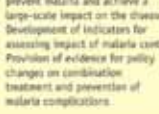
Le dernier rapport biennal était principalement axé sur l'élaboration d'une nouvelle stratégie du TDR orientée vers les résultats. Cette stratégie est décrite par une structure de type matriciel (figure 1, page suivante). Cette matrice fait apparaître horizontalement des activités fonctionnelles définies, par exemple Recherche fondamentale et stratégique (destinée à générer de nouvelles connaissances), Recherche et développement de produits (élaboration de nouveaux outils), Recherche sur la mise en œuvre et méthodes (élaboration de nouvelles méthodes et de stratégies permettant de les intégrer dans les systèmes de soins de santé). Les colonnes de la matrice correspondent aux dix maladies cibles du TDR.

Ce dernier rapport portait principalement sur les résultats des activités fonctionnelles menées par le TDR. Il développait les résultats obtenus par maladie pour faire apparaître la flexibilité en termes de perspective du système matriciel. En outre, les responsables du TDR ne considéraient pas les priorités de recherche mentionnées dans les cases correspondant aux maladies

*Il est de plus en plus fréquent que les partenariats soient sous la direction de chercheurs ou d'organismes du Sud.*



Figure 1.  
Matrice d'orientation  
stratégique du TDR.

TDR Strategic Emphases Matrix	TDR Diseases: Category I (Emerging and uncontrolled diseases)				TDR (Control strategies)
	African trypanosomiasis	Dengue	Leishmaniasis	Malaria	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bioinformatics and applied genomics for identifying targets for drugs and diagnostics</li> <li>Pathogenesis and host/pathogen interactions</li> <li>Socioeconomic impact of human African trypanosomiasis (HAT) and cost-benefit of control</li> <li>Effect of health systems and policy changes on HAT control, re-emergence and epidemics</li> <li>Factors influencing individual and community participation in control</li> <li>Epidemiological significance of animal reservoir for <i>Trypanosoma brucei gambiense</i></li> <li>Vector genomics</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Molecular tools for <i>Aedes</i> transformation; vectorial resistance in dengue; <i>Aedes</i> population genetics and ecology</li> <li>Host/pathogen interactions, including pathogenesis, natural history, definition of high-risk groups</li> <li>Dynamics of virus transmission and population genetics (including modelling)</li> <li>Social, economic, biological factors related to (A) promotion and support of community-based interventions and (B) release of transformed <i>Aedes</i> vectors</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bioinformatics and applied genomics for identifying targets for drugs, vaccines and diagnostics</li> <li>Pathogenesis and host/pathogen interactions</li> <li>Understanding mechanisms for drug resistance</li> <li>Impact of inequity of access to services and health sector reform</li> <li>Socioeconomic, environmental, behavioural risk factors for infection and disease, especially in refugee populations in complex emergencies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anopheles genome sequencing and genetic manipulation for mosquito vector control</li> <li>Bioinformatics and applied genomics for identifying targets for drugs, vaccines and diagnostics</li> <li>Development of an applied genomic database for the public domain</li> <li>Impact of health sector reform on malaria</li> <li>Understanding mechanisms of resistance to drugs and insecticides</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Discovery and development of new drugs and improved formulations</li> <li>Dipstick format diagnostic test for patient infection with improved specificity</li> <li>Diagnostics to monitor central nervous system disease stage and determine cure</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Development of new vaccines, including the application of guidelines for trials of dengue vaccines in endemic populations</li> <li>Assess technical and use profiles of available diagnostics</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Discovery and development of new drugs</li> <li>Development of (leishmania) diagnostic tests</li> <li>Development of vaccine candidates (new adjuvants for 1st generation vaccine; 2nd generation vaccine)</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Discovery and development of new drugs, including combinations and drugs for use in pregnancy</li> <li>Discovery of malaria vaccine candidate antigens</li> <li>Development of vaccine candidates</li> <li>Development of non-invasive approach to diagnostics for use close to the home</li> </ul> 	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clinical/epidemiological significance of Card Agglutination test for Trypanosomiasis (CATT) or Card Indirect Agglutination test for Trypanosomiasis (CIAT) in positive, but parasite-negative cases</li> <li>Evaluation of short treatment duration for pentamidine, suramin and melarsoprol</li> <li>To investigate the existence of antenatal resistance</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>New or improved sampling methods and indicators for entomological surveillance, monitoring and evaluation</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Validation of (leishmania) field diagnostic test</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Improve existing treatment and prevention methods for new indications in children and pregnant women</li> <li>Development of methods/tools to improve access to prevention, early treatment and referral of malaria</li> <li>Development and evaluation of drug combinations for malaria treatment</li> </ul> 	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Development of sustainable community-based strategies for tsetse fly control</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Validation and improvement of evidence-based dengue fever (DF)/dengue haemorrhagic fever (DHF) treatment guidelines and their implementation</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Development of strategies for use of insecticide-treated materials</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Developing implementation strategies for scaling up effective methods to treat and prevent malaria and achieve a large-scale impact on the disease</li> <li>Development of indicators for assessing impact of malaria control</li> <li>Provision of evidence for policy changes on combination treatment and prevention of malaria complications</li> </ul> 	

- Ridley RG. Research on infectious diseases requires better coordination. *Nature Medicine*, 10, 2004, 1-4.
- Ridley RG. Communicable diseases: a research perspective. In: *Global Forum update on research for health 2005*: 80-83. Geneva, The Global Forum for Health Research.

cibles comme des activités isolées. Ils les voient plutôt comme s'inscrivant dans plusieurs courants de recherche, qui visent collectivement un objectif final destiné à produire un impact sanitaire et à répondre à un besoin en matière de lutte contre les maladies. Ces courants sont présentés dans les différentes parties du rapport. Le concept de courant de recherche est en cours d'élaboration.

Dans la perspective d'affiner encore la stratégie du TDR, il convient de noter que la matrice telle quelle est représentée actuellement ne couvre pas le renforcement du potentiel de recherche ou d'autres questions portant sur plusieurs domaines, y compris les activités de recherche transversales intéressant plusieurs maladies. Pour compléter cette présentation, la figure 2<sup>1, 2</sup> décrit la transition entre la recherche fondamentale et l'intégration des interventions dans les systèmes de santé. La prise en compte des questions transversales dans l'analyse matricielle de la stratégie du TDR est une difficulté en cours de traitement.

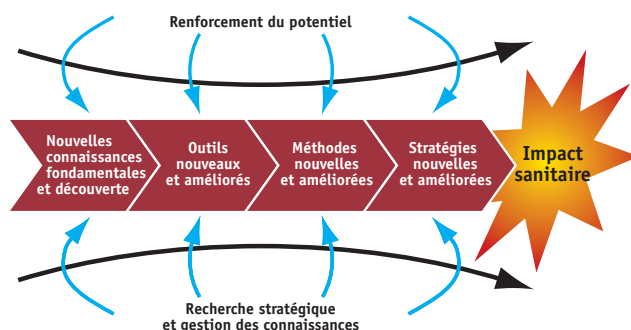


Figure 2.  
Description des différentes étapes  
dans l'activité de recherche du TDR.



DR Diseases: Category 2 (category available but disease burden persists)		TDR Diseases: Category 3 (Control strategy proven effective, disease burden falling and elimination planned)			
Schistosomiasis	Tuberculosis	Chagas disease	Leprosy	Lymphatic filariasis	Onchocerciasis
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bioinformatics and applied genomics for identifying targets for drugs, vaccines and diagnostics</li> <li>Pathogenesis (host-pathogen interactions) focusing on reproductive health issues and immunological aspects of co-infection</li> <li>Socioeconomic impact and methodology for burden of disease assessment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bioinformatics and applied genomics for identifying targets for drugs, vaccines and diagnostics</li> <li>Impact of health sector reform, globalization and inequality of access</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bioinformatics and applied genomics for identifying targets for drugs and elucidation of pathogenesis and risk factors</li> <li>Genetic and entomological studies on vectors (e.g. mechanisms of resistance, adaptation to ecological changes)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bioinformatics and applied genomics for identifying targets for diagnostics of infection with <i>Mycobacterium leprae</i></li> <li>Pathogenesis of nerve reactions</li> <li>Social and behavioural constraints for leprosy elimination</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bioinformatics and applied genomics for identifying targets for drugs</li> <li>Prevalence/reversibility of disease manifestations after treatment, especially in children</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bioinformatics and applied genomics for identifying targets for drugs</li> <li>Understanding ivermectin-resistance mechanisms</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Discovery and development of new drugs</li> <li>Evaluate safety and efficacy of existing drugs that are potentially anti-schistosomal</li> <li>Review of vaccine research and development</li> <li>Assess technical and use profiles of available diagnostics</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnostic test development: detection of disease, rifampicin resistance, latent infection</li> <li>Discovery and development of new drugs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Discovery and development of new drugs</li> <li>Clinical research on proposed prognostic markers of disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rifampicin susceptibility test development</li> <li>Development of a test for infection with <i>M. leprae</i></li> <li>Development of tools for early diagnosis and treatment of leprosy reactions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Discovery and development of macrofilaricidal drugs or drugs to permanently inhibit microfilariae production</li> <li>Further development and evaluation of diagnostics for drug control</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Discovery and development of macrofilaricidal drugs or drugs to permanently inhibit microfilariae production</li> <li>Development of diagnostics for surveillance</li> <li>Development of ivermectin resistance test</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Field evaluation of existing diagnostics</li> <li>Rapid assessment method for prevalence of intestinal schistosomiasis</li> <li>Optimization of praziquantel (alone or in combination with artemisinins or mefloquine)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Establishment of site of fixed-drug combinations (FDCs) and evidence base for public health use</li> <li>Development of evidence base for effectiveness of TB preventive therapy in high HIV prevalence areas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Development of methods for control of non-domesticated vectors</li> <li>Insecticide effectiveness and the emergence of vector resistance</li> <li>Evaluation of vector detection tools in low density transmission areas</li> <li>Evaluation of non-conventional diagnostics</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Development of shorter universal treatment regimens</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Assessment of efficacy and safety of atemizone combinations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Field evaluation of diagnostics for surveillance</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Development of strategies for sustainable control and surveillance in different endemic regions, including improved communication strategies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analysis of approaches to use of antiretrovirals in high HIV-prevalence areas for prevention of primary and secondary TB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Improved strategy for control of anti-intestinal tritomonas</li> <li>Development of strategies for control of expansion of infection within the Amazon region</li> <li>New indicators for control programmes</li> <li>Identification of determinants of effective implementation for Trypanosoma cruzi-safe blood programmes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Development of strategies for integration of existing therapy (MDT) into general health services</li> <li>Modelling the impact of MDT on transmission</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Development of evidence-based guidelines for elimination strategies using available drug combinations</li> <li>Development of improved drug delivery strategies, including advocacy strategies</li> <li>Development of sustainable strategies for management of lymphoedema and genital-urinary complications</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Development of strategies for sustainable drug delivery under Onchocerciasis Control Programme in West Africa (OCP) and African Programme for Onchocerciasis Control (APOC)</li> <li>Feasibility and cost-benefit of onchocerciasis elimination with ivermectin</li> <li>Development of rapid mapping strategies for low dose</li> </ul>

www.who.int/tdr/grants/strategic-emphases

October 2002

## Maintien d'une recherche de haute qualité et résultats fournis par le renforcement des capacités

On mesure la valeur d'une stratégie d'après la qualité des résultats ou de l'impact qu'elle génère. Au cours du dernier exercice biennal, les recherches parrainées par le TDR ont conduit à des avancées majeures et le renforcement du potentiel de recherche a produit un impact de grande ampleur. Bien que ces avancées soient décrites plus en détail dans la suite de ce rapport, les auteurs souhaitent mettre l'accent sur les réalisations suivantes :

### Paludisme

- Élargissement de l'usage autorisé du Coartem aux jeunes enfants pesant au moins 5 kg, d'où la possibilité de mieux utiliser ce médicament chez les sujets les plus exposés au risque de paludisme (à savoir les très jeunes enfants).

- Homologation du Lapdap en tant que nouvel agent antipaludique.
- Développement d'une stratégie pour la prise en charge du paludisme à domicile, appliquée actuellement par de nombreux pays et considérée comme une composante majeure sur le plan stratégique de plusieurs demandes de financement auprès du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme.

### Onchocercose

- Mise en place d'une méthodologie pour déterminer rapidement si la stratégie classique, reposant sur le traitement par l'ivermectine sous directives communautaires, constitue une solution sûre et quelles zones exigent des précautions spéciales pour faire face au risque de réactions indésirables graves lié à un taux d'infestation élevé par un autre parasite, la *Loa Loa*. Auparavant, des restrictions

*On mesure la valeur d'une stratégie d'après la qualité des résultats ou de l'impact qu'elle génère.*

étaient imposées à la distribution d'ivermectine dans une grande partie de l'Afrique centrale en raison du manque de données sur la distribution de la loase.

#### Filariose lymphatique

- Les données issues d'études à long terme parrainées par le TDR sur l'administration massive de médicaments ont fait apparaître que dans nombre de pays l'interruption de la transmission de la maladie prenait plus de temps que les quatre années de traitement prévues. Cette constatation a conduit à une réévaluation de la stratégie d'élimination de la filariose lymphatique.

#### Trypanosomiase humaine africaine

- Un consortium d'organisations réuni par le TDR a organisé le lancement d'un effort international pour réaliser le séquençage complet du génome de la mouche tsé-tsé, dont les résultats devraient être utiles à la lutte contre cet insecte.

#### Maladies sexuellement transmissibles

##### – syphilis

- La participation récente du TDR à la recherche sur les moyens permettant de diagnostiquer les maladies sexuellement transmissibles commence à avoir un impact conséquent sur la santé publique. La validation de plusieurs tests extemporanés et leur inscription sur la liste de fournisseurs de l'OMS a permis d'atteindre un niveau élevé d'assurance de la qualité pour ces produits et d'élargir leur utilisation. Plusieurs pays se hâtent d'examiner les possibilités de les appliquer à la prise en charge de la syphilis congénitale chez le nouveau-né.

#### Recherche fondamentale et stratégique

- Outre les réalisations plus ciblées et immédiatement «applicables à la lutte contre les maladies» mentionnées ci-dessus, le TDR continue à s'impliquer dans des courants novateurs de recherche plus fondamentale, susceptibles de déboucher sur un renouvellement des idées et des démarches, et à promouvoir ces courants.
- Dans ce contexte, les recherches dans les domaines socio-économique et comportemental continuent d'avoir un large impact sur l'ensemble des travaux du programme.
- Les activités de recherche motivées par des nécessités stratégiques, comme le financement de projets, sont encouragées par le biais d'ateliers de travail ciblés et de réseaux de chercheurs consacrés à un thème précis.

#### Renforcement du potentiel par l'intermédiaire des réseaux de «meilleures pratiques»

- Le renforcement du potentiel de recherche demeure en permanence une préoccupation centrale des activités du TDR. Il prend la forme de subventions pour des projets, de formations de courte durée et d'actions de promotion des réseaux.
- Le renforcement des capacités de recherche contre le paludisme à travers l'engagement du programme au côté de l'Initiative multilatérale sur le paludisme continue d'avoir des effets importants.
- Des efforts accrus sont consentis pour intégrer plus complètement le renforcement du potentiel de recherche dans l'ensemble des activités de recherche du Programme, comme il apparaît en bien des points de ce rapport.
- Parmi les réalisations particulièrement innovantes, méritant d'être mises en valeur, figurent les réseaux de «meilleures pratiques».
- Avec l'aide du TDR, l'Initiative stratégique de renforcement des capacités d'examen éthique (SIDCER) continue à se développer et à exercer une influence. En s'inspirant des directives opérationnelles publiées par le TDR, des chapitres régionaux autonomes ont été mis en place partout dans le monde et dans plusieurs pays, l'activité de ces chapitres a permis d'améliorer la législation concernant les études cliniques et leur examen éthique.

Atelier de travail à Entebbe.  
Le Forum des Rédacteurs en  
Chef Médicaux Africains (FAME)  
commence à avoir de l'influence.

Source : OMS/TDR/Certain







- Un deuxième réseau, le Forum des Rédacteurs en Chef Médicaux Africains (FAME), commence lui aussi à exercer une influence importante. La convocation de plusieurs réunions de parties intéressées a permis de mettre en place une association durable, qui a donné l'impulsion nécessaire à la publication de directives et à une amélioration de la qualité et du taux de citation des revues médicales africaines.

#### Quelques données statistiques supplémentaires

- Sur la période 2003-2004, le TDR a passé des accords avec 1038 partenaires de recherche, dont plus de 76 % travaillent dans des pays en développement.
- Pour la même période, la recherche financée par le TDR a donné lieu à 426 publications de recherche, dont le premier auteur était originaire d'un pays en développement dans plus de 52 % des cas.

Ces chiffres, disponibles grâce au développement de la stratégie 2000-2005 du TDR et au suivi et à l'évaluation simultanés de ses résultats, traduisent très clairement l'investissement du Programme dans le renforcement du potentiel de recherche et dans la création de partenariats avec les pays en faveur de la recherche en santé.

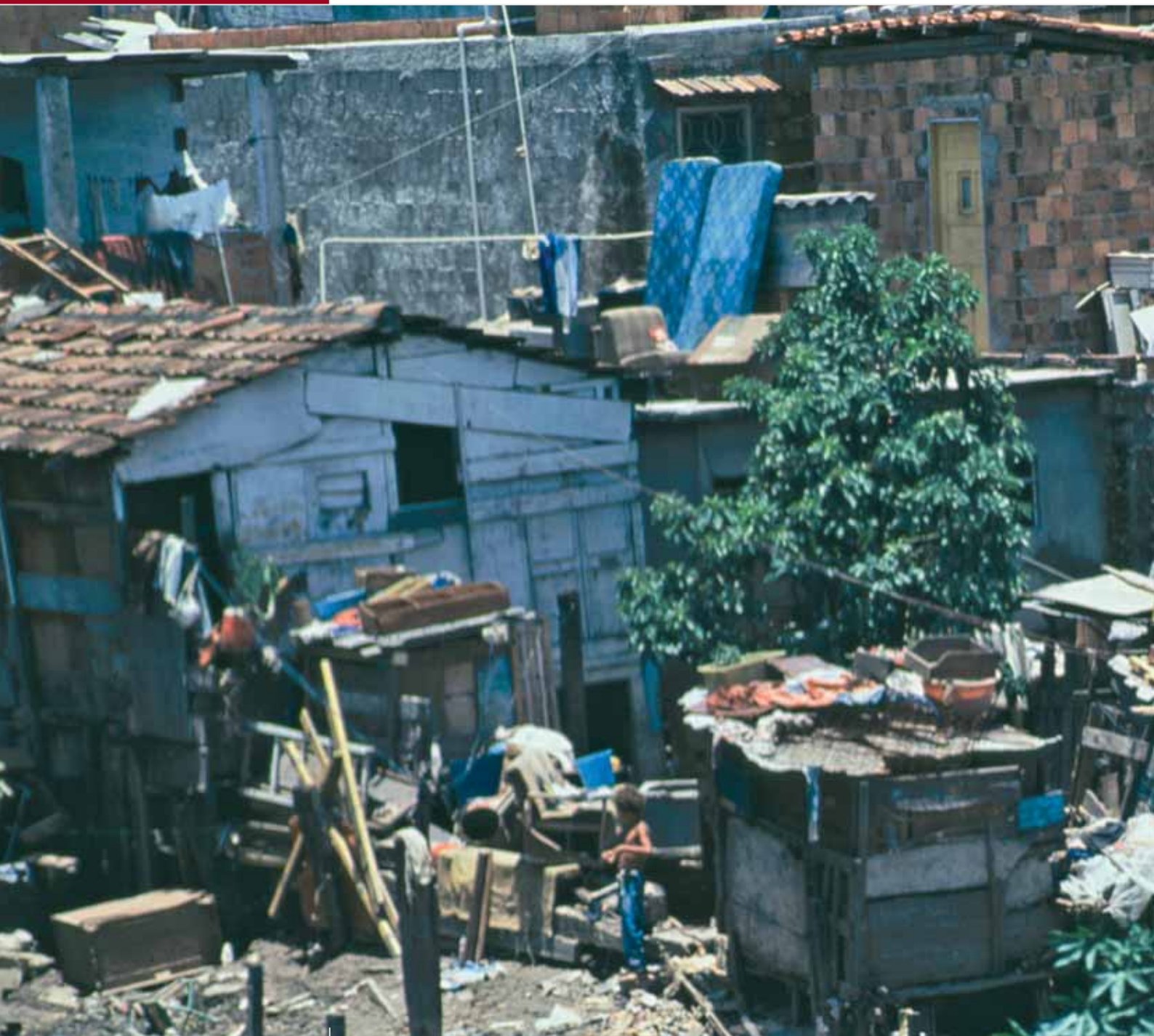
### Perspectives d'avenir

Le TDR est un programme spécial, coparrainé par l'UNICEF, le PNUD, la Banque mondiale et l'OMS. Il est gouverné par un Conseil composé des organismes coparrainants et de 27 représentants des gouvernements. C'est véritablement un programme intergouvernemental mondial, destiné à répondre au besoin qui s'exprime à l'échelle planétaire de combattre une série de maladies tropicales associées à la pauvreté.

Le FERCAP (Forum des Comités d'Éthique en Asie et dans les pays du Pacifique Occidental) est destiné à encourager le renforcement des capacités d'examen éthique en Asie.

Source : OMS/TDR/Karbwang





Le lien entre santé d'une part et développement humain et atténuation de la pauvreté d'autre part n'a jamais été à ce point reconnu.

Source : OMS/TDR

L'attention de la communauté internationale des acteurs dans les domaines de la santé et du développement est aujourd'hui principalement tournée vers les Objectifs du Millénaire pour le Développement. Le lien entre santé d'une part et développement humain et atténuation de la pauvreté d'autre part n'a jamais été à ce point apprécié et respecté et la

recherche est de plus en plus considérée comme un lien vital pour réaliser les objectifs en matière de santé et de développement.

Cependant, la recherche parrainée par le TDR étant liée à des objectifs en matière de santé et de développement, le Programme ne doit jamais perdre de vue le pouvoir innovant de la re-





La recherche est considérée comme un lien vital pour remplir les objectifs en matière de santé et de développement.

Source : OMS/TDR

cherche, à savoir la capacité à créer un modèle totalement nouveau pour la lutte sanitaire par le biais d'une percée technologique. De telles percées peuvent être de nature pharmacologique, par exemple un vaccin efficace qui révolutionnerait la lutte contre le paludisme, de nature méthodologique, par exemple des approches nouvelles pour la prise en charge des maladies, ou encore de nature organisationnelle ou gestionnelle, par exemple la création de partenariats, de structures ou d'interfaces.

Le TDR occupe une position unique. Il est intégré à l'OMS, l'agence spéciale des Nations Unies chargée de la santé. C'est pourquoi il est lié aux structures et aux organisations traitant au jour le jour les problèmes de santé rencontrés par les pays en développement. Il est donc à même de comprendre les besoins et les préoccupations sanitaires des populations pauvres. Dans le même temps, son mandat dans le domaine des sciences et de la recherche lui affecte un rôle dans la constitution de compétences sur les maladies tropicales à l'échelle mondiale. Son approche est multidisciplinaire, transcende celles adoptées par de nombreuses organisations qui visent une maladie unique et traite de questions allant au-delà du domaine biomédical et relevant notamment de la recherche sociale, économique et comportementale.

C'est la compréhension générale apportée par des compétences, des expériences et des approches multidisciplinaires qui fournit au TDR la capacité d'innovation et la vision nécessaires pour faire face aux questions et aux préoccupations importantes que doit traiter la recherche en santé internationale dans le contexte des systèmes de santé et des communautés à ressources limitées. Grâce à la multiplicité des partenaires, des acteurs et des collaborateurs scientifiques avec lesquels il travaille, ce programme propose un mécanisme puissant, pouvant aider à conceptualiser des stratégies de recherche intéressant la lutte contre les maladies et à mettre en œuvre ces stratégies en tenant compte du point de vue de l'utilisateur final.

Le défi que devra relever le TDR dans les années à venir est de générer une vision et de mettre sur pied une organisation lui permettant d'œuvrer avec ses partenaires pour tenir cette promesse.

Genève, mai 2005

**Docteur Rob Ridley**  
Directeur du TDR

Jeune fille présentant les signes faciaux d'une leishmaniose dermique post-kala azar (PKDL). La possibilité d'utiliser la miltefosine pour traiter cette maladie est en cours d'évaluation.

Source : OMS/TDR/Crump



# Leishmaniose

On sait que plus de 12 millions de personnes de 88 pays sont contaminées par la leishmaniose, mais la charge de morbidité réelle reste en grande partie masquée. Deux millions de nouveaux cas, dont 1,5 million de leishmaniose cutanée et 500 000 de forme viscérale de la maladie, apparaissent chaque année. La déclaration de la maladie n'est cependant obligatoire que dans 32 pays et un nombre substantiel de cas ne sont jamais enregistrés.

La leishmaniose est une maladie de la pauvreté et ses victimes appartiennent aux catégories les plus démunies. En Inde, pays supportant une lourde charge de leishmaniose, 88 % des habitants atteints de cette maladie disposent d'un revenu journalier inférieur à US \$2, d'un environnement socio-économique médiocre et d'un faible niveau d'éducation. Ils vivent dans des zones rurales écartées ou dans des banlieues pauvres. Les difformités et les cicatrices affreuses provoquées par certaines formes de leishmaniose suscitent une stigmatisation sociale et les incapacités associées à cette maladie représentent un fardeau social de grande ampleur qui freine la productivité et le développement socio-économique.

La leishmaniose présente toute une gamme de manifestations cliniques. La forme viscérale est particulièrement prévalente au Bangladesh, en Inde, au Népal, au Soudan et au Brésil. Ensemble ces pays supporte au total 90 % de la charge mondiale de leishmaniose viscérale (LV). La malnutrition est un facteur de risque bien connu dans l'apparition de cette forme de leishmaniose et des épidémies se développent dans les situations de famine, de crise complexe et de déplacements massifs de population. La forme cutanée est particulièrement prévalente en Afghanistan, en Algérie, au Brésil, en Iran, au Pérou, en Arabie saoudite et en Syrie, ces pays supportant au total 90 % de la charge mondiale de leishmaniose cutanée (CL). Si elles sont beaucoup moins mortelles, les épidémies de leishmaniose cutanée sont particulièrement préoccupantes dans certains pays et difficiles à endiguer. Parmi les autres formes de la maladie, figure la leishmaniose dermique post-kala-azar (LDPKA), qui peut apparaître après la guérison d'une leishmaniose viscérale et s'observe en Inde et en Afri-

que (principalement au Soudan et au Kenya). La leishmaniose cutanéomuqueuse, qui peut succéder à une leishmaniose cutanée et se rencontre à l'état endémique au Mexique et dans les pays d'Amérique du Sud et d'Amérique centrale, provoque des lésions capables d'entraîner une destruction des tissus étendue et défigurante des muqueuses buccales, nasales et du pharynx.

Plus de 20 espèces de *Leishmania* peuvent contaminer l'homme et on assiste à l'émergence d'autres espèces, en association notamment avec le VIH/SIDA. Trente espèces de phlébotomes ont été mis en cause dans la transmission de la maladie. Dans certaines régions, la leishmaniose est une infection zoonotique faisant intervenir divers animaux réservoirs, alors que dans d'autres, l'homme est le seul réservoir de l'infection, ce qui accroît le coût des efforts de maîtrise des vecteurs et des réservoirs et les rend souvent impraticables.

Il est prévu d'éliminer la leishmaniose viscérale (c'est-à-dire d'éliminer la maladie en tant que problème de santé publique) du sous-continent indien d'ici 2015. Les outils envisagés pour cette élimination sont notamment la lutte antivectorielle (pulvérisation d'insecticides et utilisation de moustiquaires imprégnées), des tests diagnostiques rapides pour la détection active des cas et les nouveaux médicaments miltefosine et paromomycine (voir plus loin). Disposer d'un vaccin contre la leishmaniose serait d'un grand secours pour lutter contre cette maladie à l'échelle planétaire, mais aucun vaccin efficace n'est encore disponible sur le marché. A cours de la période 2003-2004, le TDR a continué d'appuyer des recherches sur un certain nombre des outils précédemment mentionnés, comme l'indique la suite de ce rapport.

## Vers une amélioration de la prise en charge clinique

### Diagnostic

Dans l'idéal, on diagnostique la LV en mettant en évidence la présence du parasite dans des ponctions de rate, de moelle osseuse ou de ganglions lymphatiques. Néanmoins cette



Médecin surveillant la prise par un jeune garçon dans un hôpital d'une gélule de miltéfosine, premier traitement par voie orale de la leishmaniose.

Source : OMS/TDR

méthode, la ponction de tissus, ne se prête pas à une mise en œuvre sur le terrain. Grâce au TDR et à ses partenaires, trois tests diagnostiques non invasifs simples, destinés à la détection de la LV, sont en cours d'évaluation :

- l'épreuve d'agglutination directe (DAT) utilisant une solution lyophilisée d'antigène, test sérologique permettant de détecter des anticorps.
- la bandelette d'immunochromatographie à l'antigène rK39, test sérologique reposant sur la détection d'un antigène recombinant de la leishmaniose, actuellement testée en vue de son application à la détection active des cas. On envisage également son emploi dans le programme d'élimination de la leishmaniose dans le sous-continent indien.
- un test d'agglutination de particules de latex sensibilisées dans l'urine. Ce test est capable de détecter des antigènes et offrirait une solution idéale pour la détection des anticorps chez les malades immunodéprimés, compte tenu en particulier du nombre croissant de cas de co-infection par le VIH et spécialement de cas avancés de SIDA, dont la réponse immunitaire est compromise.

L'évaluation sur le terrain de ces tests s'effectue dans le cadre d'une étude multicentrique. Les essais menés en Éthiopie, au Soudan et au Kenya sont proches de l'achèvement. Deux essais, au Népal et en Inde, sont en cours. Ces essais permettront de déterminer si la sensibilité et la précision de ces tests sont suffisantes pour les programmes de lutte.

### Traitement

La miltéfosine, premier traitement par voie orale de la leishmaniose viscérale, est en cours de développement en collaboration étroite avec le Gouvernement indien, la société Zentaris et le TDR<sup>3</sup>. La miltéfosine pourrait constituer le traitement de première intention pour l'élimination du kala-azar (LV) dans le sous-continent indien. Ce médicament a été homologué comme traitement contre la LV pour la première fois en Inde en 2002, puis ultérieurement (novembre 2004) en Allemagne. Il est maintenant produit dans ces deux pays. Le TDR facilite l'extension de cette homologation à d'autres pays d'endémie. Des essais cliniques de phase IV se sont achevés au Népal, où l'homologation est prévue pour 2005. Un

protocole a été mis au point pour les essais de phase III au Brésil et en Éthiopie. Ces essais devraient s'achever en 2007. On pense que les chances pour que le médicament se révèle efficace et sûr sont élevées.

Des études sur l'efficacité et l'innocuité de la miltéfosine sont aussi en cours d'évaluation chez des malades indiens en vue de l'utilisation de ce médicament pour traiter la LDPKA. Cette manifestation de la leishmaniose apparaît sous forme d'éruption cutanée après la guérison d'une leishmaniose viscérale (LV). La LDPKA, pour laquelle il n'existe pas de traitement efficace établi, est une source de transmission de la LV. Un protocole a été mis au point pour les essais de phase II et des préparatifs sont en cours sur les sites d'essai, dans l'attente de l'extension de l'autorisation en Inde en 2008. Cependant l'observation d'effets tératogènes de la miltéfosine chez l'animal implique que ce médicament ne peut être administré à la femme enceinte et que l'on peut donc aussi craindre l'apparition d'une résistance à ce composé.

La paromomycine (antibiotique aminoglycosidique générique utilisé chez l'homme en formulation orale pour détruire les protozoaires et en formulation topique contre la leishmaniose cutanée du Vieux Monde<sup>4</sup>) est en cours de développement en tant qu'option de remplacement ou en tant que traitement de deuxième intention pour l'élimination de la LV dans le sous-continent indien. La demi-vie longue de ce composé favorise le développement rapide d'une pharmacorésistance.

La paromomycine en formulation injectable est en cours de développement dans le cadre d'un partenariat avec l'Institute for One World Health, en vue de traiter les cas d'infestation par *L. donovani* résistants à l'antimoine. Un essai de phase III visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de cette formulation injectable chez des malades de 12 ans et plus par comparaison avec l'amphotéricine B (actuellement l'un des principaux médicaments de second choix, mais toxique et onéreux) s'est achevé en Inde. Au total, 667 malades avaient été recrutés par quatre centres d'essais en juin 2003. L'essai s'est terminé en novembre 2004 et les données sont actuellement en cours d'analyse pour déterminer les taux de guérison six mois après le traitement. Les résultats préliminaires laissent à penser que la

3 Bhattacharya SK et al. Efficacy and tolerability of miltefosine for childhood visceral leishmaniasis in India. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38(2):217-221.

4 Asilian A et al. Traitement de la leishmaniose cutanée par onction d'aminosidine (paromomycine) : essai randomisé en double aveugle réalisé dans la République islamique d'Iran. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 2003, 81(5):353-359.





Il est prévu d'éliminer la leishmaniose viscérale du sous-continent indien d'ici 2015.

Source : OMS/MEDDIA

*En dernier lieu, on définira les moyens permettant d'atteindre les malades atteints de leishmaniose viscérale pour leur administrer un traitement complet et adapté.*

paromomycine est sans risque et fournit un taux de guérison initial satisfaisant. Le produit sera soumis aux autorités responsables de la réglementation indiennes en 2005 et l'autorisation réglementaire devrait être délivrée d'ici 2006.

### Délivrance

En vue de poursuivre les études sur la miltefosine en Inde et de contribuer à la diffusion des outils diagnostiques et du traitement, il est prévu de mener dans l'État du Bihar (Inde) des études visant à mettre au point des stratégies pour la délivrance des nouveaux médicaments offrant un bon rapport coût/bénéfice, ainsi que des outils pour diagnostiquer la LV.

Les opérations préalables à ces études (appel à lettres d'intérêt, sélection des propositions,

mise au point des protocoles) étant terminées, le travail sur le terrain va devoir commencer. Le TDR espère obtenir l'autorisation nationale pour ces études au début de l'année 2005.

Les études commenceront par décrire le comportement de recours aux soins, les coûts directs et indirects d'un diagnostic et d'un traitement, ainsi que la politique à cet égard devant être menée au Bihar. En dernier lieu, elles définiront des moyens permettant d'atteindre les malades atteints de LV pour leur administrer un traitement complet et adapté. On pourra alors utiliser la leishmaniose comme modèle pour la délivrance de médicaments par les systèmes de santé. Ce projet est lié à la nouvelle initiative lancée par les pays de l'Asie du Sud-est pour éliminer la leishmaniose viscérale de cette région du monde.

## Vers l'élaboration d'un vaccin

Sur les 20 dernières années environ, le TDR a appuyé la recherche sur les vaccins constitués de parasites entiers tués (vaccins de première génération). Des essais vaccinaux ont montré que certains de ces produits étaient sans risque et immunogènes et s'attachent depuis peu à démontrer leur efficacité. Les formulations les plus immunogènes (renfermant *L. major*) contiennent de l'hydroxyde d'aluminium et du BCG en tant qu'adjuvants. Elles sont connues sous le nom de *Leishmania major* (ALM) autoclavée et précipitée par de l'hydroxyde d'aluminium plus du BCG<sup>5</sup>. Au cours de la période 2003-2004, la préparation hydroxyde d'aluminium – ALM + BCG a été testée comme vaccin thérapeutique contre la LDPKA. Les résultats préliminaires des études en milieu hospitalier au Soudan semblent indiquer que le vaccin est sans risque et efficace, l'efficacité étant considérée comme d'autant plus grande que la durée du traitement est courte et que la récurrence diminue.

Un essai étudiant l'efficacité de la préparation hydroxyde d'aluminium – ALM + BCG par le biais d'une épreuve infestante par *Leishmania* vivante (lancé en Iran pendant l'exercice biennal précédent) s'est achevé en 2003. Néanmoins, il convient d'examiner de manière plus poussée l'efficacité de l'épreuve infectante par un parasite vivant en tant que méthode d'évaluation des vaccins candidats. Une étude de phase III de l'efficacité d'un vaccin à *L. amazonensis* tuée menée séparément en Colombie s'est achevée en 2003. Ses résultats ne confirment pas l'efficacité du vaccin comme traitement prophylactique chez des soldats colombiens volontaires.

Au cours de la période 2003-2004, le TDR a aidé aux préparatifs pour la mise au point d'un vaccin de deuxième génération utilisant une protéine de fusion recombinante purifiée de *Leishmania* (contenant des fragments de trois antigènes différents et formulé avec l'adjuvant lipide monophosphorylé A dans l'huile de squalène). Le plan de développement prévoit des essais pour évaluer l'applicabilité prophylactique et thérapeutique de ce vaccin au Soudan, en Inde et en Amérique du Sud. Il est actuellement dirigé par l'Infectious Diseases Research Institute (IDRI, Etats-Unis d'Amérique).

Au cours de l'exercice biennal précédent, le TDR a appuyé des recherches précliniques visant la découverte de vaccins, y compris des études sur les gènes chimériques contenant la protéine A2, destinés à être utilisés dans un vaccin spécifique du stade amastigote contre la leishmaniose viscérale, et sur un vaccin à ADN, GP63 et GP46 administrés sous forme de constructions plasmidiques VR1012, avec ou sans ajout d'hydroxyde d'aluminium, contre *Leishmania mexicana*. Ces constructions ont présenté une certaine efficacité, ainsi qu'une protection croisée contre *L. mexicana* et *L. donovani*, mais l'hydroxyde d'aluminium n'a que peu d'effet sur le développement des lésions. Les réponses immunitaires protectrices à *L. infantum* induites par des cystéines protéinases sont en cours d'évaluation dans le cadre d'études séparées. En utilisant un système modèle pour l'évaluation des vaccins candidats contre la leishmaniose viscérale, les chercheurs ont réussi à améliorer l'infektivité de promastigotes métacycliques chez la souris BALB/c à l'aide d'un gel sécrété au stade promastigote (PSG) provenant de l'intestin moyen de phlébotomes infestés.

Le TDR a également appuyé des études visant à accroître l'efficacité des vaccins grâce à l'utilisation d'adjuvants. On a montré que la lipoprotéine OprI de *Pseudomonas aeruginosa*, couplée avec l'antigène CGp63 de *Leishmania*, constituait un adjuvant approprié pour des vaccins visant des maladies pour lesquelles les réponses immunitaires de type 1 jouaient un rôle protecteur majeur. La supériorité de la COOHgp63 (une version tronquée de 32 kDa de la glycoprotéine gp63 de surface des cellules majeures) sur l'antigène gp63 a été démontrée.

## Nouveaux savoirs

Au-delà du soutien apporté antérieurement à l'analyse et à la cartographie du génome de *Leishmania* et sur la base des connaissances acquises, le TDR poursuit ses activités postgénomiques concernant ce parasite.

Les rôles du parasite et des paramètres liés à ses hôtes dans la pathogenèse et la virulence de la maladie sont en cours d'étude. Les travaux entrepris couvrent la caractérisation moléculaire de la leishporine, une protéine à l'origine de la formation des pores de *Leishmania amazonensis*, dans le but d'étudier le rôle de

Trente espèces de phlébotomes ont été mises en cause dans la transmission de la leishmaniose.

Source : OMS/MEDDIA



5 Kamil AA et al. Alum-precipitated autoclaved *Leishmania major* plus bacille Calmette-Guérin, a candidate vaccine for visceral leishmaniasis: safety, skin-delayed type hypersensitivity response and dose finding in healthy volunteers. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2003, 97:365-368.

cette protéine dans la virulence et l'action pathogène du parasite, ainsi que la caractérisation fonctionnelle et biochimique des protéines télomères généralement reconnues de *Leishmania*, La Rpa-1 et LaRbp38, avec pour objectif à long terme de trouver un moyen de perturber la chromatine télomère de *L. amazonensis* afin de stopper le développement du parasite. Le rôle du mécanisme d'apoptose de l'hôte (mort programmée des cellules) dans l'évolution de la maladie et dans la guérison constitue un autre thème de recherche<sup>6</sup> : une destruction accrue des lymphocytes T, par exemple, pourrait contribuer à l'hypertrophie de la rate en cas de LV, ou encore à l'induction ou à la guérison de la LC.

Parmi les travaux sur les mécanismes immunitaires mis en cause dans la leishmaniose cutanée et la leishmaniose cutanéomuqueuse et sur les marqueurs participant à la résistance ou à l'évolution de ces maladies, on peut mentionner une étude consacrée à l'utilisation de récepteurs de cellules T en cas de leishmaniose cutanée et une autre au rôle de l'immunité innée (macrophages, cellules dendritiques et neutrophiles) dans la pathophysiologie de l'infestation par *L. major* sur un modèle de souris co-isogénique.

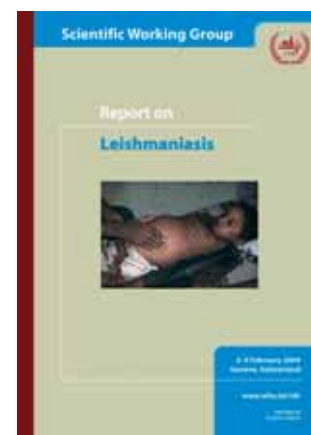
Les cibles parasitaires potentiels des interventions (produits diagnostiques, médicaments, vaccins) en cours d'étude incluent des kinésines (protéines motrices associées aux microtubules) et des protéines télomères de *Leishmania*. Les besoins en méthodes de diagnostic se font particulièrement sentir pour la LDPKA, ce qui incite les chercheurs travaillant pour le TDR à rechercher des déterminants parasitaires et des marqueurs pronostiques du développement de cette maladie. Les variations de l'expression des protéines dans les cas d'infestations par *L. donovani* pharmacorésistantes et pharmacosensibles sont également en cours d'examen.

En adoptant une approche de type génomique (protéomique), une analyse réalisée dans des pays d'endémie compare les génomes de *L. braziliensis* et de *L. major* sur support de silice. Les protéines sécrétées par les promastigotes sont en cours d'identification. Il semble qu'il existe de fortes divergences de séquences entre les deux espèces, pouvant découler de caractéristiques fondamentales de la biologie des parasites ou des interactions hôte/parasite.

## Renforcement du potentiel de recherche

Dans le cadre de son mandat de renforcement du potentiel de recherche, le TDR encourage les recherches qui permettront un transfert de technologies pertinentes aux pays d'endémie. S'agissant de la leishmaniose, des systèmes d'information géographique (SIG) et des techniques de culture courantes ont été introduits dans un établissement soudanais dans le cadre d'une étude lancée au départ pour générer des informations sur la pharmacorésistance. Un certain nombre de techniques, dont la méthode PCR (polymerase chain reaction) de l'ADNk, les profils de polymorphisme de restriction (RFLP) et la méthode PCR RFLP appliquée aux gènes de la gp63 et utilisant pour le clivage la n-acétyl glucosamine-1-phosphate transférase (NAGT), sont maintenant en place à l'Institute of Endemic Diseases au Soudan, grâce à une étude destinée à améliorer la taxonomie des isoléments de *Leishmania* réalisés au Soudan.

Les études consacrées à l'utilisation de la miltéfosine dans le sous-continent indien s'attachent à renforcer les capacités de gestion des données cliniques et d'application des bonnes pratiques cliniques (BPC). Parmi les activités de renforcement du potentiel de recherche (RCS) qui ont été appuyées par le TDR dans la perspective de mettre au point un vaccin contre la leishmaniose en Amérique du Sud et au Soudan figurent un atelier de surveillance des essais, une formation à la gestion des données et un logiciel d'évaluation, ainsi qu'une formation aux BPC. Les recherches appuyées par la composante RCS au cours de l'exercice biennal ont aussi débouché sur les réalisations suivantes : démonstration de l'utilité du système de transposition des éléments mariner dans le piégeage de gènes, identification de leur localisation subcellulaire et étude de la pharmacorésistance. Dans le cadre d'une autre étude, la caractérisation de quatre formes cliniques de leishmaniose notifiées au Soudan a montré que la LV, la LDPKA et la LM étaient provoquées chaque fois par le complexe *L. donovani*, tandis que pour la leishmaniose cutanée, *L. major* avait été mise en évidence dans tous les isoléments.



Rapport du Groupe de travail scientifique sur la leishmaniose publié en 2004.

6 Eidsmo L et al. The contribution of the Fas/FasL apoptotic pathway in ulcer formation during *Leishmania major*-induced cutaneous leishmaniasis. *The American Journal of Pathology*, 2005, 166(4):1099-1108.





Equipe mobile procédant à un test d'agglutination sur carte pour dépister la trypanosomiase (CATT) en parallèle avec une enquête sur la maladie du sommeil en République démocratique du Congo. Le test CATT est utile pour détecter les infections à *T. b. gambiense*, mais il n'existe pas de procédures diagnostiques comparables pour *T. b. rhodesiense*.

Source : OMS/H. Bower



# Trypanosomiase humaine africaine

La prévalence de la trypanosomiase humaine africaine (THA) a augmenté régulièrement après les années 1960, mais décline maintenant. Elle est estimée par l'OMS à une valeur comprise entre 300 000 et 500 000 cas, mais on ne dispose pas de chiffres précis.

Cette maladie pose de par sa nature un défi. Elle se manifeste sous deux formes (chronique et aiguë) et deux stades différents (précoce et tardif) et est mortelle si elle n'est pas traitée. Des épidémies se développent en l'absence d'intervention. *Trypanosoma brucei gambiense*, que l'on rencontre en Afrique centrale et en Afrique de l'Ouest, provoque une infection chronique; une personne peut être infectée pendant des mois, voire des années, sans présenter de symptômes patents, qui n'apparaissent qu'une fois la maladie parvenue au stade tardif. *T. b. rhodesiense*, présente en Afrique australe et en Afrique de l'Est, est à l'origine d'une infection aiguë qui ne se manifeste qu'au bout de quelques semaines. Elle est plus virulente que *T. b. gambiense*. On sait que les animaux domestiques et sauvages constituent un réservoir important pour *T. b. rhodesiense*, mais ce rôle est moins clair dans le cas de *T. b. gambiense*.

Les principales difficultés auxquelles se heurte la lutte contre la trypanosomiase sont l'insuffisance des ressources, de la surveillance et des connaissances sur la maladie, l'absence de moyens diagnostiques efficaces, le coût des médicaments et/ou leurs effets secondaires, les déplacements de population et les évolutions agro-écologiques qui modifient l'habitat de la mouche tsé-tsé et augmentent le contact entre les humains et cet insecte, vecteur de la maladie.

La THA a un impact important sur la santé et le développement d'un grand nombre de personnes marginalisées et elle accompagne souvent la pauvreté la plus extrême. C'est plus par ses effets sur le bétail que sur les humains, que cette infection contribue à la pauvreté. A travers la destruction du cheptel animal, on estime que la trypanosomiase africaine entraîne une perte économique de US \$4,5 milliards chaque année. La présence de la

mouche tsé-tsé limite fortement la production de viande et de produits laitiers sur de vastes étendues de terres et empêche l'utilisation des animaux de trait, ce qui freine la productivité et contribue à la pauvreté.

Dans le cadre de ses efforts pour mettre la recherche au service des plus démunis, le TDR soutient la recherche sur les médicaments, les outils diagnostiques et la lutte antivectorielle, ainsi que le renforcement du potentiel de recherche sur la THA.

## Médicaments et schémas thérapeutiques nouveaux

Le traitement dont on dispose actuellement contre la THA pose des problèmes, en particulier pour les malades parvenus à un stade avancé de la maladie et présentant des atteintes du système nerveux. Les médicaments disponibles ne peuvent être pris par voie orale et sont généralement toxiques. Le nombre d'échecs thérapeutiques signalés va en augmentant. La pentamidine (schéma thérapeutique sur 5 jours) et la suramine sont utilisées au cours de la première période de la maladie, tandis que le mélarsoprol (produit très toxique, avec un taux d'encéphalopathie de 5 à 15 % et une augmentation de la résistance) et l'eflornithine par voie intraveineuse sont administrés au stade tardif. L'eflornithine n'est efficace que pour les infections à *T. b. gambiense*. Dans le cas des infections à *T. b. rhodesiense* à un stade avancé, on ne dispose d'aucune autre option thérapeutique en cas d'échec du mélarsoprol. L'eflornithine est de plus en plus utilisée et ce médicament est actuellement donné par Sanofi/Aventis. Sa fabrication reste cependant onéreuse.

Parmi les obstacles qui s'opposent au développement de médicaments, figurent les difficultés d'accès aux malades (dues à la faible prévalence de la maladie, aux erreurs de diagnostic, à la longueur du suivi nécessaire et à des situations d'instabilité politique), ainsi que le manque de fonds, d'infrastructures

Mise en œuvre d'un test visant à détecter les symptômes de la maladie du sommeil dans un dispensaire rural accueillant mères et enfants. Source : OMS/H. Bower

L'un des obstacles rencontrés par les programmes de lutte contre la trypanosomiase est le manque d'accès aux patients. Ce dispensaire, spécialisé dans la prise en charge de cette maladie, se situe dans une zone reculée : Maluku, République démocratique du Congo. Source : OMS/H. Bower



pour les sites d'essais cliniques et de partenaires dans l'industrie pharmaceutique, de sorte que les essais concernant les produits existants progressent lentement.

### Médicaments en cours de développement pour la première période de la maladie

Les programmes de lutte ont demandé à pouvoir disposer d'une formulation trypanocide orale à usage humain. Le bérénil est largement utilisé pour traiter la trypanosomiase animale par voie intramusculaire et présente un certain nombre d'avantages (large profil d'efficacité, faible prix, diversité des fabricants), mais les données disponibles à propos de son usage chez l'homme sont anciennes, si bien que de nouvelles études sont nécessaires. Une formulation orale est actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'études pré-cliniques. La progression de cette mise au point dépendra dans une certaine mesure des progrès enregistrés avec un autre composé, le DB289, appartenant à la même série chimique. L'activité du DB289 a été confirmée sur des modèles animaux avec le soutien du TDR. Ce produit fait actuellement l'objet d'un

développement non parrainé par le TDR, qui est parvenu aux essais de phase II.

L'efficacité et l'innocuité d'un traitement de courte durée (trois jours) par la pentamidine sont en cours d'évaluation et de comparaison avec le schéma thérapeutique standard sur cinq jours. Ce schéma sur cinq jours était depuis longtemps en usage lorsque la pharmacodynamique de la pentamidine a été décrite. On pense que les concentrations de médicament atteintes avec la nouvelle posologie permettront probablement d'obtenir en l'espace de trois jours la même activité trypanocide. Un essai clinique portant sur 400 malades positifs pour la THA, dont la sélection suppose le dépistage de 30 000 individus, doit avoir lieu en Angola.

### Médicaments en cours de développement pour le stade tardif de la maladie

Une voie de synthèse a été sélectionnée pour l'eflornithine en formulation orale et le TDR a trouvé des fabricants pour la produire ultérieurement. Il est prévu que les études d'efficacité et d'innocuité (études de phase II) dé-

butent en 2005. Leur objectif est d'évaluer l'utilité clinique de l'eflornithine par voie orale et d'homologuer la formulation en France.

Le TDR examine également des études sur l'efficacité du nifurtimox, normalement utilisé contre la maladie de Chagas, mais susceptible aussi d'être efficace contre la THA, y compris à un stade avancé, qu'elle soit due à *T. b. rhodesiense* ou à *T. b. gambiense*. La possibilité de tester l'efficacité d'une combinaison de nifurtimox et d'eflornithine par voie intraveineuse est également en cours d'évaluation, les études cliniques devant bientôt débiter.

### Vers une amélioration du diagnostic

Le test d'agglutination sur carte pour le dépistage de la trypanosomiose (CATT) est utile pour détecter la présence de *T. b. gambiense*, mais il n'existe pas de test comparable pour dépister les infestations par *T. b. rhodesiense*. Un diagnostic et un stadage corrects (détermination du stade atteint par la maladie) sont néanmoins essentiels pour une prise en charge et un traitement efficaces. Le test de stadage actuellement utilisé fait intervenir une ponction lombaire, procédure contraignante et inadaptée aux situations de terrain. Les outils diagnostiques pour la THA constituent un domaine d'étude prioritaire pour le TDR et celui-ci soutient actuellement deux voies de recherche.

Premièrement, des recherches sont en cours sur la technique de spectroscopie de masse SELDI (surface-enhanced laser desorption/ionization). Cette technique permet d'analyser des schémas protéiques (variations en termes d'abondance, de structure ou de fonction), susceptibles d'indiquer une modification pathologique du sérum avant l'apparition des symptômes cliniques. La capacité de la technique SELDI à déboucher sur un test sensible et spécifique pour la THA a été démontrée.

Le deuxième axe de recherche vise le développement et l'évaluation d'un test utilisant une bandelette réactive pour diagnostiquer l'infestation. Le TDR soutient actuellement un projet sur l'identification des cibles et un autre sur le développement et l'évaluation (dans le cadre d'un essai de phase II) d'un test d'écoulement latéral à format unique.

La prise en charge des individus positifs d'après le test CATT, mais dont les analyses parasitologiques sont négatives, fait l'objet de controverses, mais des observations empiriques indiquent que ces individus présentent inmanquablement par la suite une THA. Une étude visant à estimer le risque de développement d'une THA ouverte chez les cas sérologiquement suspects a débuté au Cameroun fin 2003. Cette étude prend en compte les leçons tirées des enquêtes antérieures et se trouvait en phase d'examen lors de la rédaction de ce rapport.

### Lutte antivectorielle

Une lutte antivectorielle reposant sur l'usage d'insecticides, de leurres et de pièges sera appelée à jouer un rôle important dans la lutte contre la trypanosomiose africaine dans un avenir proche et l'un des principaux axes de recherche du TDR est l'élaboration de stratégies durables et s'appuyant sur les communautés pour lutter contre la mouche tsé-tsé. On a recouru très largement dans le passé au piégeage massif par des pièges imprégnés d'insecticides ou de produits attractifs et c'est là une méthode de lutte efficace. Néanmoins, elle n'a pu être mise en œuvre durablement en raison du manque de fonds. En 2004, le TDR a publié une étude des pièges et des leurres pour la mouche tsé-tsé et la lutte contre la THA<sup>7</sup>.

En vue de mettre au point la lutte antivectorielle du futur, le TDR appuie une démarche reposant sur l'entomologie moléculaire. Les objectifs sont de générer d'ici 2009 des connaissances sur les aspects moléculaires et génomiques du vecteur mouche tsé-tsé (*Glossina*) afin d'élaborer des outils permettant de le transformer génétiquement, d'identifier les gènes de cette mouche capables de perturber le développement du trypanosome et de mettre au point des méthodes pour propager les gènes sélectionnés parmi des populations de mouches tsé-tsé sauvages.

Les études bénéficiant du soutien du TDR visent notamment à comprendre la base génétique de la compétence vectorielle parmi les populations naturelles. Comme exemples d'études sur les interactions mouche tsé-tsé/trypanosome, on peut mentionner l'analyse du rôle d'un complexe lectine/trypsin dans l'intestin de la mouche et des peptides immu-

*L'un des principaux axes de recherche du TDR est la mise au point de stratégies durables et s'appuyant sur les communautés pour lutter contre la mouche tsé-tsé.*

7 Kuzoe F, Schofield C.J. *Strategic review of traps and targets for tsetse and African trypanosomiasis control*. Geneva, TDR, 2004 (TDR/IDE/TRY/04.1).





Calibrage du café. Ce sont les populations rurales qui courent le plus grand risque de contracter la maladie du sommeil, en particulier lorsqu'elles travaillent dans des zones telles que les lisières forestières où elles peuvent être exposées aux mouches tsé-tsé, parasites vecteurs de la maladie du sommeil.

Source : OMS/TDR/Mark Edwards

- 8 • Genoscope, France
- The Institute for Genomic Research (TIGR), États-Unis d'Amérique
- Sanger Center, Royaume-Uni
- Institut de Recherche pour le Développement (IRD), France et Côte d'Ivoire
- The South African National Bioinformatics Institute (SANBI), Afrique du Sud
- The Kenya Agricultural Research Institute (KARI), Kenya.

- 9 Données provenant de bibliothèques EST concernant l'intestin moyen et la glande salivaire et tirées de la génothèque GenDB consultable à l'adresse : [www.genedb.org/genedb/glossina/](http://www.genedb.org/genedb/glossina/)

- 10 Lemerrier G et al. A pyrophosphatase regulating polyphosphate metabolism in acidocalcisomes is essential for *Trypanosoma brucei* virulence in mice. *The Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(5):3420-3425.

nitaires antimicrobiens dans la destruction des trypanosomes chez la mouche tsé-tsé. Ce travail fournira une base pour les manipulations et le lancement de la lutte contre les populations de mouches tsé-tsé.

L'International *Glossina* Genomics Initiative (IGGI), impliquant des organismes de financement et des centres de séquençage et de recherches<sup>8</sup>, a été mobilisée par le TDR et lancée en janvier 2004. En février 2005, ce consortium a généré des données utiles concernant la taille du génome (550 Mbp en moyenne) de quatre espèces de *Glossina* (y compris *G. p. palpalis* et *G. m. morsitans*) et produit plusieurs milliers de chromosomes bactériens artificiels (BAC) et de bibliothèques de séquences partielles de séquences (EST), qui seront utilisés pour le clonage, la cartographie physique, l'assemblage et l'annotation de la séquence génomique<sup>9</sup>. Le fait de disposer du génome de *Glossina* offrira des possibilités substantielles d'identifier de nouvelles cibles et de mettre au point de nouveaux moyens de lutte.

## Nouveaux savoirs

Outre les applications de la génomique aux vecteurs de la THA (décrites plus haut), le TDR appuie diverses études dans ce domaine concernant le parasite lui-même.

L'un des axes de recherche vise l'identification et la validation des cibles servant au cri-

blage à haut débit des médicaments, des vaccins et des outils diagnostiques contre la THA. Les parasites transgéniques exprimant des protéines, telles que la protéine fluorescente verte (GFP) et la luciférase par exemple, présentent un potentiel pour le criblage à haut débit, de sorte que l'utilité pour le criblage médicamenteux de parasites pharmacosensibles et pharmacorésistants transfectés par des gènes d'expression (par exemple ceux responsables de la production de GFP et de luciférase) est en cours d'évaluation. Un plan de travail a été mis au point en septembre 2004 à l'intention des chercheurs du réseau utilisant des techniques relevant de la transfection et de la génomique. D'autres travaux étudient la possibilité d'utiliser des kinésines (protéines motrices associées aux microtubules) et l'acidocalcisome, qui joue un rôle dans le métabolisme des polyphosphates et n'est pas présent dans les cellules de mammifères<sup>10</sup>, comme cibles des médicaments potentiels chez *T. brucei*.

La hiérarchie d'expression des gènes codant pour la glycoprotéine variable de surface (VSG) chez *T. b. rhodesiense* est en cours d'étude en vue de son exploitation potentielle pour mettre au point un test diagnostique ou également un test de stadage.

On étudie aussi les mécanismes régissant la pénétration des trypanosomes dans l'encéphale des mammifères hôtes et le rôle potentiellement essentiel des chémokines dans ce processus. Cette étude devrait conduire à une nouvelle méthode de stadage de l'infestation. Parmi les autres axes de recherche fondamentale du TDR, on peut mentionner l'importance du bétail comme réservoir pour la maladie du sommeil à *T. b. gambiense* dans le Nord-ouest de l'Ouganda, ainsi que la recherche de nouveaux médicaments (voir p. 80 à 81).

## Renforcement du potentiel de recherche

Les scientifiques se consacrant à la THA sont particulièrement peu nombreux, comme l'atteste le nombre des publications sur cette maladie parues dans le monde en 2003 : 182, parmi lesquels 17 avaient comme premier auteur un scientifique provenant d'un pays d'endémie, situé en Afrique dans 11 cas. En 2003, une proposition sur la manière d'impliquer les chercheurs des pays d'endémie a été examinée par le TDR, qui a décidé de consacrer



Le piégeage massif avec des pièges imprégnés d'insecticide ou de produit attractif constitue une méthode de lutte efficace.

Source : OMS/TDR/Crump

Les pièges à mouches tsé-tsé peuvent offrir une méthode extrêmement efficace pour réduire la menace que représente cet insecte.

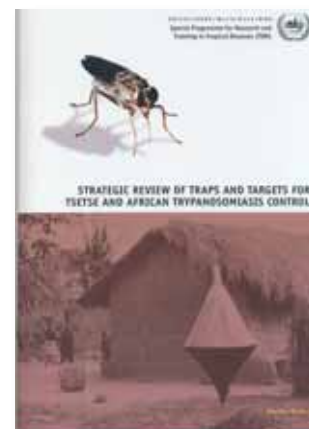
Source : OMS/TDR/Crump

crer un projet de renforcement du potentiel institutionnel à l'amélioration des moyens contre la THA. Une initiative spéciale pour le renforcement du potentiel de recherche sur la THA a été lancée et trois candidatures ont été reçues à la suite de l'appel à propositions.

Le renforcement du potentiel de recherche du TDR a proposé que cette initiative spéciale soit gérée comme un réseau, l'un des établissements participants jouant le rôle de coordonnateur. Le Trypanosomiasis Research Centre (TRC, antérieurement Kenya Trypanosomiasis Research Institute ou KETRI) au Kenya a été désigné comme agence coordinatrice en juillet 2004. Le TRC travaillera en collaboration étroite avec cinq autres établissements

afin de profiter de leur avance technologique et de leurs capacités de formation et coordonnera la mise au point d'une proposition pour renforcer le potentiel de recherche sur la THA, qui doit être soumise au TDR pour examen par son groupe de renforcement du potentiel de recherche en 2005. Cette initiative se concentrera sur les pays de forte endémie, par exemple l'Angola ou la République démocratique du Congo, mais portera également sur d'autres zones d'endémie.

Des bourses individuelles de formation accordées par le TDR appuient par exemple la recherche de composés trypanocides dans les plantes médicinales.



Le TDR a publié un récapitulatif des pièges et des leurres disponibles pour lutter contre la mouche tsé-tsé et le trypanosome.



Les réduves, vecteurs des parasites provoquant la maladie de Chagas, vivent dans les fissures et les anfractuosités des murs et des plafonds dans les maisons de construction grossière.

Source : OMS/TDR





# Maladie de Chagas

On estime actuellement à treize millions environ le nombre de personnes en Amérique centrale et en Amérique du Sud infestées par *Trypanosoma cruzi*, le parasite responsable de la maladie de Chagas. Environ 25 % des personnes infestées présentent des symptômes de la maladie, qui peuvent être très divers selon la souche parasitique, l'individu infesté et la durée de l'infestation (sous forme aiguë ou à long terme). On estime que 25 à 30 % des patients infestés chroniquement finiront par souffrir de lésions irréversibles du cœur et des voies digestives, qui déboucheront sur quelque 14 000 décès par an et sur une morbidité considérable.

La transmission de la maladie peut s'effectuer de trois façons : morsure par des insectes vecteurs, des réduves hématophages, transfusion sanguine ou transmission par voie congénitale. Dans les pays appartenant aux pays du Cône austral (Argentine, Bolivie, Brésil, Chili, Paraguay, Uruguay), la principale espèce de vecteur est domiciliaire et vit à l'intérieur ou autour des habitations humaines; en Amérique centrale, au Mexique et dans certaines régions des pays andins et du bassin de l'Amazonie, les espèces vecteurs vivent à la fois dans les habitations et dans des zones inhabitées. En s'adaptant à ces différences de comportement des vecteurs, certaines mesures de lutte, telles que le traitement insecticide des habitations plus le dépistage obligatoire des donneurs de sang, ont conduit à de francs succès dans la suppression de la transmission de *T. cruzi* dans nombre de zones où les vecteurs sont domiciliaires, mais ont été inefficaces ailleurs. Globalement, on estime que l'incidence annuelle de nouveaux cas a chuté d'un chiffre de 700 000 à 800 000 pour les années 80 à 200 000 environ aujourd'hui.

La maladie de Chagas demeure cependant un grave problème. Elle touche de manière disproportionnée les plus démunis, en particulier les personnes vivant dans des zones rurales et dans des habitations de qualité médiocre, dans lesquelles les vecteurs trouvent des refuges appropriés à l'intérieur des fissures et des anfractuosités. La pauvreté limite aussi l'accès des malades au traitement, dont le coût est élevé pour beaucoup de pays. La situation des

systèmes de santé dans la plupart des pays d'endémie est telle que les coûts socioéconomiques de cette maladie sont entièrement supportés par les malades. Dans certains pays, les médicaments les plus couramment utilisés pour ce traitement sont peu disponibles. Les médicaments actuels (benznidazole et nifurtimox) peuvent guérir 50 % au moins des malades s'ils sont administrés au stade aigu de la maladie de Chagas, mais ils sont inefficaces au stade chronique, une fois que les lésions cardiaques ou digestives sont apparues. La pathogenèse de la maladie de Chagas n'est pas pleinement comprise et les méthodes permettant d'évaluer sa progression et de la guérir ne sont pas encore au point.

Si le nombre d'individus touchés est en baisse, le maintien de cette tendance suppose une surveillance continue et l'organisation d'interventions en cas de nécessité. La recherche de méthodes, de stratégies et de politiques d'intervention nouvelles est actuellement (et depuis 2002) gérée par l'Organisation panaméricaine de la Santé (PAHO), l'accent étant mis sur la lutte contre les réduves non domiciliaires et sur l'interruption de la transmission vectorielle. Le TDR poursuit ses recherches sur l'amélioration du traitement et sur les bases biologiques et la pathogenèse de la maladie. Le portefeuille du TDR et sa stratégie concernant la maladie de Chagas seront réexaminés et réévalués par un groupe de travail scientifique (SWG), qui doit être constitué ultérieurement et se réunir en 2005.

## Vers un meilleur traitement de la maladie chronique

Le TDR finance actuellement deux projets étudiant l'utilisation clinique de nouveaux outils sérologiques destinés à évaluer la guérison ou le stade de la maladie. Des protocoles ont été élaborés en préalable à une étude clinique multicentrique visant à juger l'intérêt du benznidazole dans le traitement de l'infection chronique avant l'apparition de lésions tissulaires irréversibles. Ces protocoles sont soumis à une évaluation par une équipe de développement des projets avant que leur mise en œuvre soit proposée. Parmi les



Une réduve, insecte vecteur de la maladie de Chagas.

Source : OMS/MEDDIA

Les conditions de logement déplorables des bidonvilles exposent leurs habitants à toutes sortes de maladies. Les logements insalubres constituent l'habitat de prédilection des vecteurs de la maladie de Chagas.

Source : OMS/TDR/Mark Edwards



11 Urbina JA, Docampo R. specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. *Trends in Parasitology*, 2003, 19(11):495-501.

12 Amaya et al. The high resolution structures of free and inhibitor-bound *Trypanosoma rangeli* sialidase and its comparison with *T. cruzi* transsialidase. *Journal of Molecular Biology*, 2003, 325:773-784.

13 Menezes CA et al. Phenotypic and functional characteristics of CD28+ and CD28- cells from chagasic patients: distinct repertoire and cytokine expression. *Clinical and Experimental Immunology*, 2004, 137(1):129-138.

14 Schijman AG et al. Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2003, 52:441-449.

milliers de composés soumis au criblage pendant le dernier exercice biennal à la recherche d'une éventuelle activité in vitro contre *T. cruzi*, aucun ne s'est révélé plus prometteur que les triazoles étudiées pendant l'exercice biennal précédent.<sup>11</sup> En outre, un développement plus poussé des triazoles dans la perspective de traiter la maladie de Chagas suppose que le TDR trouve un partenaire pharmaceutique intéressé.

### Nouveaux savoirs

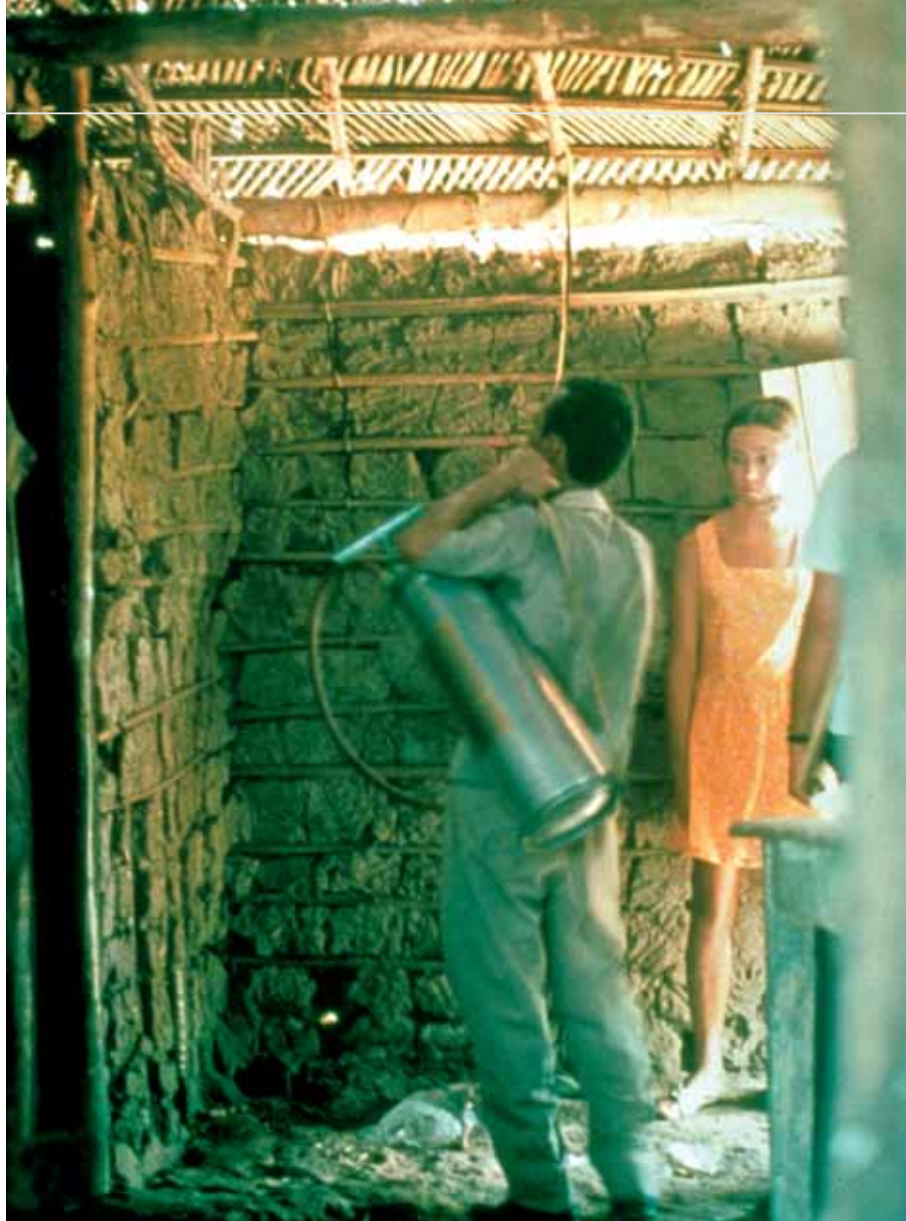
Le TDR poursuit ses recherches sur le rôle de l'auto-immunité et des facteurs spécifiques à l'individu hôte et au parasite dans la pathogenèse de la maladie, en particulier dans sa phase chronique. Ont été étudiées notamment les mucines GPI, la phospholipase lysosomale A1 et les transsialidases parasitiques,<sup>12</sup> qui induisent des réponses immunitaires impliquant les lymphocytes T CD8+. La charge parasitaire dans les tissus cardiaques est corrélée positivement avec la gravité de la maladie et négativement avec le nombre de lymphocytes T produisant l'interféron gamma. D'après les résultats de l'une des études, il semblerait que les lymphocytes CD8+, en particulier ceux dépourvus de récepteur CD28, soient les cellules

effectrices les plus susceptibles de provoquer une pathologie tissulaire, tandis que les cellules CD4+ exercent une fonction régulatrice<sup>13</sup>.

Les résultats des enquêtes en cours sur l'influence de la charge parasitaire et de la constitution moléculaire des souches de parasites sur l'incidence de la transmission par voie congénitale de la maladie de Chagas auront un intérêt clinique direct pour la prise en charge des infections congénitales. Ces résultats serviront au développement d'un outil pour le diagnostic précoce de l'infection chez la femme enceinte et le nouveau-né<sup>14</sup>.

Les travaux de recherche fondamentale sur la biologie du parasite ont porté notamment sur le lancement d'une initiative en faveur de l'étude protéomique de *T. cruzi*. Une carte protéomique complète fournira un outil majeur pour les études à venir sur des sujets tels que la pharmacorésistance, la virulence et la signalisation cellulaire et apportera probablement des données essentielles pour le développement d'outils diagnostiques et d'autres applications pratiques. D'autres travaux de recherche fondamentale en biologie parasitaire concernent notamment l'apoptose, la biosynthèse de la cruzipaine, du galactofurane, des kinésines et de l'oligopeptidase B.





Le traitement insecticide des habitations est utile pour éliminer la transmission de la maladie de Chagas dans des zones où ces vecteurs sont domiciliaires.

Source : OMS/MEDDIA

*Une carte protéomique complète fournira un outil majeur pour les travaux à venir.*

Des approches thérapeutiques nouvelles et plus efficaces sont nécessaires pour traiter les infections à trypanosome. Des études axées sur la détermination de la structure d'une enzyme clé, la sialidase, présente chez les parasites responsables de la maladie de Chagas et de la maladie du sommeil africaine, ont permis de mieux comprendre les rôles de cette enzyme dans la transglycosylation et d'autres activités. Parmi les résultats de ces études, on peut notamment mentionner la description en 3 dimensions des structures et des modes d'action de la sialidase de *Trypanosoma rangeli* et de la trans-sialidase de *T. cruzi*.<sup>15, 12</sup> Les études précédemment mentionnées ont fourni des informations précieuses sur les possibilités d'utiliser ces enzymes comme cibles médicamenteuses et la possibilité d'une conception rationnelle de

nouveaux inhibiteurs susceptibles d'être développés dans la perspective d'éventuelles applications thérapeutiques. Un projet est en cours sur l'expression différentielle des facteurs de virulence et de l'infestation humaine par les principales lignées de *T. cruzi*.

15 Buschiazzi et al. The crystal structure and mode of action of trans-sialidase, a key enzyme in *Trypanosoma cruzi*. *Molecular Cell*, 2002, 10:757-768.



Mère tenant sa petite fille qui présente un érythème, une bouffissure et des pétéchies sur le corps, tous ces signes étant caractéristiques de la dengue hémorragique.

Source : OMS/TDR/Crump



# Dengue

La charge mondiale d'infection virale due à la dengue a augmenté d'un facteur quatre au moins sur les trois dernières décennies. Le principal vecteur, le moustique *Aedes aegypti*, s'est propagé à l'ensemble des régions intertropicales. On estime à l'heure actuelle que 50 millions de nouveaux cas de dengue apparaissent chaque année dans plus de 100 pays, notamment en Asie du Sud-est, dans les Amériques et dans les Îles du Pacifique occidental. Les complications parfois mortelles, telles que la dengue hémorragique (DHF) et le syndrome de choc (DSS), ont une plus grande probabilité de se manifester lorsque des individus déjà immunisés contre l'un des quatre sérotypes du virus de la dengue sont contaminés par un virus appartenant à un autre sérotype. On recense environ 500 000 cas de dengue hémorragique par an et près de 19 000 décès liés à la dengue ont été notifiés en 2002.

Les raisons de cette récente envolée du nombre d'infections de type dengue ne sont pas pleinement comprises. Il est probable que la plus grande mobilité des populations et les mauvaises conditions de vie résultant de la progression de l'urbanisation et d'une croissance urbaine non planifiée y ont contribué fortement en tant que facteurs connexes. La pauvreté dans les zones urbaines participe à la propagation du vecteur en fournissant en abondance à cet insecte des gîtes larvaires, en particulier les récipients de stockage de l'eau installés à l'intérieur ou à l'extérieur des maisons. Cette situation fait qu'il est difficile, pour les services sanitaires disposant d'un financement insuffisant, de maintenir la population de vecteurs à un faible niveau et de détecter et d'endiguer les épidémies à un stade précoce.

Il n'existe pas de traitement spécifique face à la dengue, mais une prise en charge clinique appropriée peut sauver de nombreuses vies. Aucun vaccin n'est disponible contre cette maladie. Il est prévu des essais cliniques pour plusieurs vaccins candidats, mais la crainte de complications dues à un renforcement de l'immunité est un frein important au développement de tout vaccin ne conférant pas une protection de longue durée contre les quatre sérotypes. L'initiative de l'OMS pour

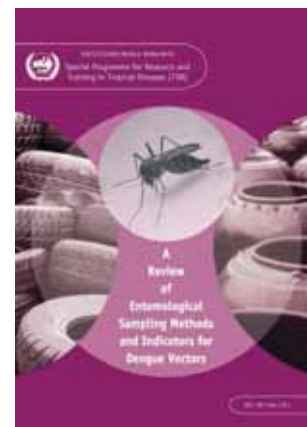
la recherche sur les vaccins (IVR) a pris la suite des travaux du TDR relatifs aux directives sur les essais vaccinaux et à l'appui au développement de vaccins concernant la dengue.

Ainsi, la lutte contre la dengue est fortement dépendante des mesures prises pour combattre le vecteur et prévenir la propagation des épidémies, qui doivent s'accompagner d'un diagnostic précoce et d'une meilleure prise en charge des malades. Lors de sa réunion en 2000,<sup>16</sup> le Groupe de travail scientifique sur la dengue a recommandé que les priorités stratégiques du TDR en matière de recherche sur cette maladie comprennent l'amélioration de la prise en charge des cas et des directives pour le traitement, la mise au point de nouveaux outils diagnostiques, l'apport de connaissances nouvelles sur la lutte antivectorielle et la pathogenèse, ainsi que l'établissement et la validation de nouveaux indicateurs pour la surveillance entomologique.

## Vers une amélioration de la lutte antivectorielle

L'amélioration de la lutte antivectorielle requiert de nouvelles méthodes pour identifier et cibler les gîtes larvaires les plus productifs de vecteurs. Un projet multipays, destiné à évaluer l'intérêt d'un comptage des pupes de *Ae. Aegypti* dans les récipients d'eau en tant que méthode de surveillance applicable aux gîtes larvaires, s'est récemment achevé, la publication de ses résultats étant prévue pour 2005. Ce projet s'est inspiré des recommandations d'un rapport<sup>17</sup> établi à la demande du TDR sur les méthodes de surveillance des gîtes larvaires et des résultats d'un atelier organisé sur ce thème en 2003. Il a montré qu'il était possible, grâce à cette méthode de comptage des pupes, d'identifier les types de récipients d'eau les plus productifs, qui pourront ensuite être ciblés par la lutte (voir figure 3). L'efficacité de cette approche est en cours d'évaluation dans le cadre d'une nouvelle étude multicentrique.

En collaboration avec le Centre Méditerranéen de l'OMS pour la réduction de la vulnérabilité (WMC), le TDR a contribué à l'élaboration



16 Scientific Working Group on Dengue. Meeting report, 3-5 April 2000. Geneva, WHO/TDR, 2000 (TDR/DEN/SWG/00.1).

17 Focks DA. A review of entomological sampling methods and indicators for dengue vectors. Geneva, TDR, 2003 (TDR/IDE/Den/03.1).

Fréquence de la distribution du nombre de pupes à Myaguez, Porto Rico

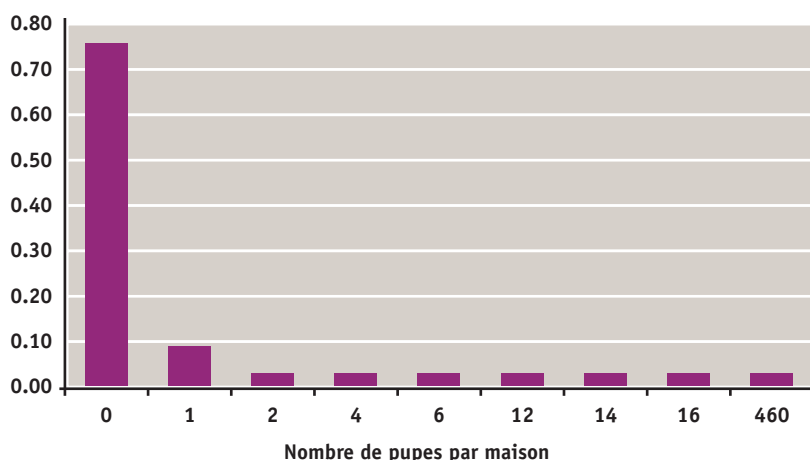


Figure 3.

*Distribution de fréquences des pupes de A. aegypti par maison (à noter qu'une maison contenait 460 pupes). L'efficacité d'une nouvelle approche visant à identifier les types de récipients d'eau les plus productifs comme cibles futures de la lutte antivectorielle est en cours d'évaluation par une étude multicentrique.*

Source : Focks DA, 2003. *A review of entomological sampling methods and indicators for dengue vectors*. Geneva, TDR, 2003 (TDR/IDE/Den/03.1).



La dengue hémorragique est une complication parfois mortelle de l'infection par le virus de la dengue. Cette jeune fille présente un érythème, des pétéchiés (petites taches rouges sur la peau provoquées par un saignement interne) sur le visage, ainsi que des lèvres rouges et gonflées, tous ces signes étant caractéristiques de la dengue hémorragique. Source : OMS/TDR/Crump

18 Parks W, Lloyd L. *Planning social mobilization and communication for dengue fever prevention and control*. Tunis, World Health Organization Mediterranean Centre for Vulnerability Reduction, 2004 (WHO/CDS/WMC/2004.2, TDR/STR/SEB/DEN/04.1).

d'un guide étape par étape pour la mobilisation sociale en faveur de la lutte contre la dengue.<sup>18</sup> Le Comité d'orientation du TDR sur la recherche sociale, économique et comportementale est le principal coordonnateur des projets interdisciplinaires sur l'écologie du vecteur et sa relation avec les aspects biologiques et sociaux de la transmission et de l'endiguement de la maladie. Ce programme bénéficie du soutien du Centre de recherches pour le développement international du Canada (CDRI) et porte essentiellement sur deux études réalisées au Brésil et en Colombie, dont les résultats complets doivent être publiés en 2005.

Le département SDR (Recherche stratégique et innovante) du TDR finance également plusieurs projets de recherches utilisant les données génomiques concernant le moustique et pouvant bénéficier à la lutte antivectorielle. Les travaux destinés à achever l'établissement du génome de *Ae. Aegypti* et à perfectionner les techniques de transformation des vecteurs se sont poursuivis, débouchant sur une transformation stable de moustiques *Aedes* en moustiques réfractaires. D'autres réalisations sont mentionnées en pages 82 à 83.

## Vers une amélioration de la prise en charge des cas

Une prise en charge efficace des personnes atteintes de dengue suppose un diagnostic rapide. Les tests diagnostiques actuellement disponibles sont de qualité variable, de plus leurs performances et leur précision n'ont pas été validées. Les tests reposant sur la détection du génome viral sont complexes et onéreux. Une réunion conjointe tenue avec l'Initiative pour un vaccin pédiatrique contre la dengue en octobre 2004 (dont les actes devraient être publiés en 2005) a donné lieu à l'établissement des caractéristiques des tests diagnostiques pour la dengue répondant à différentes indications et d'un inventaire des tests existants, ainsi que la présentation d'une stratégie sous la conduite du TDR pour le développement et l'évaluation de tests de dépistage de la dengue. La mise en place de réseaux de laboratoires en Asie du Sud-est et en Amérique latine, ainsi que des essais sur le terrain visant à déterminer les performances de certains tests, sont actuellement en préparation et des plans destinés à faciliter la mise au point de nouveaux tests plus performants sont en cours de développement.





Pose d'un grillage sur des récipients de stockage de l'eau. Lorsqu'ils ne sont pas correctement recouverts, ces récipients constituent des sites de reproduction idéaux pour les moustiques *Aedes* qui transmettent la dengue.

Source : OMS/TDR/Crump

Lors de cette réunion, les cliniciens et les épidémiologistes spécialistes de la dengue ont examiné comment classer et traiter au mieux les cas de dengue en fonction de leur gravité et ont conclu qu'une étude clinique prospective multicentrique était nécessaire pour consolider la classification actuelle des cas de dengue et pour mieux identifier les signes avertisseurs précoces d'une dengue sévère par région, tranche d'âge et niveau nutritionnel. Le développement d'un protocole de recherche destiné à la validation et à l'application de directives optimisées pour le traitement de la maladie a été poursuivi. L'étude multicentrique précédemment mentionnée sera financée par le programme INCO (International cooperation with third countries and international organisations) de la Commission européenne, avec un apport complémentaire du TDR.

### Renforcement du potentiel de recherche

Les projets de lutte antivectorielle mentionnés plus haut comportent des composantes substantielles de renforcement des capacités. En outre, deux cours de formation en génomique des vecteurs à l'intention des enquêteurs des pays d'endémie ont été organisés dans des centres situés au Mali et en Tanzanie.



Réalisation d'enquêtes à la recherche de pupes

Source : OMS/TDR/Kroeger





Administration médicamenteuse de masse dans un village : un agent de santé met dans la main d'un jeune garçon de l'albendazole et des comprimés de DEC.

Source : OMS/TDR/Crump

# Filariose lymphatique

On pense qu'environ 120 millions de personnes dans le monde sont infestées par les vers responsables de la filariose lymphatique, ce chiffre étant toutefois entaché d'une assez grande incertitude dans la mesure où la distribution de cette maladie est encore mal cartographiée dans certaines régions, en particulier l'Afrique. Parmi les personnes infestées, 40 millions environ sont défigurées et souffrent d'une incapacité grave du fait de la maladie. La filariose lymphatique n'est pas mortelle, mais c'est l'une des causes principales d'incapacité permanente à long terme, responsable chaque année de la perte de près de 5 millions d'années de vie corrigées de l'incapacité (DALY). Bien que l'incidence de la filariose ait diminué dans certains pays, notamment la Chine, elle est restée globalement stable, voire en augmentation, sur la dernière décennie, en parallèle avec un accroissement de la population et de l'urbanisation en Inde et en Afrique, où vivent la majorité (plus de 75 %) des personnes touchées.

Les parasites responsables de la filariose lymphatique sont *Wuchereria bancrofti* (95 % des cas), transmis principalement par les moustiques du genre *Culex* (en Inde) ou *Anopheles* (en Afrique), *Brugia Malayi* ou plus rarement *B. timori*, transmis généralement par les moustiques du genre *Mansonia*. Les parasites immatures (microfilaires) sont prélevés dans les repas sanguins des insectes et se développent pour donner des formes infectantes capables de traverser la peau humaine au cours d'une autre prise alimentaire. Ces formes évoluent vers la maturité et circulent dans les systèmes lymphatique et sanguin, pour aller, au stade ultime, se loger dans les vaisseaux lymphatiques afférents sous forme de vers adultes (macrofilaires). La pathologie de la maladie n'est pas pleinement comprise, mais le bouchage des vaisseaux lymphatiques est un facteur contributif important, qui produit habituellement un gonflement douloureux et enlaidissant (lymphoedème débouchant sur une éléphantiasis) des membres, des seins ou des parties génitales en cas d'infection chronique. Dans certaines communautés où la maladie est endémique, jusqu'à 10 % des adultes peuvent souffrir d'éléphantiasis, une proportion encore supérieure étant atteinte de lésions internes

moins manifestes au niveau des reins et du système lymphatique.

La filariose lymphatique touche principalement les communautés pauvres, tant urbaines que rurales, car sa transmission est favorisée par la surpopulation, le manque de moustiquaires et de grillages pour protéger les maisons, l'insuffisance des installations d'assainissement, ainsi que par la présence d'eau stagnante qui fournit aux moustiques des gîtes larvaires. De même, la maladie elle-même est un obstacle important au développement socioéconomique. Elle est habituellement acquise dès l'enfance, mais ses complications chroniques apparaissent chez l'adulte, pour lequel elle peut devenir un handicap physique ou un motif de stigmatisation, qui s'oppose à ce que cette personne puisse se marier et élever une famille, dont les membres pourraient lui apporter des soins palliatifs.

La lutte contre la dengue repose en premier lieu sur la prévention de la transmission de cette maladie par un traitement médicamenteux et par la prise de mesures contre les moustiques, et deuxièmement sur l'atténuation des symptômes, essentiellement par l'hygiène et par le traitement des infections secondaires locales qui touchent habituellement des zones du corps bénéficiant d'une circulation lymphatique insuffisante. Une dose unique de diéthylcarbamazine (DEC) ou d'ivermectine (dans des zones où l'onchocercose est aussi prévalente), en association avec de l'albendazole, peut réduire les concentrations dans le sang de microfilaires à des niveaux tels que la probabilité de transmission à partir des malades traités est nulle ou grandement réduite pendant au moins un an. Ainsi, il devrait être théoriquement possible d'éliminer la maladie d'une communauté endémique à condition que la totalité de la population «à risque» puisse être traitée une fois par an pendant une période suffisamment longue pour maintenir les concentrations de microfilaires à des niveaux inférieurs à ceux du seuil de transmission au moins pendant la durée de la période reproductive du ver adulte, que l'on croyait être de 4 à 6 ans environ encore récemment, mais dont on pense maintenant qu'elle est plus longue. Dans la pratique cependant, plusieurs questions importantes doivent être résolues



avant que la maladie ne puisse être éliminée d'une zone d'endémie de grande ampleur. La principale de ces questions porte sur le nombre de traitements annuels et sur le degré de couverture (pourcentage de la population recevant effectivement un traitement) nécessaires à l'élimination et sur la dépendance de ces paramètres à l'égard des niveaux d'endémicité et de la nature du couple vecteur/parasite mis en cause. Les programmes d'élimination ont également besoin de procédures et de critères appropriés pour suivre les progrès et évaluer leur rapport coût/efficacité.

Le TDR est partenaire du Programme mondial d'élimination de la filariose lymphatique (GPELF), mis en place en 2000, avec le double objectif de stopper la propagation de l'infestation (c'est-à-dire d'interrompre la transmission) et d'atténuer les souffrances des individus atteints. L'un des principaux axes de recherche du TDR pendant l'exercice biennal a été d'étudier l'impact d'une administration d'associations médicamenteuses anthelminthiques de masse sur l'infestation par les filaires et sur la transmission de la filariose en plusieurs sites, pour différents couples parasite/vecteur et niveaux d'endémicité. Le TDR a également appuyé des études ayant pour objectif d'améliorer la distribution des médicaments aux populations urbaines, de développer des stratégies durables pour la prise en charge des symptômes de la maladie (lymphœdème) et de découvrir de nouveaux médicaments (macrofilaricides), susceptibles de faire progresser l'élimination de la maladie, ou d'associations médicamenteuses qui permettraient un traitement combiné de la filariose avec d'autres maladies.

### Stratégies d'administration médicamenteuse de masse en vue d'éliminer la maladie

L'innocuité et l'efficacité contre la filariose lymphatique de l'association médicamenteuse

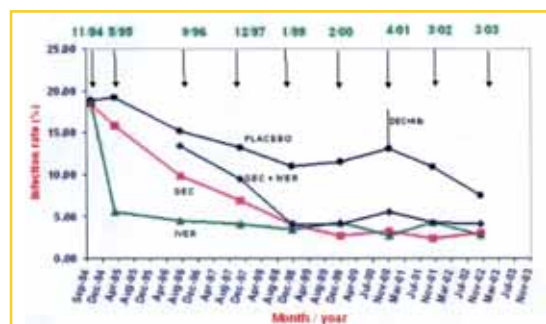
DEC/albendazole ont été étudiées dans le cadre d'un essai contrôlé et randomisé, mené en Inde, qui a montré que cette association ne présentait pas plus de risque que le DEC seul et que les deux médicaments étaient convenablement absorbés. Cependant, à l'issue d'un suivi de 12 mois,<sup>19</sup> cet essai n'a pas mis en évidence de supériorité en termes d'efficacité de l'association. Des stratégies d'administration médicamenteuse de masse (MDA) faisant appel à différentes associations médicamenteuses dans le but d'éliminer la transmission en provenance des communautés dans lesquelles la maladie est endémique sont actuellement en cours d'essai dans des études de terrain de grande ampleur et sur cinq sites séparés, deux en Inde et trois en Afrique. Les études portant sur des associations comprenant l'albendazole ont débuté en 2001/2002, mais un vaste essai, impliquant plus de 30 000 personnes, est en cours depuis 1993 à Pondicherry en Inde. Cet essai a débuté par une comparaison entre le DEC et l'ivermectine seule et s'est poursuivi par l'introduction supplémentaire d'une association DEC/ivermectine, puis finalement d'une association DEC/albendazole.<sup>20</sup> Les résultats de cet essai indiquent une réduction des taux d'infestation et de la morbidité avec tous les traitements, mais à des niveaux insuffisants pour interrompre la transmission : au bout de cinq cycles de traitement, les taux d'infestation par le vecteur avaient chuté de 20 % à 2-4 %, mais s'étaient maintenus de manière stable à ce niveau pendant quatre cycles supplémentaires (fig. 4).

Les difficultés rencontrées dans cette étude pour interrompre totalement la transmission peuvent s'expliquer au moins partiellement par le fait que, dans de tels programmes de distribution massive de médicaments (MDA), tous les membres de la communauté ne reçoivent pas des médicaments et que, parmi ceux qui en reçoivent, tous ne les absorbent pas conformément aux recommandations. Au cours

19 Kshirsagar NA et al. Safety, tolerability, efficacy and plasma concentrations of diethylcarbamazine and albendazole co-administration in a field study in an area endemic for lymphatic filariasis in India. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2004, 98(4):205-217.

20 Ramaiah KD et al. The impact of six rounds of single-dose mass administration of diethylcarbamazine or ivermectin on the transmission of *Wuchereria bancrofti* by *Culex quinquefasciatus* and its implications for lymphatic filariasis elimination programmes. *Tropical Medicine and International Health*, 2003, 8(12):1082-1092.

Figure 4.  
Impact de l'administration médicamenteuse de masse sur le taux d'infestation par le vecteur.





Une étude consacrée à la lutte antivectorielle en Inde a conduit à réviser l'estimation de la durée de vie moyenne de *Wuchereria bancrofti*. Sur la photo, un chercheur recueille des larves de *Toxorhynchites splendens* au Vector Control Research Centre de Pondicherry en Inde.

Source : OMS/TDR/Chandran

d'une MDA organisée à Orissa en Inde, du DEC a pu être distribué à une proportion estimée à 76 % des membres des communautés rurales, mais à 45 % seulement des membres des communautés urbaines et les enquêtes de suivi ont fait apparaître qu'un tiers des individus ayant reçu le médicament ne l'absorbaient en fait pas.<sup>21</sup> Les raisons des taux d'observance étonnamment faibles observés dans ces études sont complexes : les données de référence recueillies en vue d'une nouvelle étude visant à développer des stratégies plus efficaces de distribution des médicaments pour les zones urbaines semblent indiquer que l'élimination de la filariose n'est pas ressentie comme un besoin hautement prioritaire, en particulier parmi les groupes à hauts revenus de la communauté.<sup>22</sup> Une étude menée séparément à Tamil Nadu a montré qu'une action spécifique pour persuader les malades de consommer les médicaments permettait d'améliorer l'observance, mais pas suffisamment pour atteindre des niveaux de couverture garantissant la suppression de la transmission. Des simulations informatiques à l'aide du modèle Lymphasim, utilisant des estimations réalistes de la couverture thérapeutique, indiquent que 6 à 10 cycles de traitement peuvent être nécessaires pour achever d'éliminer la filariose et sa

transmission. L'application du modèle à des données provenant d'une étude d'intervention dans le domaine de la lutte antivectorielle réalisée à Pondicherry en Inde a conduit à réviser l'estimation de la durée de vie moyenne de *W. bancrofti* (évaluée auparavant à 10 ans<sup>23</sup>). Le modèle Lymphasim, initialement mis au point pour la filariose transmise par *Culex* en Inde, est actuellement en cours de modification pour être applicable à l'Afrique, où il a été démontré que les schémas de compétence et d'infestation vectorielles étaient fondamentalement différents.<sup>24, 25</sup>

La version du modèle pour l'Afrique utilisera des données provenant d'essais supplémentaires en cours sur trois sites africains, qui étudient les effets d'une distribution massive de DEC/albendazole (Kenya) et d'ivermectine/albendazole (Ghana, Mali) dans des conditions différentes en matière d'endémicité et de couple vecteur/parasite. Un groupe de travail scientifique, convoqué en mai 2005, examinera les résultats préliminaires de tous les essais pertinents menés à ce jour, et si et dans quelle mesure les stratégies de distribution massive de médicaments peuvent parvenir à éliminer la filariose.

- 21 Babu BV, Kar SK. Coverage, compliance and some operational issues of mass drug administration during the programme to eliminate lymphatic filariasis in Orissa, India. *Tropical Medicine and International Health*, 2004, 9(6):702-709.
- 22 Ramaiah KD et al. Situation analysis in a large urban area of India, prior to launching a programme of mass drug administrations to eliminate lymphatic filariasis. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2005, 99(3):243-252.
- 23 Subramanian S et al. The dynamics of *Wuchereria bancrofti* infection: a model-based analysis of longitudinal data from Pondicherry, India. *Parasitology*, 2004, 128(5):467-482.
- 24 Boakye DA et al. Vector competence, for *Wuchereria bancrofti*, of the *Anopheles* populations in the Bongo district of Ghana. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2004, 98(5):501-508.
- 25 Stolk WA et al. Meta-analysis of age-prevalence patterns in lymphatic filariasis: no decline in microfilaraemia prevalence in older age groups as predicted by models with acquired immunity. *Parasitology*, 2004, 129(5):605-612.

Administration médicamenteuse de masse dans un village samoan : une villageoise âgée aide une jeune mère à administrer des comprimés de DEC et d'albendazole à un enfant en bas âge.

Source : OMS/TDR/Grump



### Prise en charge de la morbidité et renforcement du potentiel de recherche

Au cours de l'exercice biennal, le TDR a appuyé deux études visant à comparer différentes stratégies (s'appuyant sur la communauté ou sur la famille ou encore sur une démarche individuelle) pour la prise en charge du lymphoedème. Ces études ont été menées au Nigeria et au Mali. Dans ces deux pays, les approches s'appuyant sur la structure familiale se sont avérées plus acceptables et plus efficaces en termes de résultat clinique, de coût et de durabilité probable, que les stratégies communautaires. Un atelier a été organisé par la composante Renforcement du potentiel de recherche du TDR (RCS) à la fin de l'année 2003 pour établir les plans de travaux de recherche futurs dans ce domaine. Néanmoins, le manque de fonds s'oppose actuellement à ce que ces premiers résultats prometteurs soient suivis d'études à plus grande échelle ou dans d'autres pays.

### Recherche stratégique et développement d'un macrofilaricide

Une étude de recherche sociale<sup>26</sup> a décrit le développement, la mise en place et l'intérêt de groupes de soutien pour les femmes atteintes de filariose lymphatique. Sur la base d'une approche interdisciplinaire, l'étude a pris en compte les perspectives de l'anthropologie médicale et de l'épidémiologie sociale pour démontrer l'intérêt et l'applicabilité d'un modèle de groupe de soutien pour les personnes atteintes de maladie chronique dans le cadre de la lutte contre les maladies tropicales dans les pays en développement. Sur la base de l'expérience acquise à propos de la filariose lymphatique, les groupes de soutien ont été considérés comme une forme d'intervention présentant un bon rapport coût/bénéfice dans le cas des maladies chroniques. Après adaptation au contexte local, ce type d'intervention s'est révélé plus efficace encore.

26 Coreil J, Mayard G, Addiss D. Support groups for women with lymphatic filariasis in Haiti. *Final Report Series in Social Economic and Behavioural Research No. 2*, 2003 (TDR/STR/RP/03.1).



Le TDR continue d'apporter son soutien à des recherches destinées à développer de nouveaux outils de lutte contre la filariose exploitant les connaissances apportées par le séquençage du génome de *B. malayi*, récemment achevé,<sup>27</sup> ainsi que le volume grandissant de données de séquençage sur *W. bancrofti*. Les laboratoires financés par le TDR soumettent chaque année un nombre grandissant de composés à un criblage contre les helminthes et étudient actuellement les activités anthelminthiques de plusieurs composés prometteurs, comme l'expose plus en détail la partie consacrée à la recherche stratégique sur l'onchocercose (pages 48 à 49). La stratégie recommandée par le TDR pour le criblage de nouveaux composés à la recherche d'une activité anthelminthique contre des molécules cibles, également décrite dans la partie sur l'onchocercose devrait aussi s'appliquer à la filariose.

*Les groupes de soutien ont été considérés comme une forme d'intervention présentant un bon rapport coût/bénéfice pour les maladies chroniques.*

La recherche a montré que les groupes de soutien destinés aux femmes pouvaient être très bénéfiques aux femmes atteintes de filariose lymphatique et contribuer à atténuer leurs souffrances.

Source : OMS/TDR/Crump



27 Whitton C et al. A genome sequence survey of the filarial nematode *Brugia malayi*: repeats, gene discovery, and comparative genomics. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 2004, 137(2):215-227.



Distributeurs sous directives communautaires (CDD) se préparant à délivrer des comprimés d'ivermectine en un point de distribution central de leur village.

Source : OMS/APOC/TDR/Crump



# Onchocercose

L'onchocercose n'est pas en soi une maladie mortelle, mais peut avoir des conséquences très graves si elle n'est pas traitée, notamment : défiguration, fortes démangeaisons, dépigmentation de la peau et plus grave encore, baisse de la vue et à terme la cécité. La grande majorité (99 %) des 37 millions de personnes que l'on pense atteintes d'onchocercose vivent dans 30 pays d'Afrique sub-saharienne. Parmi ces personnes, plus de 250 000 sont aveugles et deux fois plus souffrent à des degrés divers de troubles visuels moins graves, mais handicapants. Les baisses d'acuité visuelle et la cécité représentent 40 % des années de vie corrigées de l'incapacité (DALY) associées à l'onchocercose. L'autre manifestation clinique importante, responsable de 60 % des DALY, est l'atteinte cutanée qui s'accompagne de très fortes démangeaisons. L'importance relative des complications cutanées et oculaires dépend de la souche parasitique en cause : la cécité prédomine plutôt dans les zones de savanes et les atteintes cutanées dans les zones forestières.

L'onchocercose peut avoir des conséquences socio-économiques importantes. Par exemple, la peur de la cécité a conduit à un dépeuplement des vallées alluvionnaires fertiles dans les zones de savane d'Afrique de l'Ouest, d'où une forte diminution de la production agricole et une aggravation de la pauvreté et des situations de famine, dans la mesure où la défiguration peut compromettre l'intégration sociale. L'importance socioéconomique de cette maladie a été l'une des principales raisons motivant l'établissement du Programme de Lutte contre l'Onchocercose en Afrique de l'Ouest (OCP) en 1975.

Les opérations de lutte contre la maladie menées dans le cadre de l'OCP reposaient initialement sur la destruction des larves de simules (*Simulium*), qui transmettent ce parasite (*Onchocerca volvulus*), par des pulvérisations d'insecticides sur les gîtes larvaires. Toutefois, grâce au don en 1987 par Merck & Co. Inc. de Mectizan® (ivermectine), les opérations de lutte contre l'onchocercose sont passées de la lutte antivectorielle exclusive à une intervention combinée associant actions larvicides et traitement par l'ivermectine ou, dans certaines

zones, au traitement par l'ivermectine seule. L'OCP a été un véritable succès. Il a officiellement pris fin en décembre 2002, une fois la maladie éliminée en tant que problème de santé publique de tous les pays participants sauf un.

En s'appuyant sur les connaissances et l'expérience acquises dans le cadre de l'OCP, le TDR a lancé en 1995 un deuxième programme, le Programme africain de lutte contre l'onchocercose (APOC), pour combattre la cécité des rivières encore présente en Afrique. Les opérations menées dans les pays participant à l'APOC reposent presque exclusivement sur le traitement par l'ivermectine, car la lutte antivectorielle offre rarement un bon rapport coût/bénéfice dans ces pays. Les communautés vivant dans des zones d'endémie reçoivent une dose d'ivermectine par an, qui détruit très efficacement les parasites de type larvaire (microfilaires).

Si elle tue les larves, l'ivermectine ne parvient cependant pas à éliminer du corps humain les vers parvenus au stade adulte ou à les empêcher de produire de nouveaux microfilaires pendant leur durée de vie (dont on estime qu'elle peut atteindre jusqu'à 14 ans). Tant que des simules sont présentes, l'onchocercose peut continuer à se transmettre et la lutte contre cette maladie nécessite un traitement régulier par l'ivermectine. En outre, ce médicament peut produire des effets secondaires très graves s'il est administré à des malades fortement infestés par un autre ver parasite, la *Loa Loa* (les réactions inflammatoires aiguës provoquées par la mort subite d'un grand nombre de vers peuvent être mortelles). Des directives permettant d'identifier rapidement les communautés subissant de forts taux d'infestation par la *Loa Loa* ont été élaborées en 2002<sup>28</sup>. Enfin, on peut craindre qu'*O. volvulus*, comme certains parasites du bétail apparentés, manifeste avec le temps une résistance à l'ivermectine, ce qui compromettrait la totalité du programme de lutte.

Les recherches menées actuellement par le TDR visent en premier lieu l'élaboration de stratégies durables reposant sur l'utilisation de l'ivermectine pour lutter contre l'oncho-

28 *Guidelines for rapid assessment of Loa loa*. TDR/IDE/RAPLOA/02.1



**[Les résultats]  
laissent à penser  
que les traitements  
communautaires de  
l'onchocercose, de la  
filariose lymphatique,  
de la schistosomiase  
et des helminthes  
intestinaux peuvent  
être introduits sans  
risque.**

29 Homeida M et al. APOC's strategy of community-directed treatment with ivermectin (CDTI) and its potential for providing additional health services to the poorest populations. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 2002, 96:93-104.

30 Remme JH. Research for control: the onchocerciasis experience. *Tropical Medicine and International Health*, 2004, 9(2):243-254.

cercose et axées sur l'intégration dans le cadre d'autres interventions communautaires de la distribution d'ivermectine, la mise au point de procédures rapides pour cartographier et surveiller cette maladie, ainsi que de procédures pour détecter l'apparition de souches d'*O. volvulus* résistantes à l'ivermectine dans les communautés, et enfin l'analyse de la faisabilité, du coût et des bénéfices d'une élimination de la transmission de l'onchocercose et de cette maladie des foyers d'endémie présents en Afrique. Une deuxième voie de recherche vise la découverte de nouveaux médicaments (macrofilaricides), capables de tuer ou de stériliser les vers *O. volvulus* adultes.

### Amélioration des stratégies d'utilisation de l'ivermectine

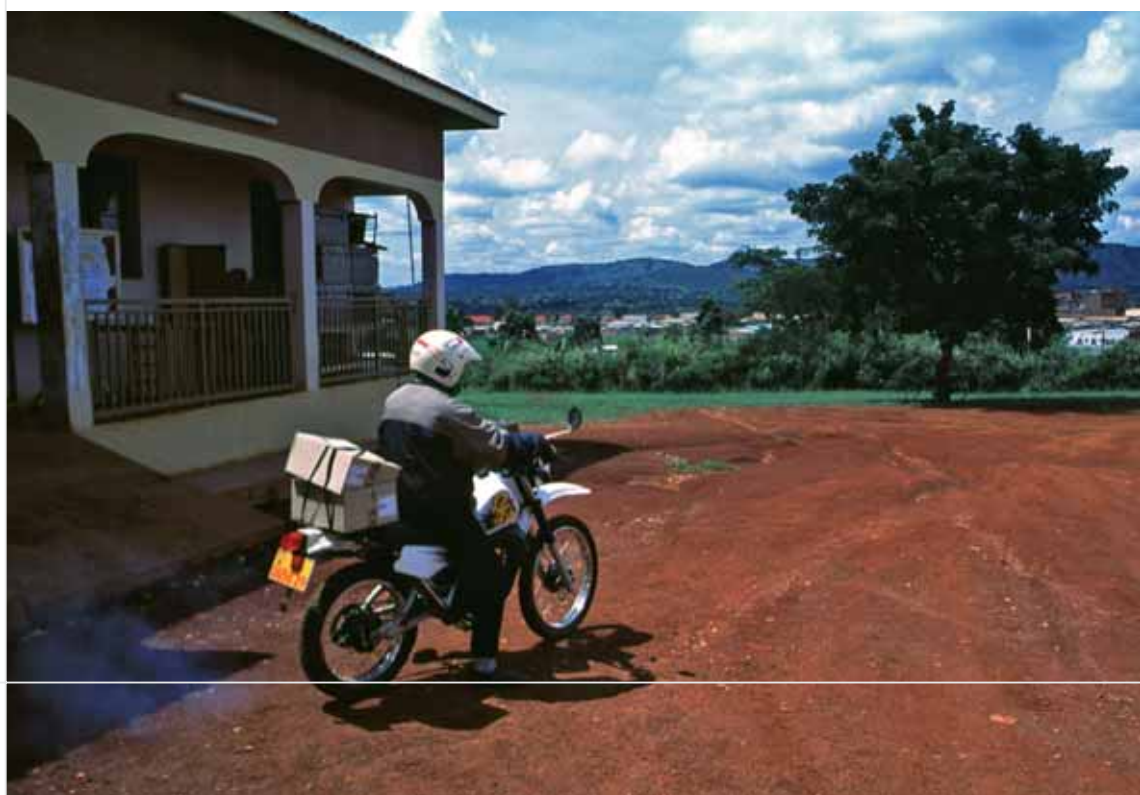
#### Interventions sous directives communautaires et associations médicamenteuses

La stratégie de traitement sous directives communautaires par l'ivermectine, mise au point par le TDR, s'est révélée très efficace pour endiguer l'onchocercose. Plus de 30 millions de personnes sont actuellement traitées chaque année par l'ivermectine et les communautés ont répondu avec enthousiasme au concept d'intervention sous directives communautaires dans le cadre duquel elles sont chargées de planifier et d'appliquer le traite-

ment. Grâce à ce succès, on trouve un intérêt grandissant à l'utilisation de cette approche pour la mise en œuvre intégrée d'interventions contre d'autres maladies.<sup>30</sup> Le Comité de direction du Programme africain pour la lutte contre l'onchocercose, qui comprend les ministres de la santé de 19 pays africains, a demandé au TDR d'entreprendre les recherches nécessaires à la constitution d'une base factuelle pour l'élaboration de cette démarche intégrée. A l'issue d'un processus consultatif approfondi, une étude multipays a été lancée en 2004<sup>30</sup>. Les interventions prévues par l'étude vont, par ordre de complexité, de la supplémentation en vitamine A et des moustiquaires imprégnées d'insecticide pour lutter contre le paludisme au traitement DOTS de la tuberculose et à la prise en charge du paludisme à domicile. Neuf équipes d'étude multidisciplinaires provenant de cinq pays d'Afrique participent à l'étude, couvrant 45 districts sanitaires au total. Les premiers résultats sont attendus d'ici juillet 2006. Entre temps, une étude pilote réalisée en Ouganda a démontré que le traitement communautaire intégré de l'onchocercose, de la schistosomiase et des helminthes intestinaux était faisable et plus efficace que la délivrance actuelle du traitement par le biais de programmes visant séparément chacune de ces maladies.<sup>31</sup>

En raison de cette évolution vers une mise en œuvre intégrée des interventions commu-

Un agent de santé quitte le centre de santé de district avec des boîtes contenant des comprimés d'ivermectine à l'arrière de son vélomoteur. Il livrera ces comprimés au poste de santé local où des distributeurs communautaires viendront les chercher. Source : OMS/APOC/TDR/Crump



nautaires, le TDR appuie des études relatives à la sécurité de la co-administration de différents anthelminthiques. L'une des conclusions majeures de ces études est l'innocuité de la co-administration de praziquantel, d'albendazole et d'ivermectine ou de diéthylcarbamazine, ce qui laisse supposer que l'introduction du traitement communautaire intégré de l'onchocercose, de la filariose lymphatique, de la schistosomiase et des helminthes intestinaux pourrait s'effectuer sans risque.

Une réunion a été organisée pour examiner des études consacrées aux possibilités de traitement substitutif pour réduire la charge parasitaire chez les malades infestés par la *Loa loa* et de réduire ainsi le risque d'apparition de réactions secondaires après un traitement par l'ivermectine. Il est prévu qu'une étude de l'efficacité et de l'innocuité du traitement de la loase par l'albendazole débute en 2005.

### Outils de surveillance et de cartographie

Les microfilaries de l'onchocercose sont facilement détectables dans des biopsies cutanées minces, mais cette procédure est invasive et prend du temps. Le TDR collabore avec un partenaire pharmaceutique au développement d'un test diagnostique substitutif, utilisant une technologie de délivrance transdermique pour appliquer la diéthylcarbamazine sur la peau, ainsi que l'apparition d'une réaction locale bénigne à la mort des microfilaries provoquée par le médicament, comme preuve de l'infection. Des modèles pilotes de ce patch ont été testés sur le terrain pendant l'exercice biennal, mais les résultats laissent à penser que les versions réalisées à ce jour ne sont pas optimales. La faisabilité d'une augmentation de la dose de diéthylcarbamazine par patch est actuellement à l'étude.

Un certain nombre de modifications génétiques dont l'apparition est corrélée aux multi-traitements ont été décrites chez les parasites. Afin de déterminer leur intérêt potentiel en tant que marqueurs de la résistance à l'ivermectine, ces modifications feront l'objet d'une validation dans le cadre d'études de terrain réalisées dans des zones où le traitement par l'ivermectine est appliqué depuis plus de 15 ans.

La méthode RAPLOA a été développée pour repérer rapidement dans des communautés la présence éventuelle d'une infestation de forte intensité par la filaire *Loa loa*, avant la mise en œuvre d'un traitement par l'ivermectine, afin de minimiser le risque d'effets secondaires graves pouvant succéder à l'administration de ce médicament.<sup>32</sup> Cette méthode a été validée pendant le dernier exercice biennal dans le cadre d'essais de terrain pratiqués dans la République du Congo. Les résultats de ces essais confirment la validité de la méthode pour une zone géographique étendue (voir figure 5).

La méthode RAPLOA a ensuite été acceptée par le Comité d'experts du Mectizan et par le Comité d'experts du programme APOC et les directives relatives au traitement de masse par l'ivermectine ont maintenant été modifiées pour intégrer cette méthode. Les travaux de recherche se concentrent actuellement sur le développement d'une méthode de cartographie rapide, utilisant à la fois la méthode RAPLOA et un modèle de risque environnemental pour la loase.<sup>33</sup>

31 Ndyomugenyi R, Kabatereine N. Integrated community-directed treatment for the control of onchocerciasis, schistosomiasis and intestinal helminths infections in Uganda: advantages and disadvantages. *Tropical Medicine and International Health*, 2003, 8(11):997-1004.

32 Takougang I et al. Rapid assessment method for prevalence and intensity of *Loa loa* infection. *Bulletin of the World Health Organization*, 2002, 80(11):852-858.

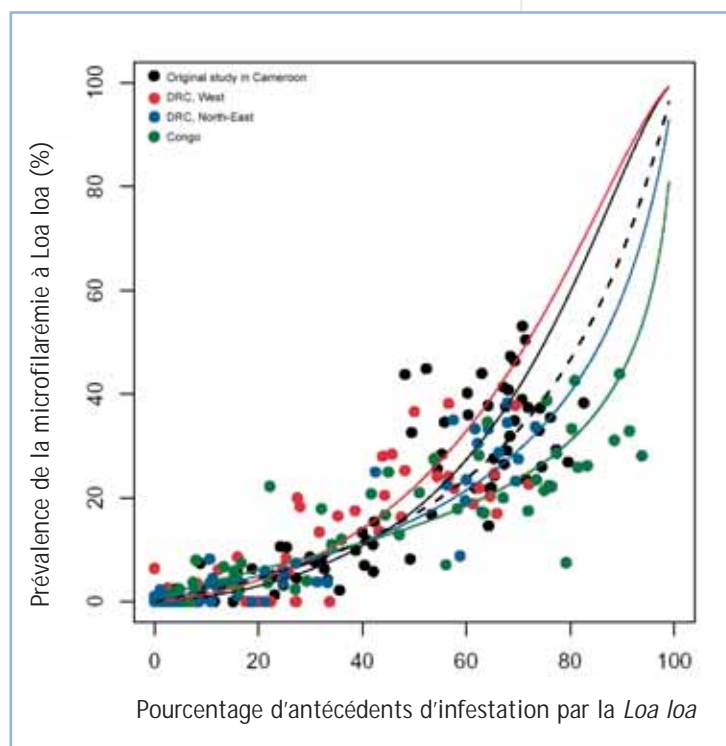


Figure 5. La relation établie entre les résultats fournis par la méthode RAPLOA et les données parasitologiques relatives à la prévalence de la loase est similaire pour l'ensemble des sites d'étude.





Villageois discutant de la façon de procéder pour distribuer l'ivermectine.

Source : OMS/TDR/Grump

33 Thomson MC et al. Mapping the distribution of *Loa loa* in Cameroon in support of the African Programme for Onchocerciasis Control. *Filaria Journal*, 2004, 3(1):7.

34 Borsboom GJ et al. Impact of ivermectin on onchocerciasis transmission: assessing the empirical evidence that repeated ivermectin mass treatments may lead to elimination/eradication in West-Africa. *Filaria Journal*, 2003, 2(1):8.

### Interruption de la transmission

La possibilité d'éliminer l'onchocercose de tous les foyers d'endémie africains est une question très controversée. Un bilan des mesures empiriques de l'impact des 10 à 14 années de traitement par l'ivermectine mené en Afrique fait apparaître une situation contrastée : la transmission est encore active dans certains bassins hydrographiques, tandis que dans d'autres, il est possible qu'elle soit stoppée.<sup>34</sup> La Fondation Bill & Melinda Gates a financé une étude dans cinq bassins hydrographiques du Mali, du Sénégal et de la Guinée-Bissau, où le traitement par l'ivermectine a été pratiqué pendant 16 ans et où la prévalence de l'onchocercose est tombée à des niveaux très bas, afin de déterminer si ce traitement pourrait y être interrompu sans risque. Le TDR, le Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique (AFRO), le programme APOC et des partenaires des pays concernés ont

conçu et mis au point un protocole pour ces études devant débuter en 2005.

### Mise au point de nouveaux macrofilaricides et recherche stratégique

Le TDR poursuit ses recherches concernant la mise au point d'un nouveau médicament sans risque et efficace, capable de tuer ou de stériliser les vers adultes. Des expériences réalisées antérieurement sur l'animal avec le soutien du TDR avaient laissé entrevoir la possibilité d'un effet macrofilaricide (destruction des vers adultes) pour la moxidectine. Ce composé appartient à la même famille chimique que l'ivermectine, mais ces propriétés pharmacocinétiques différentes pourraient lui conférer une plus grande efficacité anthelminthique. Wyeth a mis au point une formula-



tion de la moxidectine sous forme de comprimés et des essais cliniques de phase I ont été réalisés au cours du dernier exercice biennal sur cette formulation. Les résultats sont encourageants et viennent à l'appui des conclusions des études précliniques de toxicité, selon lesquelles ce produit présente le profil d'innocuité requis pour un médicament contre l'onchocercose. Wyeth et le TDR ont conjointement formulé une stratégie de développement, qui a été discutée avec les autorités chargées de la réglementation britanniques, ghanéennes et françaises. Concernant la première étude sur des sujets infestés par *O. volvulus*, le TDR attend les résultats de discussions plus poussées engagées avec ces autorités.

Au cours du dernier exercice biennal, les protocoles utilisés dans le cadre des travaux financés par le TDR sur le criblage de nouveaux types de composés à la recherche d'une activité contre l'onchocercose ont été révisés afin d'accroître le débit et la fiabilité des tests. Deux classes de composés (tétracyclines et cyclodipeptides nouveaux), non apparentés à la famille ivermectine-amoxidectine, ont manifesté une activité prometteuse à la fois in vitro et in vivo. L'étude de ces classes de composés se poursuit en collaboration avec des partenaires pharmaceutiques (Paratek, Pfizer, Bayer, Meiji). Actuellement, le criblage des nouveaux composés s'effectue sur des parasites vivants, ce qui en limite le débit. Le criblage sur des cibles moléculaires dérivées des helminthes et la validation des cibles par des techniques de type ARNi comportent potentiellement de nombreux avantages et ont fait l'objet d'une réunion dans les locaux du TDR et d'un rapport publié en 2004.<sup>35</sup> Ce rapport suggère des voies pour l'identification systématique de nouvelles cibles médicamenteuses chez les parasites *Onchocerca* et *Brugia* (à l'origine de la filariose lymphatique).

### Renforcement du potentiel de recherche

Le renforcement du potentiel de recherche est une composante majeure de la plupart des projets précédemment décrits. Par exemple, le chercheur principal de la première étude RAPLOA menée au Cameroun a apporté son soutien aux équipes constituées par les Ministères de la santé du Congo et de la République démocratique du Congo en leur apportant des propositions concernant le développement, la conception des études et leur réalisa-

tion sur le terrain. Les essais cliniques complexes nécessaires pour évaluer l'efficacité des nouvelles associations médicamenteuses supposent aussi la constitution et la formation d'équipes de recherche locales solides. Un atelier de formation à l'analyse qualitative avancée des données a été organisé en 2004 à l'intention des scientifiques locaux des neuf équipes multidisciplinaires participant à l'étude multipays sur les interventions sous directives communautaires, chaque étude recevant une copie d'un des principaux programmes informatiques d'analyse qualitative des données.

**Les essais cliniques complexes nécessaires à l'évaluation de l'efficacité des nouvelles associations médicamenteuses supposent la constitution et la formation d'équipes de recherche locales solides.**

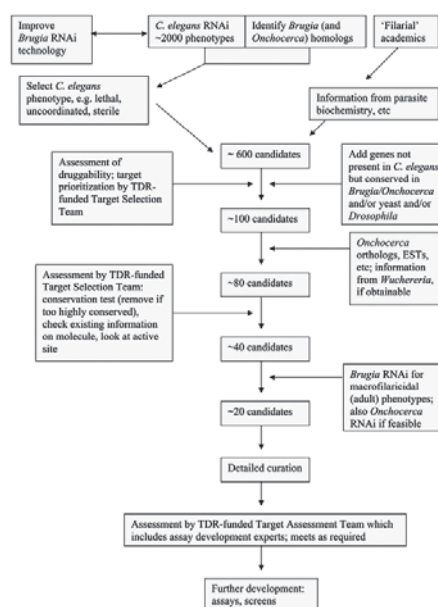


Figure 6. Diagramme schématisé pour l'identification et la validation des cibles des médicaments filaricides.

Tiré de : RNA interference as a means of identifying drug targets for filariasis. Report of a WHO/TDR Scientific Working Group, 2004 (WHO/PRD/RNAi/2004).

35 Behm C et al. RNA interference as a means of identifying drug targets for filariasis: Report of a WHO/TDR Scientific Working Group. Geneva, WHO/TDR, 2004 (WHO/PRD/RNAi/2004)



Un médecin examine l'abdomen distendu d'un malade atteint de schistosomiase intestinale à un stade avancé. Cette forme de la maladie peut être difficile à diagnostiquer à des stades plus précoces. Source : OMS/TDR/Crump

# Schistosomiase

On estime à 170 millions le nombre de personnes atteintes de schistosomiase en Afrique sub-saharienne, auxquelles s'ajoutent 30 millions d'autres victimes de cette maladie en Afrique du Nord et en Amérique du Sud, en association généralement avec la pauvreté rurale. La charge mondiale de morbidité et d'incapacité chronique est élevée, peut être 20 millions de cas graves et un nombre de décès estimé à 200 000 pour 2003, et serait probablement sous-estimée, sachant que des manifestations liées à la schistosomiase, telles que l'anémie et le ralentissement de la croissance, peuvent ne pas être reconnues comme résultant de cette maladie. La plupart des cas sont dus à une infestation par *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium* ou *S. japonicum*, deux autres espèces (*S. intercalatum* et *S. mekongi*) apportant une contribution plus faible à la charge des cas.

La contamination des êtres humains se produit lors d'un contact avec de l'eau contenant des schistosomes. La schistosomiase est essentiellement une maladie liée à l'extrême pauvreté : les personnes sont contaminées parce qu'elles n'ont pas accès à des approvisionnements en eau saine et à des installations sanitaires correctes. Dans de telles conditions, la maladie se maintient car les personnes infestées libèrent des œufs de schistosome dans leurs excréta. Une fois parvenus dans l'eau, les œufs éclosent pour donner des larves qui infestent des gastéropodes aquatiques, chez lesquels elles poursuivent leur développement jusqu'à leur libération dans l'eau sous forme de parasites immatures (*cercariae*). A ce stade, les parasites peuvent pénétrer à travers la peau humaine et continuer à se développer jusqu'à devenir des vers adultes. Les personnes sont contaminées par les parasites au cours de leurs activités domestiques, agricoles ou professionnelles. Les vers adultes se logent dans les vaisseaux sanguins du système intestinal ou urinaire (dans le cas de *S. haematobium*). Après l'accouplement, les vers femelles produisent des œufs qui se déposent dans le foie, la vésicule biliaire ou d'autres tissus, selon l'espèce infectante, et sont libérés dans les excréta pour achever leur cycle de vie. Les manifestations de la maladie sont dues à des réactions inflammatoires chroniques induites par les œufs. L'endiguement de la schistosomiase repose actuelle-

ment sur la chimiothérapie, qu'elle s'applique à des groupes à haut risque (écoliers, personnes travaillant dans des zones irriguées, par exemple) au niveau communautaire, ou à des individus dont l'infestation a été diagnostiquée. Si en plus d'un diagnostic et d'une chimiothérapie efficaces, on met en place une éducation à la santé, des installations sanitaires et un accès à l'eau potable appropriés, ainsi qu'une lutte contre les gastéropodes vecteurs, la transmission peut être pratiquement éliminée (comme au Japon, dans certaines parties de la Chine, au Brésil et dans les Caraïbes, par exemple). En Afrique sub-saharienne par contre, on estime que, parmi les maladies tropicales, la schistosomiase vient en second après le paludisme comme cause de morbidité.

Il reste difficile de diagnostiquer rapidement cette maladie sur le terrain, notamment dans le cas de la schistosomiase intestinale. Le traitement actuel de la maladie repose principalement sur un seul médicament, le praziquantel, introduit il y a plus de 25 ans. Le praziquantel est sûr, bien toléré et efficace sous forme de traitement en dose unique. Toutefois, des échecs thérapeutiques ont été signalés avec ce médicament et il est probable que certains de ces cas sont imputables à une résistance accrue des parasites à ce produit. A la place du praziquantel, il est possible d'utiliser l'Oxamniquine, mais ce médicament est sans efficacité contre *S. haematobium*. Une infestation répétée induit chez l'homme un certain degré d'immunité contre le parasite, de sorte qu'un vaccin efficace pourrait offrir une solution de remplacement prometteuse à la chimiothérapie ou lui être associé,<sup>36</sup> mais aucun vaccin n'est disponible pour l'instant.

## Vers une amélioration du traitement

### Diagnostic

La schistosomiase intestinale peut être difficile à diagnostiquer, notamment dans les zones de faible transmission de la maladie. Le TDR et ses partenaires ont élaboré des protocoles pour évaluer des tests diagnostiques rapides, destinés à la détection de *S. mansoni* et/ou de *S. haematobium*. Cette évaluation s'effectuera sur quatre sites différents au cours de l'année

36 Bergquist NR, Leonardo LR, Mitchell GF. Vaccine-linked chemotherapy: can schistosomiasis control benefit from an integrated approach? *Trends in Parasitology*, 2005, 21(3):112-117.



La contamination des individus se produit lors d'un contact avec de l'eau infestée par des schistosomes, comme dans le cas présenté sur la photo, où des hommes vidant un piège à poissons s'exposent au risque de contracter la schistosomiase.

Source : OMS/TDR/Grump



2005. Les infestations des voies urinaires par *S. haematobium* sont plus faciles à diagnostiquer, car il existe une bonne corrélation entre l'infestation et la présence de sang dans les urines. Cette corrélation a été validée au niveau de la communauté et du district et si cette validité pouvait être étendue à des populations plus importantes, elle fournirait une base pour l'élargissement du traitement sous directives communautaires à l'ensemble du pays.

### Posologie

Dans la plupart des pays, la dose standard de praziquantel est de 40 mg/kg par traitement. Des échecs thérapeutiques ayant été observés et ayant conduit, dans certains cas, à administrer des doses plus élevées de médicament pour tuer le parasite isolé chez le malade, l'innocuité et l'efficacité de doses plus élevées de praziquantel sont en cours d'étude dans le cadre d'essais cliniques financés par le TDR et organisés dans quatre sites d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Sud. Des associations médicamenteuses peuvent aussi contribuer à l'amélioration du taux de succès thérapeutique et à prévenir le développement d'une résistance. L'association artéméter/praziquantel est actuellement soumise à des essais cliniques en Chine et en Egypte. Néanmoins, conformément aux recommandations du Comité d'experts convoqué par le TDR, l'utilisation de cette association n'est pas prévue dans les zones d'endémie palustre en raison du risque d'induction d'une résistance aux artémisines chez les parasites responsables du paludisme. Un protocole d'essai pour une association

oxamniquine/praziquantel a récemment été mis au point et, s'il est approuvé, constituera la base des essais cliniques de phase I, devant débuter en 2005. Une proposition séparée concernant l'essai du triclabendazole, un anthelminthique actif contre les parasites appartenant au genre *Fasciola* chez les malades co-infestés par *Fasciola* et des schistosomes, est en cours d'examen.

En raison de la grande efficacité dont a fait preuve jusqu'à présent le praziquantel, très peu de recherches ont été consacrées à la mise au point de nouveaux traitements contre cette maladie, d'où le risque d'extension de la résistance à ce médicament alors que les options thérapeutiques demeurent très limitées. En 2003, le TDR a affecté des crédits à deux laboratoires pour le criblage de composés à la recherche d'une activité contre les schistosomes. Une fois les méthodes de criblage validées, plus de 600 composés ont été évalués sous l'angle de leur activité in vitro contre les vers adultes. L'activité de quelques composés sélectionnés, y compris de nouvelles artémisines de synthèse, font actuellement l'objet d'une évaluation plus poussée chez la souris infestée.

### Vers la mise au point d'un vaccin

Le manque de fonds a fortement restreint l'implication directe du TDR dans le développement d'un vaccin contre la schistosomiase au cours du dernier exercice biennal. En 2003, le Programme a organisé une réunion sur les perspectives de développement d'un vaccin

contre les schistosomes. Les participants ont recommandé de poursuivre la mise au point des deux vaccins candidats dont le développement avait le plus progressé : Sm14 préparé à partir de *S. mansoni*, dont les essais cliniques de phase I ont débuté et Sh28GST, préparé à partir de *S. haematobium*, pour lequel un essai de phase III est planifié. Le TDR a contribué à la surveillance clinique de l'essai de phase II de Sh28GST. Six autres vaccins candidats au moins manifestent un certain degré d'efficacité sur des modèles animaux de la schistosomiase et méritent aussi davantage d'intérêt<sup>36</sup>. Un réseau informatique destiné à faciliter la communication entre les scientifiques au sujet des vaccins visant les schistosomes a été mis en place et relié au site Internet du TDR.

## Nouveaux savoirs

Le TDR continue d'apporter une aide au site Internet associé au réseau concernant le génome du schistosome et les génomes de *S. mansoni* et de *S. japonicum* ont été publiés.<sup>37</sup> Plusieurs milliers de séquences partielles de séquences exprimées (EST) de *S. mansoni* et de *S. japonicum* ont été caractérisées.<sup>38</sup> Parmi les produits géniques identifiés ou mieux caractérisés grâce à l'appui du TDR pendant l'exercice biennal écoulé, on peut mentionner la phosphoenolpyruvate carboxykinase, une substance immunogène provenant des œufs de *S. mansoni*; Sm-p40, un antigène impliqué dans les pathologies induites par les œufs, dans lequel on a identifié de nouveaux épitopes T; ainsi que plusieurs protéines déjà connues ou nouvelles, dont les rôles dans l'architecture du tégument du schistosome ont été explicités. L'étude du rôle éventuel de la protéine inflammatoire macrophagique 1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) dans la pathogenèse de la maladie a été approfondie.<sup>39</sup>

La structure génétique des populations naturelles de *S. mansoni*, dont la connaissance pourrait expliquer certains échecs thérapeutiques, est en cours d'étude dans une zone d'endémie du Brésil à l'aide de marqueurs microsatellites. Plusieurs études traitant de l'influence des réformes du secteur sanitaire ou de l'appartenance sexuelle sur l'accès au traitement ou encore des influences sociales et environnementales sur la prévalence de la maladie, ont été financées en Chine.<sup>40</sup> Il apparaît que les réformes encourageant l'intro-

duction de redevances destinées à couvrir l'utilisation des services de santé en Chine ont limité l'accès au traitement des personnes les plus démunies.

## Renforcement des capacités

Nombre des études mentionnées plus haut, et en particulier celles réalisées dans des régions d'endémie, comprennent une composante de renforcement des capacités. Le TDR fournit un soutien spécifique en faveur du renforcement des capacités aux projets visant une amélioration des traitements par augmentation de la dose de praziquantel. Après l'émission d'un appel à propositions pour exécuter ce travail, le TDR a appuyé le développement de propositions choisies, y compris des protocoles et des travaux préliminaires en vue de l'examen sur le plan scientifique, technique et éthique des projets, de la formation aux bonnes pratiques cliniques et de la réalisation d'essais cliniques. Ces études seront menées au Brésil, en Mauritanie, aux Philippines et en Tanzanie. Un soutien a également été apporté au développement de la proposition d'évaluation du triclabendazole en tant qu'agent actif potentiel contre la schistosomiase. Le TDR maintient des liens étroits avec le Regional Network for Research, Surveillance and Control of Asian Schistosomiasis, un partenariat multipays qui a contribué à diffuser l'utilisation d'outils tels que les systèmes de télédétection et d'information géographique dans la lutte contre la schistosomiase. Le TDR, en collaboration avec la Schistosomiasis Control Initiative (SCI), le Schistosomiasis Research Programme (SRP) et le Laboratoire danois spécialisé dans la schistosomiase (DBL), appuie la mise en place d'un autre réseau régional consacré à la schistosomiase en Afrique.



[www.nhm.ac.uk/hosted\\_sites/schis](http://www.nhm.ac.uk/hosted_sites/schis)

37 [www.nhm.ac.uk/hosted\\_sites/schisto/](http://www.nhm.ac.uk/hosted_sites/schisto/)

[www.genedb.org/genedb/smansoni/index.jsp](http://www.genedb.org/genedb/smansoni/index.jsp)

38 McManus DP et al. Schistosome transcriptome analysis at the cutting edge. *Trends in Parasitology*, 2004, 20(7):301-304.

39 Souza AL et al. Potential role of the chemokine macrophage inflammatory protein 1 $\alpha$  in human and experimental schistosomiasis. *Infection and Immunity*, 2005, 72(4):2515-2523.

40 *The International Journal of Health Planning and Management*, 2004, 19(suppl. 1). (Plusieurs articles de ce supplément spécial traitent des réformes du secteur de la santé en Chine.)



Cette femme âgée a été abandonnée et vit seule dans la pauvreté. *Source : OMS/TDR/Vlassoff*



# Lèpre

Le nombre de personnes souffrant de la lèpre a fortement diminué au cours des 20 dernières années, passant de 10 millions, estimation du nombre de malades dans l'ensemble du monde au début des années 80, à environ 450 000 début 2005. Cette maladie a été éliminée en tant que problème de santé publique de 113 pays pendant cette période. Néanmoins, la lèpre reste une maladie redoutée pour ses conséquences : non seulement elle peut conduire chez les malades à l'apparition de difformités, mais aussi à une stigmatisation sociale et à la pauvreté. Les malades peuvent subir un appauvrissement, voire une ostracisation, notamment parmi les populations pauvres et marginalisées, ayant peu d'accès au traitement et aux informations concernant la maladie. Non traitée, la lèpre peut entraîner des défigurations graves et irréversibles dues notamment à des lésions cutanées (dépigmentation, formation importante de nodules), des lésions des muqueuses, des blessures, des brûlures et des ulcérations aux endroits où une perte de nerfs périphériques s'est produite, par exemple au niveau des mains, des bras et des jambes. Bien que la lèpre ne soit pas en fait spécialement contagieuse, la crainte de la contagion contribue à l'isolement des victimes. Le mécanisme de transmission de l'agent étiologique (*Mycobacterium leprae*) est encore méconnu : on pense que la transmission s'opère par l'intermédiaire des écoulements et des gouttelettes provenant du nez et des voies respiratoires des malades non traités, et éventuellement, dans certains cas, par contact cutané.

L'endiguement de la maladie et les progrès en direction de son élimination reposent sur la détection précoce et la polychimiothérapie des cas individuels. La cure polychimiothérapique classique (6 mois en cas de lèpre paucibacillaire et 12 mois en cas de lèpre multibacillaire) est très efficace contre *M. leprae* et aucune rechute ou émergence de souches bactériennes résistantes à ce type de traitement n'a été signalée. Cependant, il serait possible de progresser plus vite vers l'élimination de la maladie par une recherche plus efficace des cas et par un élargissement de l'accès à la polychimiothérapie grâce à l'utilisation de schémas thérapeutiques simplifiés. Les moyens potentiels pour y parvenir ont été examinés par un groupe de travail scientifique convoqué par le TDR à la

fin de l'année 2002, dont le rapport<sup>41</sup> recommandait trois approches pour réduire encore davantage la charge de morbidité due à cette maladie redoutée : associer les services de lutte contre la lèpre à d'autres mesures générales de santé publique et élargir l'accès à la polychimiothérapie; comprendre le mode de transmission de la maladie, en employant notamment des tests diagnostiques rapides; et étudier les moyens de prévenir les lésions nerveuses dues à l'infection.

## Vers une intégration de la lutte contre la lèpre

### Simplification du traitement

Une étude multicentrique à long terme est en cours pour déterminer la faisabilité et l'intérêt d'introduire le protocole Polychimiothérapie uniforme dans le traitement de la lèpre (actuellement, on utilise des protocoles et des associations médicamenteuses qui diffèrent selon le stade clinique de la maladie). Les médicaments utilisés pour la polychimiothérapie incluent l'association dapsone-clofazamine-rifampicine. La possibilité de réduire la durée d'application de la polychimiothérapie à six mois est aussi examinée dans le cadre de l'étude sur la polychimiothérapie uniforme. Les résultats de cette étude devraient être disponibles en 2010.

### Intégration des services

L'intégration des mesures de lutte contre la lèpre dans les services généraux de santé publique est une question qui a été examinée lors d'un atelier organisé par le TDR au Brésil en 2004.<sup>42</sup> Les participants ont identifié un certain nombre de difficultés pour réaliser cette intégration, ainsi que les paramètres associés aux échecs des programmes d'élimination de la lèpre, puis ils ont mis au point les grandes lignes d'une étude multicentrique devant être menée dans des pays à forte et faible prévalence de cette maladie. Des études et des fonds supplémentaires seront nécessaires pour déterminer, dans la pratique, l'importance relative des différentes mesures requises par l'intégration des mesures de lutte contre la lèpre parmi les autres mesures de santé publique dans divers pays.

41 Scientific Working Group on Leprosy. Meeting report, 26-28 November 2002 (TDR/SWG/02)

42 Integrating leprosy control: new challenges for implementation research. *TDRnews*, 2004, 72:4. For report, see: [www.paho.org/English/AD/DPC/CD/lep-rio-2004.htm](http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/lep-rio-2004.htm)

## Les travaux de recherche laissent à penser que l'activation du récepteur TLR2 sur les cellules de Schwann favorise l'apparition de lésions nerveuses.

43 Hussain et al. Leprosy patients with lepromatous disease have an up-regulated IL-8 response that is unlinked to TNF-alpha responses. *International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases*, 2004, 72(1):35-44.

44 Oliveira RB et al. Expression of Toll-like receptor 2 on human Schwann cells: mechanism of nerve damage in leprosy. *Infection and Immunity*, 2003, 71(3):1427-1433.

45 Krutzik SR et al. Activation and regulation of Toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy. *Nature Medicine*, 2003, 9(5):525-532.

Un agent de santé donne une boîte renfermant les médicaments composant la polychimiothérapie à une malade atteinte de lèpre multibacillaire et lui explique comment prendre les comprimés. Les schémas thérapeutiques simplifiés devraient contribuer à l'élimination de cette maladie.

Source : OMS/TDR/Crump

## Renforcement du potentiel de recherche

Peu d'entités continuent aujourd'hui de renforcer leurs moyens contre la lèpre, cette maladie étant considérée comme un problème de santé publique à éliminer et l'outil pour atteindre cet objectif (la polychimiothérapie) étant disponible. Le TDR a appuyé deux projets importants en faveur de l'élimination de la lèpre dans deux pays subissant encore une lourde charge de morbidité due à cette maladie. Au Brésil, un groupe de recherche a été mis sur pied pour examiner des techniques, applicables sur le terrain et en laboratoire, pour obtenir un diagnostic précoce, des prédicteurs d'évolution et de l'immunopathologie de la lèpre, – tous ces aspects jouant un rôle majeur dans l'élimination à terme de cette maladie. Au Myanmar, une bourse de formation à la recherche a servi à étudier la prévention au niveau communautaire de l'incapacité due à la lèpre par un enseignement des soins à s'auto-administrer, étude importante pour les malades diagnostiqués à un stade tardif.

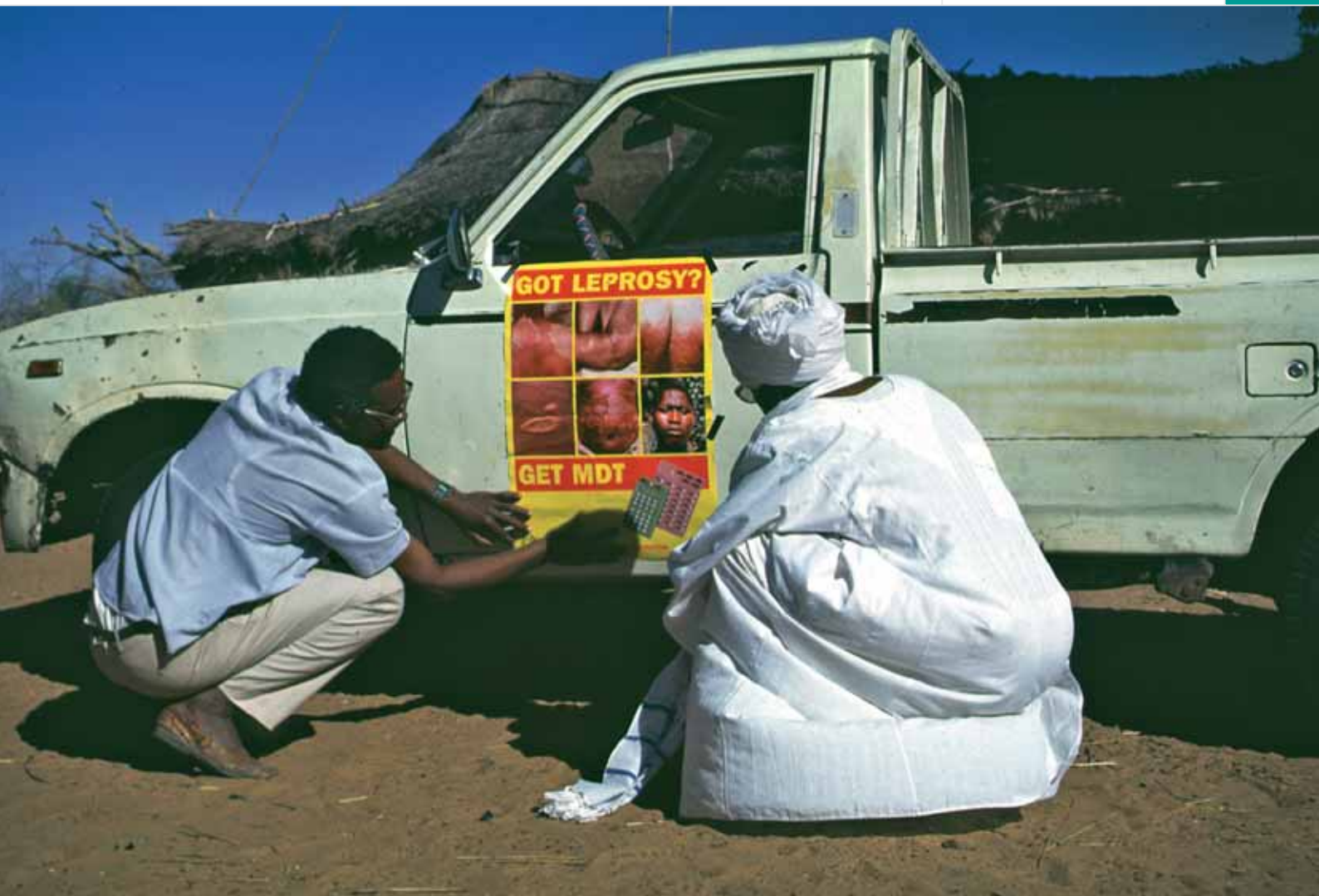
En 2003, le TDR a réuni des représentants de l'Organisation panaméricaine de la Santé et les coordonnateurs de la lutte contre la lèpre pour examiner la manière de développer au mieux les moyens de recherche en santé destinés à la surveillance de cette maladie dans les zones

de faible prévalence, de tels moyens étant d'autant plus nécessaires que les programmes d'élimination de la lèpre remportent plus de succès dans les Amériques.

## Nouveaux savoirs

Le TDR a parrainé plusieurs projets de recherche postgénomique sur *M. leprae* visant à mettre au point de nouveaux tests diagnostiques pour la maladie.<sup>43</sup> D'autres études sont axées sur une molécule, le récepteur «Toll-like 2» (TLR2), un récepteur intervenant dans la reconnaissance du schéma du système immunitaire inné. Les recherches portant sur la contribution de ce récepteur à la détérioration du système nerveux dans le cadre de la lèpre laissent à penser que l'activation du récepteur TLR2 sur les cellules de Schwann participe à la lésion des nerfs.<sup>44,45</sup> Les rôles des cytokines et des alpha-défensines dans la pathologie de la lèpre sont également en cours d'étude. Le nombre de petites séquences répétées en tandem dans l'ADN de *M. leprae* est actuellement utilisé en tant que marqueur bactérien dans des études qui pourraient contribuer à éclaircir le mode de transmission de cette maladie. D'autres études sur la lèpre sont mentionnées dans le chapitre consacré à la recherche stratégique, en pages 79 à 87.





De plus, sur la période 2003/2004, le TDR a contribué à plusieurs réunions interorganisationnelles, qui ont débouché sur la constitution d'une nouvelle Global Initiative for Diagnostic and Epidemiological Assays for Leprosy (IDEAL). Un atelier international important, parrainé par la Fondation Heiser, a été accueilli en octobre 2004 par les Armauer Hansen Research Institute et All Africa Leprosy Rehabilitation and Training Center (AHRI/ALERT) à Addis Ababa, en Ethiopie, et a donné lieu à l'élection d'un comité d'orientation pour la mise au point et la soumission de plusieurs propositions de financement destinées à appuyer cette nouvelle initiative.



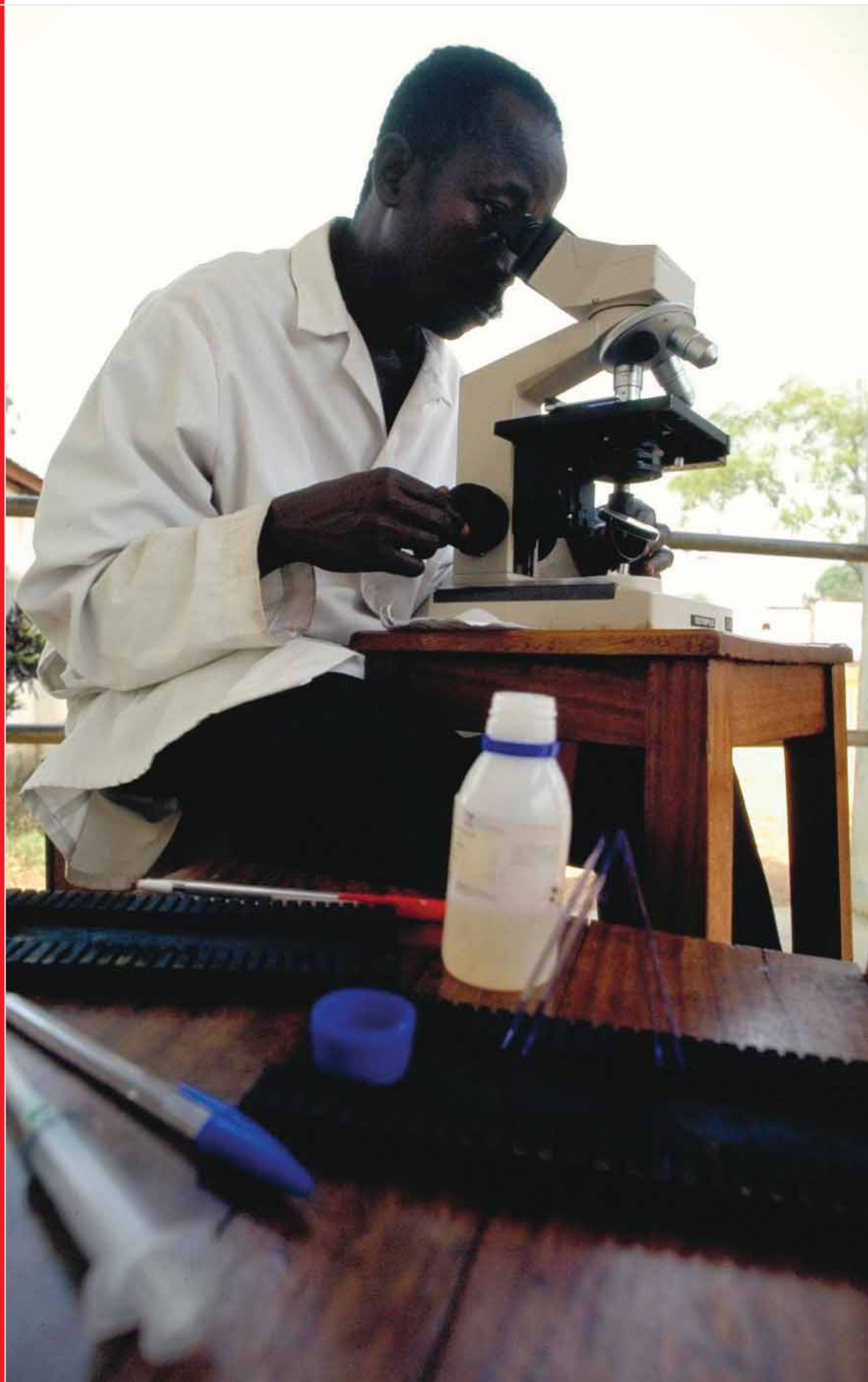
L'élargissement de l'accès à la polychimiothérapie est une démarche reconnue comme capable d'abaisser encore la charge de morbidité liée à la lèpre. Sur la photo, un chef de village colle sur sa fourgonnette une affiche en faveur de la polychimiothérapie destinée à contribuer à l'information de sa communauté isolée.

Source : OMS/TDR/Grump

L'intégration des services liés à la lèpre dans les services généraux de santé représente un défi majeur pour la recherche. Ce centre de soins de santé primaire indien sert de dispensaire spécialisé dans la prise en charge de la lèpre : l'enfant figurant sur la photo est né d'une mère ayant poursuivi sa polychimiothérapie pendant sa grossesse.

Source : OMS/TDR/J. Maurice





L'examen au microscope des frottis d'expectoration est le moyen le plus précis pour diagnostiquer la tuberculose. *Source : OMS/TBP/Davenport*

# Tuberculose

En 1993, l'OMS a déclaré l'incidence croissante de la tuberculose (TB) urgence de santé publique de portée internationale. Depuis, la maladie a encore progressé, provoquant maintenant, selon les estimations, 2 millions de décès par an. Plusieurs facteurs interdépendants contribuent à cette évolution : premièrement la propagation de la pandémie de VIH/SIDA (un tiers des cas d'infection par le VIH dans le monde, estimés à environ 40 millions, sont co-infectés par *Mycobacterium tuberculosis* et pour ces individus, le risque d'apparition d'une tuberculose clinique s'élève à approximativement 10 % par an), deuxièmement, la pauvreté et l'élargissement du fossé entre les riches et les pauvres (de nombreuses études financées par le TDR et d'autres organisations montrent que la pauvreté est un facteur majeur conditionnant l'accès aux informations sanitaires, au diagnostic et à un traitement approprié dans le cas de la tuberculose, tandis que dans certains pays plus pauvres, l'infrastructure sanitaire responsable de la délivrance et de la surveillance du traitement est menacée de s'effondrer face à l'épidémie); troisièmement, les difficultés rencontrées dans la détection des cas (il est probable que la proportion des cas détectés est inférieure à 40 % du fait en partie de la lenteur et de la lourdeur des méthodes de diagnostic actuelles et de la proportion grandissante de cas de tuberculose contaminés par le VIH présentant un frottis négatif); et enfin l'incidence croissante des mycobactéries multirésistantes (en Estonie par exemple, on a estimé que la prévalence des bacilles tuberculeux multirésistants atteignait 14,1 %).

En réponse à cette situation, le TDR a élargi en 1998 son portefeuille de maladies cibles pour y inclure la tuberculose et collabore actuellement avec d'autres organisations dans trois domaines critiques pour la lutte contre cette maladie :

- développement, évaluation et démonstration de nouvelles méthodes de diagnostic, en collaboration avec la Foundation for Innovative Diagnostics (FIND, une initiative financée par la Fondation Bill & Melinda Gates et faisant suite à l'Initiative pour le diagnostic de la tuberculose du TDR de 2003) et le groupe de travail Halte

à la tuberculose (dont le TDR assure le secrétariat)

- traitement des malades co-infectés par le VIH et la tuberculose, en association avec les Départements Halte à la tuberculose et VIH/SIDA de l'OMS
- délivrance efficace d'associations médicamenteuses existantes ou nouvelles, en association avec des producteurs pharmaceutiques et des partenaires dans les pays soumis à une forte charge de morbidité.

Le TDR continue aussi de mener des recherches stratégiques sur les inégalités d'accès aux informations sanitaires, au diagnostic et au traitement, ainsi que sur les mécanismes régissant la pathogenèse de la maladie, à partir des connaissances progressivement accumulées sur la biochimie et la génétique des mycobactéries.

## Vers une amélioration de la gestion clinique

### Diagnostic

Une stratégie mondiale pour le diagnostic et le traitement de la tuberculose a été mise en œuvre dans plus de 160 pays répartis dans le monde entier. Néanmoins, des millions de cas de tuberculose échappent à la détection et/ou ne sont pas notifiés. Les progrès sont incontestablement limités par l'inadéquation des outils diagnostiques disponibles. Ce frein peut être partiellement dû à l'accès insuffisant à des installations de diagnostic et, disposer de méthodes plus rapides et plus fiables, devrait néanmoins conduire quasi certainement à une amélioration des taux de détection. On pense que les méthodes microscopiques classiques permettent de confirmer moins de la moitié des cas de maladie active et qu'elles sont particulièrement inefficaces dans les situations de co-infection tuberculose/VIH. La détection des bactéries multirésistantes, qui repose sur la mise en évidence d'une croissance bactérienne dans un milieu choisi, exige énormément de temps, en raison de la lenteur particulière du développement de l'organisme responsable de la tuberculose. Entre 2001 et 2003, vingt projets ont été

financés dans le cadre du Programme TDR/FIND Bright Ideas Grants dans le but de mettre au point de nouvelles méthodes de diagnostic, parmi lesquelles deux font maintenant l'objet d'un suivi en vue de leur développement et de leur essai sur le terrain à grande échelle. Le TDR finance au Pérou une évaluation comparative des performances de plusieurs tests diagnostiques existants pour la détection de la pharmacorésistance, dont la date d'achèvement prévue est 2005. Les résultats de cet essai devraient servir à la formulation de recommandations concernant l'utilisation appropriée de ces technologies dans les pays en développement. En outre, les performances et les caractéristiques opérationnelles de 19 tests sérologiques rapides de détection de la tuberculose disponibles dans le commerce sont en cours d'évaluation sur des échantillons de sérum provenant de la banque de prélèvements tuberculeux du TDR. Cette banque de prélèvements sert de dépôt pour les matières de référence collectées chez des individus suspects de tuberculose ou souffrant de cette maladie dans l'ensemble du monde. Six nouveaux centres situés dans différentes zones géographiques ont été adjoints en 2004 aux sites de collecte existants. La banque de prélèvements tuberculeux du TDR et la banque de souches tuberculeuses constituent des sources précieuses, qui facilitent la mise au point et l'évaluation des tests et apportent un appui aux contrôles de bonne exécution menés dans des laboratoires du monde entier.

### Réduction de la durée du traitement

Le traitement actuel consiste à administrer sur six mois quatre antituberculeux au moins (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, éthambutol), chacun d'eux étant fourni sous conditionnement individuel. Lorsqu'il est correctement suivi en tant que traitement de courte durée sous observation directe (DOTS), ce schéma thérapeutique aboutit à des taux de guérison après diagnostic de plus de 95 %. Il est préconisé dans 180 pays. Cependant, moins d'un tiers de l'ensemble des personnes tuberculeuses bénéficient actuellement du traitement DOTS du fait, entre autre, de la difficulté d'accès au traitement, mais également de l'observance souvent médiocre d'un traitement long et compliqué. Des protocoles ont été mis au point en vue d'un essai clinique visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement antituberculeux reposant sur une association médicamenteuse en proportions fixes, qui devrait conduire aussi à une meilleure observance. Cet essai, qui a été différé par des difficultés pour se procurer des formulations pour monothérapie (en tant qu'élément de comparaison) et des associations médicamenteuses en proportions fixes, est maintenant sur le point de passer à la phase de recrutement et bénéficie de dons de la part de la société pharmaceutique Lupin.

Parmi les nouveaux antituberculeux, peu sont susceptibles d'être bientôt disponibles en raison de l'insuffisance des investissements consacrés au développement de ces médica-

On pense que les méthodes microscopiques traditionnellement utilisées pour diagnostiquer la tuberculose ne confirment la présence d'une tuberculose active que dans moins de 50 % des cas et sont particulièrement inefficaces dans les situations de co-infection tuberculose/VIH.

Source : OMS/TBP/Gary Hampton







ments au cours des dernières années. Néanmoins, des fluoroquinolones, telles que la gatifloxacine, ont présenté des résultats prometteurs en tant qu'agents antituberculeux dans des essais cliniques. En partenariat avec Bristol Myers Squibb et Lupin, le TDR fait procéder aux études précliniques devant permettre de passer en 2005 aux essais cliniques d'une association médicamenteuse en proportions fixes contenant de la gatifloxacine. Ces travaux doivent s'effectuer en collaboration avec un consortium (OFLOTUB) placé sous l'égide de la Commission européenne et chargé d'études cliniques. Si les essais sont probants, cette association devrait permettre de raccourcir la durée du traitement de six à quatre mois, d'où une meilleure observance par le malade et une augmentation des taux de guérison. L'expérience acquise dans la mise en

place de ces essais aidera à définir le cadre des discussions avec les organismes chargés de la réglementation sur la manière de développer et de mener au mieux les essais cliniques d'antituberculeux nouveaux supplémentaires.

### Traitement antirétroviral en cas de co-infection

Le traitement des malades atteints d'une co-infection tuberculose/VIH représente un défi. Le TDR a entrepris un bilan des stratégies de mise en œuvre du traitement antirétroviral hautement actif (HAART) contre les co-infections VIH/SIDA dans les établissements spécialisés dans la prise en charge de la tuberculose. Un essai multicentrique visant à déterminer les effets d'un traitement HAART précoce sur des patients séropositifs traités contre la tuberculose a été planifié pour 2005. Cette étude

Cultures de bacilles tuberculeux : la détection des bactéries multi-résistantes dépend de leur vitesse de croissance dans un milieu sélectionné et exige énormément de temps. Source : OMS/TBP/Davenport

Dans le cas de la tuberculose, la radiographie est plus onéreuse et moins précise que l'examen des frottis d'expectoration.

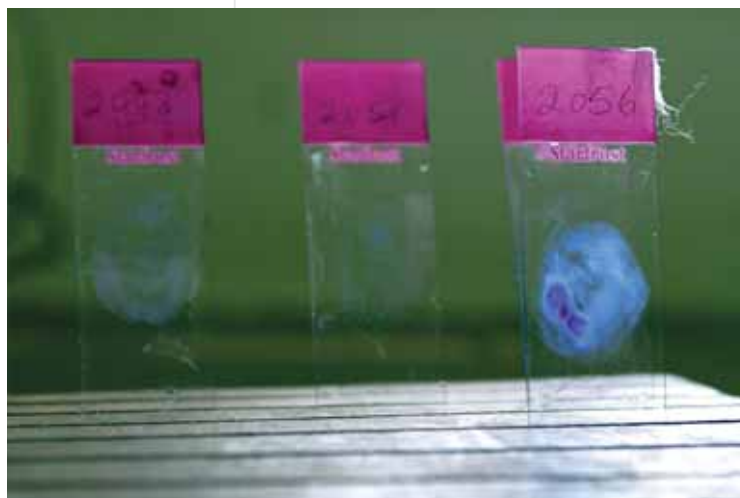
Source : OMS/TBP/Pierre Viot



46 Weiss MG et al. *Gender and tuberculosis: cross-site analysis and implications of a multi-country study in Bangladesh, India, Malawi, and Colombia*. Rapport non publié, septembre 2004 (sous presse).

Coupes colorées de frottis d'expectoration prêtes pour l'examen au microscope.

Source : OMS/TBP/Gary Hampton



sera réalisée dans le cadre des programmes nationaux de prise en charge de la tuberculose de la Tanzanie, de l'Ouganda, de l'Afrique du Sud et de la Zambie. Dans le même contexte, un cadre stratégique pour la mise en œuvre et la recherche opérationnelle à l'appui de l'utilisation du traitement HAART dans des pays à revenu limité est en cours de développement en association avec le département VIH/SIDA de l'OMS, l'ONUSIDA et le PNUD, sur la base de consultations avec des partenaires techniques et des représentants des programmes nationaux qui se sont tenues en 2004.

### Nouveaux savoirs

Les effets des spécificités hommes/femmes sur les programmes de lutte contre la tuberculose sont particulièrement importants et ont fait l'objet d'une étude multipays au Bangladesh, en Inde, au Malawi et en Colombie.<sup>46</sup> De plus, outre l'évaluation épidémiologique de base des registres des services de consultation externe, la présente étude a intégré à la fois les cadres et les méthodes de l'épidémiologie et de l'anthropologie. D'après les données des registres, les femmes étaient moins nombreuses à être diagnostiquées comme tuberculeuses et les hommes présentaient une plus forte probabilité d'avoir des difficultés à débiter et à finir leur traitement. Les délais observés avant que les femmes n'aillent consulter résultaient souvent de leurs responsabilités en tant que mère de famille et les problèmes d'accès aux services de santé pour les hommes découlaient habituellement de leurs responsabilités professionnelles et de la nécessité de gagner leur vie. La probabilité d'une délivrance tardive du traitement était également plus forte pour les femmes. Les déterminants des retards de diagnostic et de traitement comprenaient des facteurs culturels influant sur le diagnostic pour les femmes, l'impact financier, ainsi que des aspects liés à

la stigmatisation suscitée par cette maladie, à l'appartenance sexuelle et à des facteurs spécifiques au site. L'impact émotionnel observé dans le cas de la tuberculose était particulièrement frappant. Chaque étude a soumis des suggestions pour lutter contre la maladie, s'appliquant aux pratiques cliniques, à la conception et aux besoins en données des programmes de lutte, ainsi qu'aux besoins particuliers en matière d'interventions en direction des communautés et d'informations sanitaires, une attention particulière étant accordée au retard de délivrance du traitement pour les femmes et à la prise en charge des malades de sexe masculin. L'analyse intersites a mis en évidence les priorités locales et les besoins primordiaux dans la lutte contre la tuberculose subissant l'influence des disparités entre les sexes.

La réponse immunitaire aux mycobactéries est complexe. Les chémokines constituent des marqueurs potentiels de l'immunopathologie de la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire et leur activation en présence de souches vaccinales de virulence variable est en cours d'étude chez des malades présentant diverses manifestations de la tuberculose. Les travaux de recherche fondamentale sur la biochimie et la génétique des mycobactéries continuent de fournir des indications sur le métabolisme des bactéries et sur la façon de sélectionner de nouveaux médicaments pour l'inhiber. Des progrès ont été réalisés au cours de l'année 2003 dans la caractérisation de certaines voies biochimiques (synthèse biologique de la D-alanine, signalisation dans les phagosomes<sup>47</sup>) et de certaines protéines produites par le bacille tuberculeux qui participent à sa survie à l'intérieur des macrophages. Des études du régulateur mycobactérien de l'expression génétique de la fbpABC et des protéines PE-PGRS (dont certaines sont des constituants des surfaces cellulaires impliqués dans l'interaction de la mycobactérie avec le macrophage) et une analyse comparative de l'expression génétique après traitement médicamenteux ont fourni des données sur les nouvelles cibles potentielles des médicaments.

### Renforcement du potentiel de recherche

Le renforcement ciblé du potentiel de recherche était une composante des deux projets de recherche ayant trait à la tuberculose menés pendant

l'exercice biennal écoulé. L'un de ces projets, lancé en 2002 et déjà bien avancé au Kazakhstan, comprenait une étude de la réémergence de la tuberculose à bacilles multirésistants. Les opérations préliminaires en vue des essais cliniques en Ethiopie et au Nigeria de quatre médicaments antituberculeux classiques sous forme d'associations médicamenteuses en proportions fixes (voir plus haut) ont porté notamment sur le renforcement des capacités des trois sites d'essai. Des préparatifs similaires complets, comprenant l'organisation d'un certain nombre d'ateliers sur le respect des bonnes pratiques cliniques (BPC) et des bonnes pratiques de laboratoire (BPL), ont été menés en Tanzanie, en Ouganda, en Zambie et en Afrique du Sud, préalablement à l'étude évaluant l'usage simultané d'antituberculeux et des médicaments qui composent le traitement HAART chez des malades tuberculeux contaminés par le VIH. Ces deux études ont permis un renforcement des institutions comme des capacités de recherche dans les pays participant à l'étude.

Le programme de formation à la recherche du TDR finance actuellement les travaux de neuf jeunes chercheurs, destinés à l'obtention d'un doctorat et axés sur des questions majeures pour la lutte contre la tuberculose, telles que les aspects cliniques de cette maladie, dont la multirésistance et le rôle de la nutrition; des études en sciences sociales portant notamment sur les aspects liés aux spécificités hommes/femmes, l'amélioration de l'observance et les réponses apportées par le secteur de la santé; ainsi que des études sur l'interaction entre la tuberculose et la schistosomiase. Nombre de ces études sont menées dans les pays les plus défavorisés, dont le Bangladesh, le République démocratique populaire lao, le Myanmar, le Timor oriental et le Yémen. D'autres informations sur les programmes de formation du TDR figurent pages 89 à 95.



### *L'impact émotionnel de la tuberculose s'est révélé particulièrement frappant.*

- 47 Anes E et al. Selected lipids activate phagosome actin assembly and maturation resulting in killing of pathogenic mycobacteria. *Nature Cell Biology*, 2003, 5(9):793-802.

Un technicien de la Banque de prélèvements tuberculeux OMS/TDR procède au catalogage de prélèvements tuberculeux (salive, sérum et expectorations) provenant d'hôpitaux et de dispensaires de pays en développement.  
Source : OMS/TDR/Crump





Échoppe rurale vendant des anti-paludiques. Source : OMS/RBM/Remme

# Paludisme

Le paludisme est l'une des maladies tropicales les plus importantes. Plus de deux milliards de personnes courent un risque de contracter cette maladie, le nombre de nouveaux cas par an étant estimé à plus de 250 000 000 et le nombre annuel de décès dus à cette maladie, seule ou en association avec d'autres pathologies, étant évalué à un million au moins. La plupart des cas mortels surviennent en Afrique, suite à l'infestation par *Plasmodium falciparum*, le plus virulent des parasites responsables du paludisme humain. Le paludisme est étroitement associé à la pauvreté. En effet, non seulement la misère augmente la probabilité de souffrir du paludisme, en raison de l'incapacité des individus à payer des moyens préventifs simples ou des médicaments efficaces, ou de celle des services de santé, dont le financement est insuffisant, à leur procurer ces médicaments et ces moyens, mais le paludisme lui-même est une cause de pauvreté. On estime que cette maladie est responsable d'une perte annuelle d'environ 0,5 à 1 % du produit intérieur brut dans les pays d'endémie. Sur une période de 25 ans, cette perte pourrait atteindre près d'un quart du PIB de ces pays. La charge de paludisme pèse de manière particulièrement lourde sur les personnes démunies car les coûts directs et indirects d'un cas individuel représentent souvent une proportion importante des revenus de cet individu.<sup>48</sup>

Les parasites responsables du paludisme sont transmis par le biais d'une piqûre de moustique. Les moustiquaires imprégnées d'insecticide permettent une réduction des taux d'infestation, mais pas d'éliminer le paludisme des régions d'endémie. La résistance aux insecticides des moustiques pose un problème grandissant. Les jeunes enfants dont l'organisme n'a pas eu le temps de développer une forme d'immunité vis-à-vis du parasite et les femmes enceintes non immunisées contre les récepteurs exprimés par *P. falciparum* qui permettent à ce parasite de se loger dans le placenta, sont particulièrement vulnérables à la maladie. Pour être efficace, le traitement doit être facilement accessible et rapidement administrable. La résistance aux antipaludiques largement utilisés s'est propagée à une vitesse alarmante au cours des dernières années, de sorte que des politiques visant à prévenir ou à ralentir le développe-

ment de cette résistance et des traitements de substitution en cas de détection d'une résistance sont aussi nécessaires.

Les obstacles existants ne sont pas faciles à surmonter. Les taux annuels totaux de mortalité due au paludisme n'ont pas baissé notablement depuis le lancement du programme Faire reculer le paludisme (RBM) par l'OMS en 1998. Le TDR, principal pourvoyeur de résultats de recherche pour ce programme, a consacré près de la moitié de son budget opérationnel à des projets en rapport avec le paludisme et joue un rôle actif dans l'ensemble des domaines de recherche intéressant cette maladie, de la recherche fondamentale à la formulation de politiques et de stratégies de lutte. Il collabore également dans le cadre d'un groupe de travail spécial avec l'Initiative Multilatérale sur le Paludisme (MIM) au renforcement de la recherche scientifique sur cette maladie en Afrique et maintient des liens étroits avec d'autres types d'organisation impliquées dans la recherche sur la paludisme, dont des exemples sont cités lors de l'évocation des différents projets dans la suite de ce document. Un effort bien coordonné et mené de concert par toutes les entités impliquées dans la lutte contre le paludisme est nécessaire pour réduire la charge de morbidité due à cette maladie.

## Vers une amélioration de la prise en charge clinique

Dans le domaine du développement des produits contre le paludisme, deux réalisations majeures ont été portées au bilan du dernier exercice biennal.

Le Lapdap, composé de chlorproguanil et de dapson, a été homologué en 2003 comme nouveau traitement pour le paludisme sans complication et constitue le fruit de la collaboration du TDR avec GlaxoSmithKline et des partenaires œuvrant dans des pays développés ou en développement,<sup>49, 50</sup> financée par le Ministère britannique pour le développement international (DFID) (voir TDRnews, 2003, 70:3).

En 2004, l'utilisation du Coartem® (association médicamenteuse à base d'artémisinine

48 Malaney P, Spielman A, Sachs J. The malaria gap. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2004, 71 (2 Suppl):141-146.

49 Sulo J et al. Chlorproguanil-dapsone versus sulfadoxine-pyrimethamine for sequential episodes of uncomplicated *falciparum* malaria in Kenya and Malawi: a randomised clinical trial. *The Lancet*, 2002, 360: 1136-1143.

50 Allouche A et al. Comparison of chlorproguanil-dapsone with sulfadoxine-pyrimethamine for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria in young African children: double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*, 2004, 363: 1843-1848.

ou ACT, comprenant de l'artéméter et de la luméfántrine) chez le nourrisson et le jeune enfant pesant au moins 5 kg a été autorisée sur le plan réglementaire. Cette autorisation a été délivrée sur la base d'études cliniques réalisées par le TDR en partenariat avec Novartis et le programme RBM.

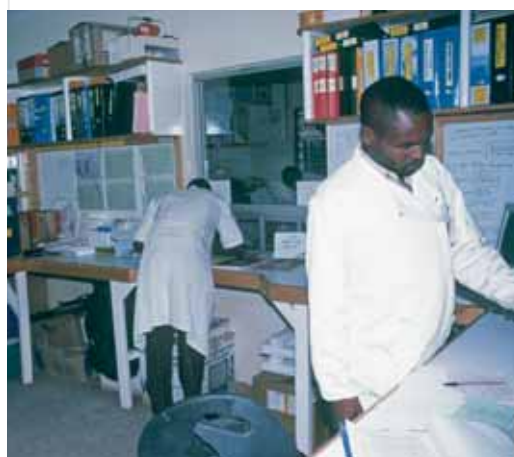
Il importe de reconnaître que l'amélioration de la situation en matière de traitement antipaludique requiert plus que l'homologation de nouveaux médicaments sûrs et efficaces. La stratégie du TDR pour améliorer le traitement repose sur quatre types d'activité : premièrement, étendre l'accès aux antipaludiques et leur l'utilisation à bon escient; deuxièmement, améliorer la prise en charge du paludisme chez les groupes à haut risque (femmes enceintes et jeunes enfants); troisièmement, combattre la montée de la pharmacorésistance et comprendre son apparition; et enfin, trouver

des programmes de PECADOM consistant à utiliser l'ACT Coartem à la place de la chloroquine ou de l'association sulphadoxine/pyriméthamine est actuellement un frein à la mise en œuvre rapide de la prise en charge du paludisme à domicile avec une ACT car il y a pénurie des options pharmaceutiques appropriées de type ACT autres que le Coartem. Des inquiétudes compréhensibles se manifestent quant au bien-fondé de l'utilisation des ACT au niveau communautaire dans la mesure où ces médicaments sont nouveaux et onéreux et où l'on ne dispose guère pour eux de modèles de délivrance reposant sur des bases factuelles. Le TDR s'est engagé à répondre à ces inquiétudes, qui portent notamment sur la faisabilité, l'acceptabilité, l'efficacité, le rapport coût/efficacité, l'observance, la nécessité éventuelle de restreindre l'administration du produit aux cas de paludisme confirmés, la possible augmentation de la pharmacorésistance comme conséquence d'une utilisation peu rigoureuse du médicament, par l'application pratique de travaux de recherche permettant de mettre à la disposition des communautés des ACT selon des modalités sûres, acceptables et efficaces.

Depuis 2003, le TDR a financé cinq projets dans trois pays africains (Ghana, Nigeria et Ouganda) en vue d'établir la faisabilité, l'acceptabilité et l'efficacité de l'utilisation des ACT dans le contexte de la prise en charge du paludisme à domicile; la première étude s'est achevée en mai 2005 au Ghana et un rapport final doit être diffusé. Il est prévu que des études supplémentaires débutent en 2005 au Burkina Faso, en Tanzanie, en Zambie, au Bénin et au Cameroun.

Une étude des possibilités de lier la prise en charge du paludisme à domicile à d'autres interventions sous directives communautaires [programme élargi de vaccination (EPI), traitement par l'ivermectine, délivrance de vitamine A, par exemple], a été lancée en Afrique de l'Ouest.

Le succès de la prise en charge communautaire du paludisme requiert la connaissance de facteurs influant sur l'observance du traitement antipaludique. Des instructions visuelles claires pour la prise de doses correctes de Lapdap ont été conçues à l'issue des études menées au Kenya, en Tanzanie et au Malawi par le TDR et le RBM, en partenariat avec GlaxoSmithKline. L'impact de cette amélio-



Essai du Lapdap : laboratoire d'hématologie dans lequel les frottis sanguins sont examinés à la recherche de parasites et les échantillons cliniques sont conservés dans des surgélateurs.

Source : OMS/TDR/Grump

et mettre au point de nouveaux traitements pour cette maladie.

### Accès aux antipaludiques et utilisation à bon escient de ces médicaments

La mesure simple, présentant le meilleur rapport coût/bénéfice, que l'on pourrait prendre pour améliorer le traitement serait d'étendre à une population plus vaste la prise en charge du paludisme à domicile (PECADOM) des cas suspects de paludisme, stratégie plus efficace que les traitements classiques. Un manuel intitulé *Scaling up home-based management of malaria: from research to implementation* a été publié par le TDR en collaboration avec le Programme RBM et le Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique (AFRO).<sup>51</sup> L'adaptation

51 *Scaling up home-based management of malaria: From research to implementation*. Geneva, WHO/TDR, 2004 (WHO/HTM/MAL/2004.1096; TDR/IDE/HMM/04.1).

Site web: [http://www.who.int/tdr/publications/publications/home\\_2004.htm](http://www.who.int/tdr/publications/publications/home_2004.htm)





ration et d'autres facteurs sur l'observance du traitement est en cours d'examen dans plusieurs pays.

### **Prise en charge du paludisme chez les groupes à haut risque**

Les femmes enceintes sont particulièrement menacées par le paludisme et la contamination par le VIH accroît le risque d'infestation par le parasite paludéen et les densités de parasites chez les malades. Un essai clinique de phase IV, destiné à examiner l'innocuité et l'efficacité du Lapdap dans le traitement du paludisme sans complication pendant la grossesse, est en cours de développement. Un protocole et des plans en vue d'une étude sur

l'utilisation du Coartem pour traiter le paludisme grave chez la femme enceinte ont également été élaborés. Des propositions de travaux de recherche, destinés à évaluer les efforts thérapeutiques pour prendre en charge le paludisme et la pneumonie infantiles au niveau communautaire, ont été formulées dans six pays d'Afrique et attendent un financement permettant leur mise en œuvre en 2005.

A l'issue d'un examen complet de la toxicité pour la reproduction, de l'efficacité clinique et de l'innocuité des dérivés de l'artémisinine chez la femme enceinte,<sup>52</sup> l'OMS, en collaboration avec Novartis et le Gouvernement de la Zambie, s'est lancée dans une initiative en

Dans le cadre de la prise en charge du paludisme à domicile (PECA-DON), des antipaludiques sont mis à la disposition des groupes vulnérables à proximité de leur domicile par des membres de la communauté formés à cette fin.

*Source : OMS/TDR/Salako*

Distributeur communautaire de médicaments employé par le programme de prise en charge du paludisme à domicile (PECADON) en Zambie. Source : OMS/TDR/Pagnoni



### Combattre la montée de la pharmacorésistance : le recours aux associations médicamenteuses

Le développement de la pharmacorésistance est ralenti par l'utilisation de différents antipaludiques sous forme d'associations, de sorte que la politique actuellement préconisée est d'introduire les nouveaux antipaludiques comme composants d'associations en proportions fixes telles que le Lapdap et le Coartem. Des propositions ont été reçues pour mettre en œuvre un programme accéléré de pharmacovigilance après l'introduction du Lapdap, comprenant la surveillance de la pharmacorésistance et de l'innocuité de cette association. La mise en place de ce programme de pharmacovigilance sera également utile à l'introduction d'autres associations médicamenteuses.

Les propriétés de dérivés courants de l'artémisine (rapidité d'action, activité gamétocytocide, demi-vie brève) font de ces composés des partenaires intéressants dans une association médicamenteuse (ACT). Le TDR participe à plusieurs programmes étudiant l'innocuité et l'efficacité des ACT.<sup>54, 55</sup> L'association Lapdap/artésunate (chlorproguanil/dapsone plus artésunate) sera évaluée dans le cadre d'essais de phase III en Afrique, en partenariat avec GlaxosmithKline et la fondation Medicines for Maladia Venture (MMV). Deux autres associations médicamenteuses en proportions fixes, artésunate/amodiaquine (AS/AQ) et artésunate/méfloquine (AS/MQ), sont en cours de développement en collaboration avec l'Initiative Médicaments pour les maladies négligées (DNDi). Des essais sont en cours au Burkina Faso (AS/AQ) et en Thaïlande (AS/MQ). Un partenariat avec la société pharmaceutique coréenne Shin Poong, en faveur du développement de l'association pyronaridine/artésunate a maintenant été totalement transféré à la fondation MMV. Un projet a été lancé dans le Sud-est de l'Afrique pour étudier l'impact à long terme (y compris sous l'angle du rapport coût/efficacité) de l'introduction des ACT et les principaux facteurs conditionnant une application efficace de ces traitements.

### Nouveaux composés antipaludiques

Les composés présentant une activité antipaludique étudiés pendant l'exercice biennal écoulé dans le cadre du programme de recherche de médicaments du TDR incluaient notamment le produit naturel manzamine.<sup>56</sup> A partir des données générées grâce au sou-

collaboration pour développer un Registre des grossesses, qui fournira des données sur 1600 femmes au moins exposées au Coartem ou à l'association sulphadoxine/pyriméthamine (délibérément ou par inadvertance). Tous les effets sur le développement de l'enfant seront suivis dans cette étude.

L'artésunate par voie rectale, mis au point par l'OMS/TDR en partenariat avec Knoll/Abbott (pour la préparation de la substance médicamenteuse), RP Scherer et Scanpharm (pour la production des médicaments), est destiné au traitement d'urgence des paludismes sévères.<sup>53</sup> Le travail nécessaire à l'homologation de ce médicament est dans une large mesure achevé (certaines données concernant la stabilité à long terme du produit étant encore en cours de collecte) et le dossier révisé doit être soumis aux autorités chargées de la réglementation en 2005. Comme l'exige la réglementation pour un médicament susceptible d'avoir un bénéfice vital lorsqu'il a déjà été soumis pour homologation d'après la valeur d'un marqueur de substitution prédictif du bénéfice, des protocoles et des essais cliniques en vue de son évaluation complète sont en cours, en parallèle avec des études pour définir une stratégie optimale permettant un accès au médicament dans la vie réelle. Ces études porteront sur 20 000 sujets et sont entreprises dans six pays africains.

52 World Health Organization. *Assessment of the safety of artemisinin compounds in pregnancy. Report of two informal consultations convened by WHO in 2002*. Geneva, World Health Organization (WHO/CDS/MAL/2003.1094; WHO/RBM/TDR/Artemisinin/03.1).

53 Barnes KI et al. Efficacy of rectal artesunate compared with parenteral quinine in initial treatment of moderately severe malaria in African children and adults: a randomised study. *Lancet*, 2004, 363(9421):1598-1605.

54 Olliaro PL, Taylor WR. Developing artemisinin based drug combinations for the treatment of drug resistant falciparum malaria: A review. *Journal of Postgraduate Medicine*, 2004, 50:40-44.

55 Abacassamo F et al. Efficacy of chloroquine, amodiaquine, sulphadoxine-pyrimethamine and combination therapy with artesunate in Mozambican children with non-complicated malaria. *Tropical Medicine and International Health*, 2004, 9:200-208.



tion du TDR, les chercheurs ont été en mesure de poursuivre le développement de ce produit avec des fonds provenant de la fondation MMV. La mise au point de nouveaux composés se poursuit également sur la base de criblages *in vivo* contre le paludisme des rongeurs et de criblages *in vitro* de composés contre *P. falciparum*. Tout en préservant les capacités à cribler des composés contre les parasites dans leur totalité, l'Unité de recherche de médicaments met aujourd'hui d'avantage l'accent sur le criblage de cibles moléculaires. Plusieurs kinases, ainsi que d'autres enzymes recombinantes provenant de *P. falciparum*, sont actuellement les cibles de campagnes de criblage à haut débit.

Au total, quelque 30 000 composés ont été testés à la recherche d'une activité contre les parasites paludéens dans le cadre du programme JPMW, mis en place il y a cinq ans et réunissant le TDR, le Ministère japonais de la santé, l'Institut Kitasato et 12 (puis 14) entreprises pharmaceutiques japonaises. Une série intéressante de composés dérivée du produit naturel borrelidine a été identifiée<sup>57</sup> et constitue la base d'une demande de financement complémentaire auprès de la MMV. Le projet Malperox, dans le cadre duquel des centaines d'endoperoxydes synthétiques et semi-synthétiques (composés contenant un pont peroxyde de type artémisinine) avaient fait l'objet d'une évaluation approfondie, a été clos en 2003, car les résultats obtenus avec trois séries distinctes de composés étaient également suffisamment prometteurs pour justifier des demandes de fonds supplémentaires auprès d'autres organisations. Un composé sélectionné à l'issue du développement d'une de ces séries, OZ277, est actuellement en cours d'évaluation par la fondation MMV dans le cadre d'essais cliniques de phase II.

### Diagnostic

Le paludisme est actuellement diagnostiqué par examen microscopique de frottis sanguins. Néanmoins, de nombreux cas présumés de paludisme sont traités sur la seule base des symptômes (fièvre). Le TDR examine actuellement l'utilité de procédures de diagnostic rapides, sans examen microscopique. On s'attend à ce que de tels tests diagnostiques rapides soient utiles pour prévoir et suivre la propagation des épidémies, surveiller les traitements et orienter les intervenants vers une utilisation plus efficace des antipaludiques. Des modèles mathématiques simulant les

effets de l'introduction de tests de ce type ont été développés et des plans détaillés ont été élaborés en collaboration avec le Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental, en vue de s'assurer de la qualité de ces tests grâce à la participation d'un réseau de centres de référence spécialisés dans le paludisme.

Il est important de détecter rapidement les cas de paludisme pharmacorésistant. Les travaux parrainés par le TDR ont permis de valider des méthodes simples, peu onéreuses et adaptées à l'utilisation sur le terrain pour mesurer cette résistance. La mise au point d'un jeu d'outils permettant la détection et la surveillance de la pharmacorésistance et reposant sur la détermination *in vitro* de la sensibilité au médicament et sur le génotypage du parasite par PCR est en cours d'achèvement. Ces travaux de recherche ont déjà servi à la révision des directives de l'OMS relatives à la politique à mener pour surveiller la pharmacorésistance.

### Prévention de la maladie

L'efficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticide dans la prévention du paludisme a déjà été démontrée par des travaux antérieurs financés par le TDR. Actuellement, la possibilité d'intégrer ces moyens de prévention et les conseils relatifs à leur utilisation dans les interventions sous directives communautaires, par exemple la prise en charge du paludisme à domicile ou le traitement par l'ivermectine, fait l'objet d'une étude à grande échelle en Afrique de l'Ouest. L'importance d'une approche intégrée dans la lutte contre le paludisme a été attestée par une étude financée par le TDR, qui a démontré le rapport coût/bénéfice intéressant de la mise en œuvre combinée de traitements de type ACT, d'insecticides et d'une prise en charge sérieuse des cas au Natal.<sup>58</sup>

En collaboration avec des partenaires (Ifakara, Tanzanie; Institut tropical suisse; Unidad de Epidemiologia y Bioestadística, Barcelone; National Institute of Medical Research, Tanzanie), le TDR a entrepris depuis 2000 un essai multicentrique visant à déterminer si un traitement préventif intermittent (TPI) par un antipaludique était aussi efficace dans la prévention du paludisme clinique ou de l'anémie que le traitement prophylactique sous forme de supplémentation en fer quotidienne



Essai de l'association Lapdap : un chercheur prélève du sang dans le bras d'un nourrisson atteint de paludisme et participant à un essai. Source : OMS/TDR/Crump

56 Rao KV et al. New manzamine alkaloids with activity against infectious and tropical parasitic diseases from an Indonesian sponge. *Journal of Natural Products*, 2003, 66(6):823-828.

57 Otoguro K et al. In vitro and in vivo antimalarial activities of a non-glycosidic 18-membered macrolide antibiotic, borrelidin, against drug-resistant strains of *Plasmodia*. *The Journal of Antibiotics*, (Tokyo), 2003, 56:727-729.



Prise en charge du paludisme pour un groupe à haut risque. Un agent contrôle la tension d'une femme enceinte. Elle recevra des comprimés antipaludiques et bénéficiera également d'un examen médical, de conseils concernant le VIH/SIDA et d'une injection antitétanique.

Source : OMS/TDR/Grump



58 Muheki C, McIntyre D, Barnes KI. Artemisinin-based combination therapy reduces expenditure on malaria treatment in KwaZulu Natal, South Africa. *Tropical Medicine and International Health*, 2004, 9(9):959-966.

59 Participant au Consortium IPTi

- Institut tropical suisse
- London School of Hygiene and Tropical Medicine
- Unidad de Epidemiología y Bioestadística, Barcelona
- US Centers for Disease Control
- TDR
- Financement : Fondation Bill & Melinda Gates

60 Pan W et al. Fusion of two malaria vaccine candidate antigens enhances product yield, immunogenicity, and antibody-mediated inhibition of parasite growth in vitro. *The Journal of Immunology*, 2004, 172:6167-6174.

pendant quatre mois. Des résultats préliminaires encourageants ont amené les responsables à planifier plusieurs essais pour établir les bénéfices du TPI dans différents pays africains. Ces essais sont effectués par le consortium IPTi récemment constitué.<sup>59</sup> Si la mise en œuvre du TPI doit être intégrée au programme étendu de vaccination (EPI), il importe de déterminer au préalable si ce traitement n'a pas d'influence préjudiciable sur les réponses immunitaires des nourrissons aux vaccins administrés dans le cadre de l'EPI. Cette vérification est en cours, sous la direction du département RBM de l'OMS et en collaboration avec d'autres membres du Consortium.

Le manque de fonds a amené le TDR à fortement restreindre pendant cet exercice biennal certaines de ses activités de recherche et développement sur les vaccins, notamment contre le paludisme. Cependant, en attendant de disposer d'un financement, la politique du Programme est de continuer à appuyer les travaux de recherche stratégique susceptibles d'avoir un impact sur la découverte de vaccins, tels que l'étude d'autres marqueurs de protection et certains projets visant la caractérisation et la validation d'antigènes utilisables

dans des vaccins candidats. Certains projets de développement ayant bénéficié d'un soutien du TDR au début de l'exercice biennal sont maintenant gérés par l'IVR (Initiative intergroupes OMS de recherche sur les vaccins). Le plus avancé de ces projets concerne le candidat vaccin PfCP-2, une protéine hybride associant des parties de deux antigènes de *P. falciparum* au stade sanguin, qui a subi avec succès un essai de phase I à Shanghai.<sup>60</sup> Ce projet bénéficie maintenant d'un financement suffisant de la part de l'Initiative pour un vaccin contre le paludisme. D'autres projets repris par l'OMS et l'IVR portent sur les antigènes de *P. falciparum* au stade sanguin, MSP1.42, EBA-175 et MSP-1-19, qui sont en phase de développement préclinique. Le candidat vaccin RTS,S/SBAS2, dont le développement a récemment bénéficié de l'appui du TDR, est aujourd'hui étudié dans le cadre d'essais cliniques de phase II au Mozambique.

## Nouveaux savoirs

Si des enzymes DHFR (dihydrofolate réductase) ont servi de cibles intéressantes pour les antipaludiques, le développement souvent ra-

pide d'une résistance aux inhibiteurs de ces enzymes réduit la nécessité d'une meilleure compréhension de leurs caractéristiques et de leurs rôles. Le Comité d'orientation sur la pathogenèse et la génomique appliquée (PAG) a apporté un soutien à la recherche sur la dihydrofolate réductase de *P. falciparum* (pfDHFR), portant notamment sur le développement de gènes synthétiques, la génération de mutants résistants aux inhibiteurs et des approches de type structural de la compréhension de la liaison antifolate à cette enzyme. La cristallisation et la caractérisation de ce composé enzymatique obtenues dans le cadre de ces études ont permis de mettre au point un nouveau système de criblage pour l'identification de nouveaux inhibiteurs, ainsi qu'une meilleure compréhension de la résistance aux inhibiteurs.<sup>61</sup> Un autre projet explore d'autres régions comportant des sites inactifs de l'enzyme dihydrofolate réductase-thymidylate de *P. falciparum* à la recherche de cibles potentielles pour les inhibiteurs.<sup>62</sup>

On a fait appel à l'analyse protéomique pour étudier la résistance de *P. falciparum* aux médicaments de type aminoquinoline. Une autre analyse protéomique de *P. falciparum* a identifié des protéines exprimées par le parasite au cours de différents stades de son cycle de vie. Les résultats de cette étude ont permis l'identification de 714 protéines dans les schizontes ou les trophozoïtes, 931 dans les gamétocytes et 645 dans les gamètes.<sup>63</sup> Au total, 1300 protéines indépendantes ont été identifiées. Si 27 % de ces protéines étaient mises en évidence à tous les stades, 35 % des protéines trouvées dans les gamétocytes, 41 % de celles présentes dans les trophozoïtes ou les schizontes et 15 % de celles découvertes dans les gamètes étaient spécifiques des stades correspondants. Parmi les nouvelles protéines présentant des domaines transmembranaires, 200 constituent des vaccins candidats potentiels.

Un autre projet clinique très novateur étudie actuellement l'une des principales caractéristiques de la pathogenèse des infections à *P. vivax* : les paroxysmes. Les produits parasitaires présents dans le plasma du malade et actifs pendant les paroxysmes de *P. vivax* sont en cours de caractérisation chimique et d'étude sous l'angle de leur nature antigénique.<sup>64</sup> D'autres exemples de travaux sur la pathogenèse du paludisme figurent en pages 79 à 80.

L'interruption du développement du parasite paludéen chez le moustique et ainsi de la transmission du paludisme est du ressort du Comité d'orientation sur l'entomologie moléculaire. Les recherches entreprises exploitent les avancées en biologie moléculaire et en génétique. Un grand nombre des travaux réalisés sur les anophèles sont menés en parallèle sur les moustiques *Aedes* (qui transmettent la dengue) et sont exposés en pages 82 à 83.

Plusieurs gènes effecteurs (gènes de la réponse immunitaire) susceptibles d'être visés pour inhiber le développement des parasites paludéens chez le moustique ont maintenant été identifiés. Il s'agit notamment des gènes codant pour la sérine protéase (SP), la phospholipase A2, la lectine de type C, des immunogènes contenant une répétition riche en leucine, ainsi que des gènes codant pour la trypsine, la chymotrypsine, la lipophorine et la chitinase.<sup>65</sup> Certains de ces gènes effecteurs ont été utilisés avec succès pour mettre au point des constructions génétiques destinées à bloquer le développement des agents pathogènes avec un effet bloquant moyen de 85 %. Ce résultat doit cependant encore être amélioré pour atteindre un blocage à 100 % de la transmission et minimiser les risques d'apparition d'une résistance à un type donné de blocage.

Les systèmes sociaux et sanitaires en rapport avec le paludisme restent du domaine de compétence du Comité d'orientation sur la recherche sociale, économique et comportementale. En 2003, le TDR a publié une monographie et une bibliographie annotée sur les aspects du paludisme et de son endiguement<sup>66</sup> relevant des sciences sociales. Cette étude couvre une large gamme de questions relatives à la compréhension de la dynamique de transmission de cette maladie et à la conception d'interventions pour lutter contre elle, à partir de résultats obtenus dans ces disciplines scientifiques, dont la perception de la maladie, l'utilisation et l'acceptation des moustiquaires, la participation communautaire, l'impact des déplacements humains et les aspects liés aux disparités hommes/femmes et à l'équité.

Suite aux recommandations formulées lors de la réunion en 2000 d'un groupe de travail scientifique du TDR, les activités en sciences sociales de ce programme continuent de se focaliser sur les facteurs liés aux systèmes sanitaires et sociaux intervenant dans la lutte contre

61 Sirawaraporn et al. Mutational analysis of *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase: the role of aspartate-54 and Phenylalanine 223 on catalytic activity and antifolate binding. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 2002, 121:185-193.

62 Yuvaniyama J et al. Insights into antifolate resistance from malarial DHFR-TS structures. *Nature Structural Biology*, 2003, 10:357-365.

63 Lasonder E et al. Analysis of the *Plasmodium falciparum* proteome by high-accuracy mass spectrometry. *Nature*, 2002, 419:537-542.

64 Karunaweera ND et al. The paroxysm of *Plasmodium vivax* malaria. *Trends in Parasitology*, 2003, 19:188-193.

65 Fengwu Li et al. An anti-chitinase malaria transmission-blocking single chain antibody as an effector molecule for creating a *Plasmodium falciparum*-refractory mosquito. *Journal of Infectious Diseases*, 2005 (in press).

Jeune garçon démontant une moustiquaire dans l'enceinte entourant sa maison. Ces moustiquaires sont montées à l'extérieur de manière à ce que les personnes dormant dehors soient protégées de la piqûre des moustiques.

Source : OMS/TDR/Crump



- 66 Heggenhougen HK, Hackethal V, Vivek P. *The behavioural and social aspects of malaria and its control: An introduction and annotated bibliography*. Geneva, TDR, 2003 (TDR/STR/SEB/VOL/03.1)

- 67 *International Journal of Health Planning and Management*, 2004, 19:S1

- 68 Zeidan A et al. The impact of user fee exemption on service utilization and treatment seeking behaviour: the case of malaria in Sudan. *International Journal of Health Planning and Management*, 2004, 19:S95-S106.

- 69 Espino F, Beltran M, Carisma B. Malaria control through municipalities in the Philippines. *International Journal of Health Planning and Management*, 2004, 19:S155-S166.

- 70 Tana S. *Inequity of access to malaria treatment in times of economic crisis and health sector reform: A case study of Kulonprogo district, Yogyakarta Special Province of Indonesia*. Yogyakarta, 2003 (ISBN 979-97585-0-5).

- 71 Macer, D. Ethical, legal and social issues of genetically modified disease vectors in public health. *Special Topics in Social, Economic and Behavioural Research*. Geneva, TDR, 2003 (TDR/STR/SEB/ST/03.1).

le paludisme, dans la perspective d'influer sur les politiques, les stratégies et les actions de santé publique. Six études portant spécifiquement sur le paludisme, réalisées au Soudan, au Nigéria, en Ouganda, en Tanzanie et aux Philippines et traitant du financement de la santé et de la décentralisation, ont été publiées en 2004 dans le cadre d'un numéro spécial parrainé par le TDR et consacré à la réforme du secteur sanitaire et aux maladies tropicales.<sup>67</sup> Par exemple, une étude expérimentale menée au Soudan a fait ressortir l'impact considérable des exemptions de redevances couvrant l'utilisation des services, qui se traduit par une augmentation du recours à ces services et de la demande en soins de santé appropriés pour les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes<sup>68</sup>. Une étude de cas réalisée aux Philippines a mis en lumière les difficultés rencontrées par les municipalités pour remplir le mandat que leur affecte le programme de prise en charge<sup>69</sup> décentralisée du paludisme. Plusieurs études ont été lancées sur les performances et la dynamique des programmes de lutte contre le paludisme dans le contexte de systèmes sanitaires en évolution, d'une demande de soins liés à cette maladie s'inscrivant dans une situation de crise économique ou de conflits politiques, ou encore d'autres problèmes fondamentaux influant sur l'accès aux interventions contre le paludisme. Une monographie réalisée par un chercheur sur la base des recherches parrainées par le TDR et publiée en 2003 présente une étude de cas

étoffée, illustrant l'impact catastrophique de la crise économique de 1997 en Indonésie sur les efforts pour que la lutte contre le paludisme<sup>70</sup> bénéficie de manière équitable à l'ensemble de la population.

Les répercussions éthiques, légales et sociales (ELSI) des biotechnologies intéressant la santé, de leur développement et de leur transfert aux pays à faibles revenus constituent un nouveau domaine d'étude pour le programme de recherche en sciences sociales du TDR. Pour lancer ce portefeuille d'activités, le TDR a publié un bilan des répercussions éthiques, légales et sociales de la mise au point d'insectes vecteurs génétiquement modifiés.<sup>71</sup>

## Renforcement du potentiel de recherche

Les travaux de recherche présentés dans ce chapitre ont été réalisés pour une grande part dans des pays d'endémie palustre, par des équipes basées majoritairement dans ces pays, dont les activités ont contribué au renforcement des capacités de recherche, lequel renforcement fait partie intégrante du projet. Le TDR se concentre aussi particulièrement sur le renforcement du potentiel de recherche sur le paludisme par le biais de l'Initiative multilatérale sur le paludisme (MIM, voir également page 92).



L'objectif du groupe spécial TDR/MIM est de constituer des corps de chercheurs et de laboratoires en Afrique pour mener des recherches utiles (élaboration d'outils de lutte efficaces), assurer des formations et soulever des questions pertinentes devant être traitées par la recherche.

Au cours du dernier exercice biennal, le groupe spécial TDR/MIM a examiné des propositions et financé quatre centres africains délivrant une formation en biologie des vecteurs du paludisme et en détection de la résistance aux insecticides. Parmi les autres activités de ce groupe, on peut mentionner des ateliers consacrés au développement de protocoles, à la durabilité des capacités de recherche en Afrique centrale, ainsi qu'à la qualité et au contenu des propositions de recherche. Avec le soutien d'autres partenaires de la MIM [le Malaria Research Reference Reagent Resource Centre (MR4) et le MIM Communications Network (MIMCom)], des protocoles communs ont également été établis pour la collecte de données par l'intermédiaire du réseau sur la résistance aux antipaludiques.

Deux projets soutenus par la composante Renforcement du potentiel de recherche (RCS) du TDR visent à découvrir de nouveaux produits naturels dotés d'une activité antipaludique. En collaboration avec la composante Recherche de médicaments du TDR, des laboratoires nigériens et kenyans ont adopté des protocoles communs pour le ciblage in vitro de produits naturels, mesure nécessaire pour établir une liaison productive avec d'autres laboratoires financés par le TDR, qui travaillent actuellement sur le criblage et l'évaluation de composés. Des travaux de recherche supplémentaires sur des produits naturels présentant une activité insecticide, répulsive ou antipaludique ont été financés par le groupe spécial TDR/MIM au Kenya et au Nigeria. La composante RCS a aussi apporté son soutien à des chercheurs brésiliens et camerounais pour qu'ils entreprennent un criblage à haut débit contre des cibles moléculaires sélectionnées dérivées de *P. falciparum* dans le cadre d'une entreprise pharmaceutique.

Un partenariat impliquant le TDR, le département Faire reculer le paludisme de l'OMS et le Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique (MIM/TDR/RBM/AFRO) assure la promotion de la recherche et de la formation dans

des domaines présentant un intérêt immédiat pour la mise en œuvre des interventions, des stratégies et des politiques de lutte contre le paludisme. Un projet multipays financé par le groupe spécial TDR/MIM s'attache actuellement à développer les moyens pour obtenir des données de haute qualité sur la charge de paludisme et sur le risque de contamination palustre dans plusieurs pays d'Afrique. Ce projet prévoit la collecte sur une longue durée (4 ans) de données relatives aux tendances de la morbidité et de la mortalité dues au paludisme; il s'achèvera début 2006.

Outre le soutien apporté par la MIM et la composante RCS, les activités visant à renforcer le potentiel de recherche sur le paludisme sont appuyées par tous les secteurs fonctionnels du TDR. Par exemple, deux ateliers ont été organisés par l'activité Génomique des vecteurs et ses applications au Mali et en Thaïlande et des centres ont été mis en place dans ces pays pour dispenser une formation en génomique vectorielle.



Participants à un atelier sur les produits naturels.



# Maladies sexuellement transmissibles

D'après l'OMS, plus d'un million de nouveaux cas d'infections bactériennes sexuellement transmissibles et curables (IST) apparaissent chaque jour dans le monde. On estime que 80 à 90 % de la charge mondiale d'IST est supportée par des populations pauvres et marginalisées du monde en développement, n'ayant qu'un accès limité au diagnostic, voire aucun. Il est particulièrement urgent d'améliorer les moyens diagnostiques dans les zones d'endémie du VIH, car des études menées en Afrique subsaharienne ont montré que les IST étaient d'importants cofacteurs de la transmission de l'infection à VIH.

La plupart des IST ne provoquent pas de symptômes aigus ou ces symptômes ne se manifestent que faiblement, mais les infections non détectées peuvent avoir des conséquences graves, dont des cas d'infertilité, des inflammations pelviennes, des cancers du col et des issues défavorables de la grossesse. Chez les femmes enceintes, la syphilis en particulier provoque la naissance d'enfants mort-nés, des avortements spontanés, des retards de croissance intra-utérine ou des naissances avant terme dans plus de 50 % des cas. Il est possible de prévenir la syphilis congénitale en identifiant les mères atteintes et en les traitant convenablement jusqu'au milieu du deuxième trimestre de grossesse.

La Sexually Transmitted Diseases Diagnostics Initiative (SDI) a été fondée en 1990 pour répondre à la nécessité largement perçue d'améliorer les soins dispensés aux personnes atteintes d'IST dans les pays à revenu limité, à travers un perfectionnement des outils diagnostiques. Le Secrétariat de la SDI a été assuré par diverses organisations depuis sa création et a récemment été transféré à l'Organisation mondiale de la Santé, qui le gère à l'extérieur du TDR. Le fait que la SDI soit placée sous la responsabilité du TDR permet à cette initiative de bénéficier des compétences considérables acquises par ce Programme dans le développement et l'évaluation des produits et dans la mise au point d'outils diagnostiques pour d'autres maladies transmissibles.

Une réunion conjointe SDI/Wellcome Trust, tenue en 2001, a identifié l'évaluation des performances et l'utilité d'outils diagnostiques rapides, applicables au point de dispensation des soins, pour la syphilis (due à *Treponema pallidum*), la gonorrhée (provoquée par *Neisseria gonorrhoeae*) et des infections génitales à *Chlamydiae* (dus à *Chlamydia trachomatis*) comme des priorités importantes pour cette Initiative. Entre temps, la SDI a entrepris un exercice pour cartographier les besoins et les possibilités en matière de développement d'outils diagnostiques pour les IST, dont le financement a été assuré par la fondation Wellcome Trust, la Fondation Bill & Melinda Gates, l'United States Agency for International Development (USAID) et la fondation Rockefeller. Les résultats ont été publiés dans un rapport de 2004.<sup>72</sup>

## Diagnostic

Comme l'indiquait le précédent rapport biennal, six tests diagnostiques rapides pour la syphilis ont été évalués dans huit laboratoires à travers le monde sous l'angle de leurs possibilités d'utilisation dans les pays à faible revenu <sup>73</sup> (encadré 1). Ces tests ont maintenant été intégrés au système d'achat en gros de l'OMS, ce qui permet aux programmes de lutte contre les IST des Etats Membres des Nations Unies de réaliser d'importantes économies financières. Une deuxième campagne d'évaluations en laboratoire de trois autres tests diagnostiques rapides pour la syphilis a été lancée. Des essais sur le terrain visant à évaluer les performances et l'utilité de quatre tests de détection rapide de la syphilis les plus prometteurs viennent de s'achever sur des sites d'essai de la SDI en Tanzanie, en Haïti, en Chine et au Brésil (encadré 1). A partir des données fournies par les sites de terrain, des modèles mathématiques ont été mis au point pour estimer l'impact et le rapport coût/efficacité de différentes stratégies visant à introduire ces tests rapides dans des programmes de lutte contre les IST appliqués dans divers pays. Des directives à l'intention des utilisateurs sont en cours de développement

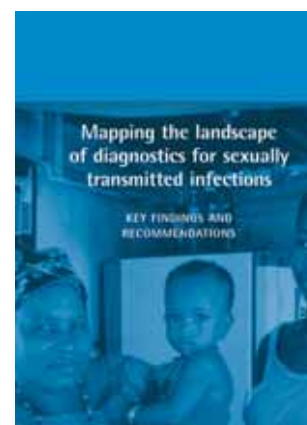


Figure 7.  
Charge mondiale de morbidité.



72 Kettler H, White K, Hawkes S. *Mapping the landscape for sexually transmitted infections: key findings and recommendations*. Geneva, TDR (TDR/STI/IDE/04.1).

73 Laboratory-based evaluation of rapid syphilis diagnostics: results from eight SDI sites. *Diagnostics Evaluation Series No.1*. Geneva, TDR (TDR/SDI/DE/03.1).



Mise en œuvre de tests rapides au Brésil.



Atelier en Tanzanie : un des sites où s'effectue l'évaluation des tests de détection de la syphilis.



sur la base des résultats de la modélisation, en consultation avec les partenaires et avec des experts.

Dans les pays présentant une forte prévalence du VIH et recevant des fonds de la part des programmes de prévention de la transmission de la mère à l'enfant (PMTCT), il est urgent d'intégrer le dépistage de la syphilis au programme de prévention du SIDA pour éviter que se renouvelle la tragédie dans laquelle des nourrissons tout juste sauvés de la contamination par le VIH mourraient de la syphilis.<sup>74</sup> Une réunion est prévue en 2005 en Tanzanie pour évaluer dans quelle mesure et selon quelles modalités l'utilisation de tests rapides pouvait être intégrée aux politiques de santé publique, par exemple en liant les programmes de dépistage du VIH et des IST visant les futures mères.

Trois tests rapides pour le diagnostic des infections génitales à *Chlamydiae* et deux tests rapides pour la détection des infections gonorrhéiques sont en cours d'évaluation sur des sites d'essai de la SDI, au Brésil, au Bénin, en Chine et à Madagascar (encadré 1). Les travaux actuellement menés par la SDI couvrent le développement d'un schéma de préqualification pour des outils diagnostiques proche de celui appliqué aux médicaments essentiels, l'élaboration de stratégies pour l'introduction et l'adoption durable des tests et la finalisation des directives relatives à la conception et à la réalisation des évaluations d'outils diagnostiques. La SDI dispose également d'un site Internet<sup>75</sup> fournissant des informations actualisées sur ses activités, ainsi que des résumés des dernières publications ayant fait l'objet d'un examen par des pairs et concernant des outils diagnostiques qu'elle préconise, accompagnés de commentaires d'experts sur l'application des résultats cités dans le monde en développement.



74 Peeling RW et al. Avoiding HIV and dying of syphilis. *The Lancet*, 2004, 364(9445):1561-1563.

75 [www.who.int/std\\_diagnostics/](http://www.who.int/std_diagnostics/)

[www.who.int/std\\_diagnostics/](http://www.who.int/std_diagnostics/)

## Partenaires industriels

## Tests

• Abbott Determine Syphilis (Etats-Unis d'Amérique)	Tests de dépistage de la syphilis
• Becton Dickenson (Etats-Unis d'Amérique)	Tests de dépistage de la syphilis
• CKY Biotech (Etats-Unis d'Amérique)	Tests de dépistage de la syphilis
• Dienes Diagnostica (Italie)	Tests de dépistage de la syphilis
• Fujirebio Inc. (Japon)	Tests de dépistage de la syphilis
• Omega Diagnostics (Royaume-Uni)	Tests de dépistage de la syphilis
• Pacific Biotech (Thaïlande)	Tests de dépistage de la syphilis
• Qualpro Syphichick (Inde)	Tests de dépistage de la syphilis
• Standard Diagnostics (Corée)	Tests de dépistage de la syphilis
• Thermoelectron (Etats-Unis d'Amérique)	Tests de dépistage des infections à <i>chlamydiae</i> et de la gonorrhée
• Unipath Inc (Royaume-Uni)	Tests de dépistage des infections à <i>chlamydiae</i>
• Zonda Inc (Etats-Unis d'Amérique)	Tests de dépistage des infections à <i>chlamydiae</i> et de la gonorrhée

## Sites d'évaluation (en laboratoire ou sur le terrain)

### Afrique

- Bénin : Université SIDA-Laval (Cotonou)
- Gambie : Medical Research Council (Banjul)
- Madagascar : Institut Pasteur (Tananarive)
- Afrique du Sud : University of Natal (Durban)
- République-Unie de Tanzanie : National Medical research Institute (Mwanza)

### Amériques

- Brésil : Alfredo di Matta Foundation (Manaus)
- Haïti : Groupe Haïtien d'études du Sarcome de Kaposi et des Infections Opportunistes (Port au Prince)
- Etats-Unis d'Amérique : University of Alabama (Tuscaloosa)

### Asie

- Chine : National STD Center (Nanjing); Peking Union Medical College
- Inde : All India Medical Research Institute (Delhi)
- Sri Lanka : Ministère de la santé (Colombo)

### Europe

- Fédération de Russie : Central Institute for Skin and Venereal Diseases (Moscou)

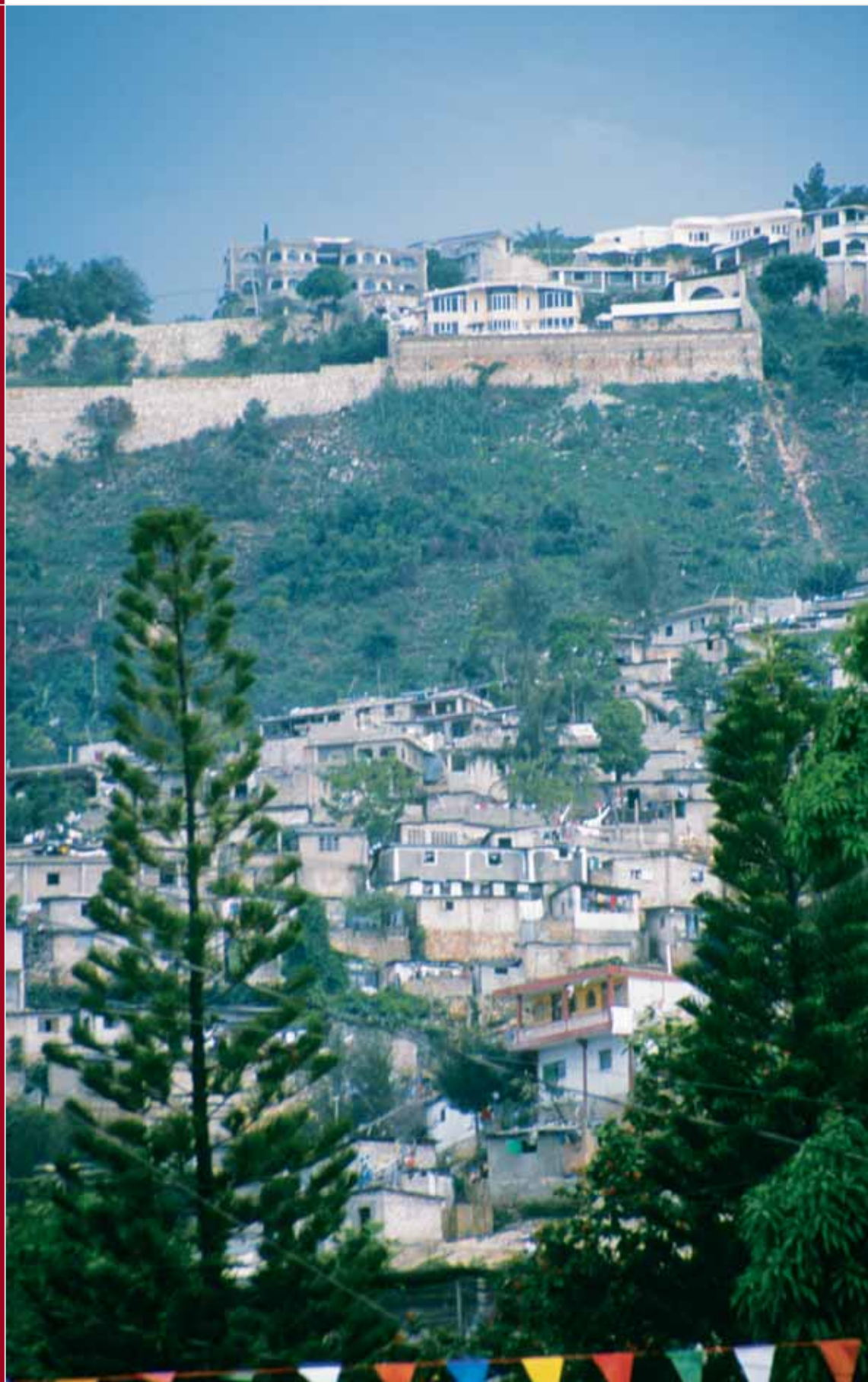
### Encadré 1.

Tests diagnostics et sites où l'évaluation de ces tests est en cours ou a été effectuée grâce à des fonds de la SDI.



Atelier organisé en Chine par la SDI et consacré aux bonnes pratiques de laboratoires et aux bonnes pratiques cliniques.

*... Pour éviter la situation tragique dans laquelle des nourrissons tout juste sauvés de la contamination par le VIH meurent de la syphilis.*



Des villas imposantes et coûteuses s'élèvent au-dessus des logements de basse qualité. Le fossé entre riches et pauvres est très visible.

Source : OMS/TDR/Crump



# Recherche stratégique

Les maladies tropicales continuent de poser une série de problèmes fondamentaux encore sans solution, qu'il faut traiter pour mieux organiser sur le plan stratégique et mettre en œuvre leur endiguement. Ces problèmes présentent plusieurs facettes, une grande diversité et concernent à la fois des réalités biologiques et sociales, qui favorisent l'émergence et la persistance de ces maladies. Comment peut-on tirer parti des connaissances sur le patrimoine génétique et la niche écologique du vecteur d'une maladie à transmission vectorielle pour interrompre le développement des agents pathogènes véhiculés par ce vecteur ? Quelles pourraient être les répercussions éthiques, légales et sociales d'un lâcher de vecteurs de la maladie génétiquement modifiés ? Comment pourrait-on tirer parti d'une compréhension plus approfondie des processus pathogènes, par exemple les processus de progression de la dengue hémorragique, pour mieux lutter contre la maladie et prendre en charge les malades ? Quelles substances chimiques ou quelles protéines pourraient se révéler prometteuses pour le développement de médicaments, de vaccins ou de produits diagnostiques potentiels ? Dans quelle mesure les efforts de lutte contre la maladie se heurtent-ils aux contraintes imposées par des facteurs sociaux, comportementaux, économiques et politiques et comment les connaissances relatives à ces facteurs pourraient-elles être exploitées pour améliorer à la fois ces efforts et la santé publique en général, notamment parmi les populations négligées ?

Ces questions donnent un aperçu du domaine d'activité de la composante Recherche stratégique du TDR. Les recherches menées par cette composante visent à générer de nouvelles connaissances sur les systèmes biologiques, sociaux, économiques et sanitaires et sur la dimension comportementale des maladies infectieuses. Ces connaissances peuvent d'une part conduire à l'identification, à la caractérisation et à la validation de nouvelles cibles pour les médicaments, les produits diagnostiques, les vaccins et les nouvelles stratégies de lutte antivectorielle. Elles peuvent d'autre part aussi contribuer à l'organisation stratégique de la lutte contre les maladies en l'étayant plus solidement par des informations et des données

relevant des sciences sociales. La recherche stratégique est également liée aux activités Recherche et développement de produits, Recherche sur la mise en œuvre et méthodes et Renforcement du potentiel de recherche du TDR, auxquelles elle participe.

La recherche stratégique atteint ses objectifs à travers des projets de recherche lancés par des chercheurs et à travers la mise en place de réseaux affectés à des projets qui relient des chercheurs et des organismes s'efforçant de satisfaire les besoins de la recherche et de la santé publique. Comme dans d'autres domaines où le TDR intervient, ces activités sont gérées avec l'assistance de comités d'orientation composés d'experts internationaux. La composante Recherche stratégique couvre les activités : pathogenèse et génomique appliquée, génomique et recherche, entomologie moléculaire et recherche sociale, économique et comportementale. Les travaux suivis par ces comités sont pour la plupart mentionnés dans les parties consacrées aux différentes maladies de ce rapport. Cette partie présente certaines des activités et des réalisations transversales.

## Pathogenèse et génomique appliquée

Les études dans ce domaine sont axées sur la compréhension de la pathogenèse des maladies tropicales au moyen d'outils qui utilisent des données et des techniques relevant de la génomique. Parmi les thèmes de recherche, figurent des approches innovantes pour l'étude des voies de signalisation cellulaire et des marqueurs immunopathologiques de l'infection. En outre, le TDR appuie des études visant à identifier de nouvelles cibles pour des médicaments contre le paludisme, la tuberculose et la maladie du sommeil africaine et à mettre au point un test de dépistage de la lèpre dans la mesure où ces études exploitent les données génomiques disponibles pour répondre aux besoins des programmes de lutte contre les maladies.

Pour faciliter la découverte de nouveaux outils, l'accent a été mis sur l'élaboration de

modèles de test reposant sur des techniques utilisant l'ADN de type classique ou nouveau (modèles *in vitro* et *in vivo*, chromosomes artificiellement et génétiquement modifiés, agents pathogènes comportant des marqueurs susceptibles de faire l'objet d'une analyse quantitative et qualitative en cas d'infection) et sur l'utilisation de ces modèles pour identifier de nouvelles cibles pour les médicaments, les produits diagnostiques et les réactifs immunologiques. On a mis au point par exemple un modèle de souris immunodéficiente (SCID) en vue des études sur le paludisme, ainsi que des chromosomes artificiels destinés aux études sur la maladie de Chagas. Un réseau consacré à la transfection et à l'utilisation de gènes d'expression pour le criblage des médicaments contre le paludisme et la leishmaniose a été mis en place.<sup>76</sup>

Des travaux visant à établir, acquérir et évaluer des normes, des techniques utilisant l'ADN, des systèmes de test sur modèle et des réactifs renouvelables nouveaux pour l'évaluation de médicaments, de vaccins, de cibles et de produits diagnostiques potentiels ont été lancés en 2004. Leur objectif est de développer et d'améliorer les possibilités d'accès des chercheurs des pays d'endémie aux réactifs facilitant les recherches sur les maladies tropicales. La mise en place de sources satellites de réactifs et la validation de ces techniques dans trois laboratoires d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine sont en cours et un soutien est apporté à la production de parasites dotés de gènes d'expression en vue d'études de médicaments faisant appel à la transfection.

Grâce à son initiative bioinformatique du Renforcement du potentiel de recherche (RCS)-Plus, le TDR contribue à développer les compétences en bioinformatique, en génomique appliquée et en biologie moléculaire associée dans les pays d'endémie. On assiste à une implication accrue de scientifiques et d'organismes des pays d'endémie dans la recherche et le développement postgénomique et le TDR met en place des centres de formation à la bioinformatique et des programmes de développement de carrière en Afrique, en Asie et en Amérique latine. Un appel à candidats pour trois bourses de développement de carrière en génomique fonctionnelle relative aux maladies tropicales a été diffusé en 2003 et l'une de ces bourses a été accordée en Amérique latine. Jusqu'à présent, le TDR a formé en bioinformatique plus de 100 scienti-

fiques des pays d'endémie et continue d'apporter son soutien à des cours régionaux de formation dans ce domaine à Sao Paulo au Brésil, Cape Town en Afrique du Sud, Bangkok en Thaïlande et New Delhi en Inde.

Deux centres spécialisés dans la génomique fonctionnelle appliquée aux insectes vecteurs de maladies humaines ont été mis en place en 2004, l'un en Thaïlande et l'autre au Mali et le renforcement des capacités est en cours par le biais du cours sur la biologie des insectes vecteurs et du cours de génomique fonctionnelle appliquée à ces insectes. L'objectif est de former de jeunes scientifiques à l'utilisation des données relatives à des séquences génomiques d'insectes vecteurs. Des réseaux de recherche sont en cours de mise en place au niveau régional. Ils sont axés sur les applications de la bioinformatique et sur des approches de génomique fonctionnelle servant à l'étude des vecteurs et des agents pathogènes, et on s'attend à ce qu'ils se maintiennent durablement.

## Découverte de médicaments

Fin 2004, la composante Recherche de médicaments du TDR a été intégrée à la composante Recherche stratégique. Ce transfert devrait permettre aux résultats des travaux récents sur les séquences génomiques parasitaires, notamment la description de nouvelles cibles potentielles pour les médicaments et de voies biochimiques, de parvenir plus facilement aux programmes axés sur la découverte de médicaments.

Ces programmes s'appuient sur un réseau de laboratoires qui évaluent l'activité de composés contre les parasites sur différents modèles de laboratoire. Ces composés sont fournis par des chercheurs travaillant pour l'enseignement supérieur ou par des entreprises industrielles. Les essais sont normalement effectués dans le cadre d'un accord de confidentialité et ne sont pas facturés au fournisseur, qui reste propriétaire du composé testé et conserve tout droit de propriété associé, sous réserve que les droits d'utilisation et de développement du composé pour lutter contre des maladies tropicales désignées soient céderables dans des conditions raisonnables. Ils sont destinés à mettre en évidence une activité contre les parasites responsables du paludisme, de la leishmaniose, de la trypanosomiase afri-



Parasites du genre *Plasmodium falciparum* exprimant la protéine fluorescente verte. La possibilité de dériver des parasites transgéniques exprimant des protéines telles que la protéine fluorescente verte (GFP) et la luciférase a ouvert de nouvelles voies pour le criblage à haut débit des médicaments.

Source: BIOTEC/Chairat Uthairatibull

76 <http://www.who.int/tdr/grants/workplans/transfection.htm>

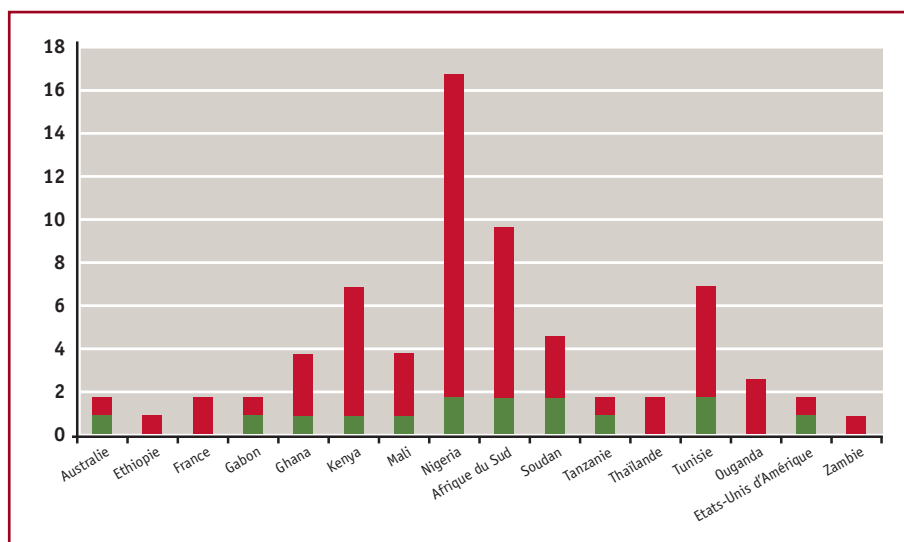


Figure 8.  
Cours régional de formation  
en bioinformatique organisé en  
Afrique : nombre de demande  
d'inscription reçues et acceptées  
en 2003.

caïne, de la maladie de Chagas, de l'onchocercose, de la filariose lymphatique et de la schistosomiase. Les capacités permettant de tester des composés contre la schistosomiase ont été apportées aux laboratoires du Caire et de Londres en 2003. En outre, le programme d'étude systématique du potentiel antiparasitaire des produits naturels appuyé par la composante RCS a organisé en 2003 un atelier de planification des travaux dans ce domaine et deux centres d'essais pour les antipaludiques sont actuellement financés au Kenya et au Nigeria en vue d'évaluer l'activité de nouveaux produits naturels en 2005.

Au cours du dernier exercice biennal, le TDR a intensifié ses efforts pour rechercher et tester de manière proactive des composés potentiellement intéressants : près de 20 000 composés provenant de plus de 120 fournisseurs ont été testés contre un ou plusieurs parasites sur cette période. La collaboration avec l'industrie a permis d'accéder à des composés présélectionnés en fonction de leur activité antiparasitaire et à de vastes gammes de substances, pouvant être diverses sur le plan chimique ou être sélectionnées pour leur activité (kinase ou protéase par exemple). Parmi les nouveaux composés manifestant une activité antiparasitaire dans des modèles animaux, figurent certains produits actifs contre le paludisme ou contre *Onchocerca*.

Au cours de l'exercice écoulé, le TDR a également renforcé son appui au criblage à haut débit sur des molécules cibles. Des campagnes

de criblage à haut débit sont actuellement financées dans deux centres, celui du Walter & Eliza Hall Institute (WEHI) à Melbourne et celui de la société pharmaceutique Ares Seroxo à Genève. Le WEHI a signalé d'importants progrès pour plusieurs criblages. La collaboration avec Ares Seroxo est un bon exemple de contribution en nature de l'industrie à la découverte de médicaments et au renforcement du potentiel de recherche. Des campagnes de criblage à haut débit sur deux cibles, une protéase et une kinase provenant de *P. falciparum*, sont en cours dans le cadre d'un projet financé par la composante RCS, qui permet à deux chercheurs issus d'un pays d'endémie (le Brésil et le Cameroun) d'utiliser les compétences et les installations d'une grande entreprise pharmaceutique.

Cours régional de formation  
en bioinformatique





Milieu confiné utilisé pour l'étude de l'introgession de gènes et de la dynamique de fréquences alléliques chez *Anopheles gambiae*.

Source : G. Yan, projet du TDR N° A10429



## Entomologie moléculaire

La recherche dans ce domaine vise à interrompre la transmission des agents pathogènes responsables du paludisme et de la dengue en exploitant les progrès réalisés en biologie moléculaire et en génomique. Les activités de recherche et de renforcement des capacités sont axées principalement sur :

- l'identification des gènes intervenant dans l'interruption du développement du parasite ou du virus
- la mise au point de méthodes pour répandre des gènes sélectionnés parmi des populations sauvages de moustiques vecteurs
- le développement d'outils moléculaires pour transformer génétiquement les moustiques vecteurs
- les exigences à prendre en compte avant le lâcher d'insectes vecteurs transgéniques réfractaires
- l'appui et la coordination des activités internationales sur le séquençage et la cartographie du génome des insectes, ainsi que des recherches postgénomiques
- le renforcement des capacités en matière d'exploitation des données génomiques relatives aux insectes vecteurs.

L'identification des gènes responsables de l'interruption du développement du parasite ou du virus débouchera sur une meilleure compréhension des bases moléculaires de la résistance vectorielle. Les activités dans ce domaine comprennent des études sur les interactions vecteur/parasite ou vecteur/virus et sur les cibles susceptibles d'être inhibées dans l'intestin moyen, l'hémolymph et les glandes salivaires dans le but de prévenir la maladie. Parmi les avancées dans cette voie figurent l'identification de plusieurs gènes effecteurs pouvant être ciblés dans l'objectif d'inhiber le développement chez le moustique des parasites responsables du paludisme. Les chercheurs ont également réussi à obtenir une inhibition induite par ARNi du développement<sup>77</sup> du parasite responsable du paludisme et de la réplication du virus de la dengue.

Afin de mettre au point des méthodes pour répandre des gènes sélectionnés parmi des populations sauvages de moustiques vecteurs et de les appliquer efficacement sur le terrain, il est nécessaire de comprendre la biologie, la génétique et la dynamique des populations de moustiques. Des recherches sont en cours sur le flux génique, les barrières à l'accouplement entre les populations de moustiques sauvages, les mécanismes d'adaptation aux conditions environnementales et l'évaluation (sur le terrain, en laboratoire et par modélisation informatique) des facteurs (accouplement, comportement de recherche de l'hôte vertébré, ponte,



Mise en évidence par examen microscopique par immuno-fluorescence indirecte de la neutralisation de la chitinase de *P. gallinaceum* (PgCHT2) par fixation de l'anticorps produit par le gène 1C3 ScFv sur la surface de l'ookinète.

Source : J.M. Vinetz, projet TDR N° A00407

77 Nirmala X, Marinotti O, James AA. The accumulation of specific mRNAs following multiple blood meals in *Anopheles gambiae*. *Insect Molecular Biology*, 2005, 14(1):95-103.

systèmes de propagation de gènes et stabilité génomique) influant sur l'adaptation compétitive et sur la capacité vectorielle des espèces *Anopheles* et *Aedes*.

La génétique et la résistance aux insecticides des espèces *Anopheles* et *Aedes* ont été caractérisées chez certaines populations de vecteurs d'Afrique, d'Amérique du Sud et d'Asie du Sud-est. Les résultats de ces études permettent notamment d'établir la distribution des formes moléculaires M et S d'*Anopheles gambiae* en Afrique<sup>78</sup> et la distribution de fréquence des gènes de résistance aux insecticides (Kdr, Acel, Cyt P450) parmi les populations de vecteurs. La structure des populations de *Ae. Aegypti*, *An. funestus* et *An. culicifacies*<sup>79</sup> a été étudiée au moyen de marqueurs moléculaires. Les chercheurs sont également parvenus à cloner et à caractériser des protéines de récepteurs de l'odorat chez *An. gambiae* et *Ae. Aegypti*<sup>80</sup> et à identifier chez *An. gambiae* les gènes codant pour des récepteurs olfactifs candidats, qui s'expriment sélectivement dans les organes de l'odorat.

Des outils moléculaires permettant la transformation génétique des moustiques vecteurs sont en cours de développement en vue de générer des insectes réfractaires à la transmission des agents pathogènes et d'améliorer les méthodes de transformation des cellules germinales. Des constructions d'éléments transposables plus performantes ont été mises au point et utilisées pour transformer des moustiques, ce qui a permis d'obtenir la transformation stable et reproductible de cellules germinales de *Ae. Aegypti*, *An. stephensi* et *An. gambiae* en laboratoire. Les chercheurs examinent également les possibilités d'utiliser des éléments transposables ou la bactérie endosymbiotique *Wolbachia* pour accroître les fréquences des gènes (mécanisme de propagation de gènes) introduits dans les populations de moustiques. Les chercheurs ont prouvé le fonctionnement de promoteurs spécifiques de certains tissus (intestin moyen, glandes salivaires, hémocytes et corps gras) et de marqueurs protéiques dominants et fluorescents chez les moustiques transgéniques.

Avant de lâcher des insectes vecteurs transgéniques réfractaires, il convient d'examiner un certain nombre de questions afin de mettre au point une base factuelle pour les décisions politiques et de minimiser les risques pour les êtres humains et l'environnement associés à ce

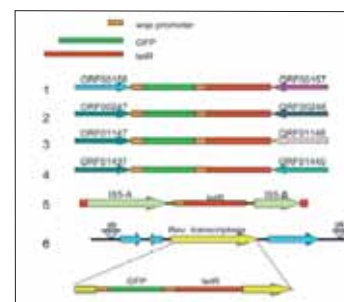
type de biotechnologie. Cette étape supposera des travaux de recherche dans les domaines suivants : sécurité biologique, évaluation du rapport risque/bénéfice, mise au point de directives et de principes, préparation des sites, collecte de données de référence sur la biologie, l'écologie et la génétique des vecteurs; ainsi que des études sur les répercussions éthiques, légales et sociales (ELSI) de l'utilisation d'insectes transgéniques. Les réalisations à l'actif du TDR comprennent la mise en place d'un forum pour établir un lien entre la recherche en laboratoire et sur le terrain, la définition d'un programme de recherche sur la lutte antivectorielle par des techniques génétiques et la fixation de critères pour le choix et la préparation des sites potentiels. Ces derniers ont été définis lors d'une réunion tenue à Nairobi en juillet 2004 et co-organisée par le TDR, l'US National Institute of Health (NIH), l'Agence Internationale pour l'Energie Atomique (AIEA) et l'Université de Wageningen.<sup>81</sup>

Le séquençage et la cartographie du génome des insectes et des travaux d'analyse postgénomique sont en cours au niveau international. L'un des objectifs de ces études est d'identifier les nouveaux mécanismes de résistance aux insecticides et de trouver des outils permettant de suivre ces mécanismes chez les populations rencontrées sur le terrain. Les principales réalisations de l'exercice biennal écoulé sont l'application de la technique ARNi pour analyser la fonction des gènes et la convocation en janvier 2004 par le TDR d'un consortium à l'origine de l'Initiative Internationale sur la Génomique des Glossines (IGGI), destinée à appuyer et à coordonner les activités de séquençage du génome de la mouche tsé-tsé (voir pages 27 - 28).

La capacité à utiliser les données génomiques relatives aux insectes vecteurs est en train d'être mise en place dans les pays d'endémie par le biais de formations, de participations à des activités dans les domaines de la biologie moléculaire, de la génomique et de la postgénomique (bioinformatique, découverte de gènes, analyse fonctionnelle, par exemple) et d'un soutien fourni aux chercheurs des pays d'endémie dans l'exploitation des données génomiques relatives aux insectes vecteurs. Deux centres de formation en génomique fonctionnelle et en bioinformatique concernant ces insectes ont été mis en place en 2004 (en Thaïlande et au Mali) et ont déjà dispensé leurs premiers cours.

Figure 9.  
Représentation schématique de différentes constructions créées par transformation génétique de *Wolbachia*.

Source : O'Neill, projet du TDR N° A10708



78 Della Torre A., Tu Z, Petrarca V. On the distribution and genetic differentiation of *Anopheles gambiae* s.s. molecular forms. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2005 (in press).

79 Sujatha Sunil et al. Isolation and characterization of microsatellite markers from malaria vector, *Anopheles culicifacies*. *Molecular Ecology Notes*, 2004, 4:440-442.

80 Ana Claudia et al. Identification of a chemosensory receptor from the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti*, that is highly conserved and expressed in olfactory and gustatory organs. *Chemical Senses*, 2004, 101:5058-5063.

81 Un rapport de cette réunion doit être publié par l'Université de Wageningen (Frontis) en 2005.

## Recherche sociale, économique et comportementale (SEB)

Sur les 25 dernières années, le TDR a parrainé des travaux de recherche en rapport avec des questions sociales, économiques, comportementales et politiques soulevées par les maladies tropicales.<sup>82</sup> Conformément à sa stratégie pour la période 2000-2005, le TDR a traité ces questions par le biais d'études encadrées par les composantes Recherche stratégique et Recherche sur la mise en œuvre.

La recherche dans le domaine social joue un rôle important dans la mesure où les outils destinés à combattre les maladies n'atteignent souvent pas les populations touchées, généralement les personnes pauvres et marginalisées, car les capacités de délivrance des traitements des systèmes de santé restent en deçà des besoins. Les facteurs sociaux conditionnent dans une large mesure l'épidémiologie des maladies infectieuses et les difficultés rencontrées pour les endiguer. La recherche sociale peut identifier les blocages dans les systèmes de délivrance et proposer des solutions pour améliorer et rendre plus efficace la diffusion des techniques de lutte. Elle peut déboucher par exemple sur des politiques pour réduire les obstacles à l'accès au traitement, notamment le coût de celui-ci pour les groupes les plus vulnérables (femmes, nourrissons, enfants, personnes les plus démunies). Ce type de recherche peut mettre en évidence les forces sociales et économiques influant sur des événements de type biologique : des services de santé inadaptés et un fonctionnement sous-optimal des mécanismes d'approvisionnement en médicaments, associés à une mauvaise observance de la posologie et à la falsification des produits pharmaceutiques, peuvent par exemple conduire au développement d'une pharmacorésistance. La recherche sociale peut faire ressortir les inégalités entre hommes et femmes, qui entraînent une plus grande vulnérabilité des femmes face à la pauvreté et aux maladies infectieuses telles que le SIDA et la tuberculose et peuvent inciter à l'adoption d'approches intéressantes spécifiquement les femmes dans la lutte contre ces maladies.

La recherche sociale couvre notamment des recherches sur les politiques et les systèmes sanitaires, les aspects liés à l'accès au traitement, les processus politiques, les interventions en faveur des femmes ou prenant en compte les spécificités hommes/femmes, les

liens entre conflits et maladies tropicales, l'économie de la santé, les répercussions éthiques, légales et sociales des avancées des biotechnologies et le transfert des ces progrès technologiques aux pays à faible revenu.

Sur les huit dernières années, le TDR a appuyé plus de 70 études sur les systèmes de santé et un certain nombre de ces études ont été publiées en 2004 sous forme de numéro spécial,<sup>83</sup> à l'issue de l'analyse des données et de l'organisation d'ateliers de rédaction scientifique. Cette publication s'ajoute aux deux numéros spéciaux déjà publiés.<sup>84</sup> Le numéro spécial de 2004 présente les travaux de recherche parrainés par le TDR réalisés dans dix pays (Colombie, Chine, Ghana, République démocratique populaire lao, Mexique, Nigeria, Philippines, Soudan, Tanzanie, Ouganda) sur l'impact des réformes du secteur de la santé sur les programmes de lutte contre les maladies tropicales. Les études de cas exposées montrent que les réformes introduites dans ce secteur se sont arrêtées en deçà de l'optimum. Malgré des contextes épidémiologiques et socioéconomiques très différents, les approches adoptées présentaient de fortes similitudes et, dans plusieurs cas, se sont révélées inappropriées. Ces résultats indiquent que la conception de structures d'information et de surveillance adaptées et l'amélioration de la gestion des systèmes de santé sont des éléments déterminants pour que la mise en œuvre des réformes de ces systèmes soit un succès.

Les efforts du TDR visent à garantir la pertinence des projets de recherche sur les systèmes de santé et sur les politiques sanitaires que ce programme parraine et à s'assurer que ces projets débouchent sur une amélioration de la prise de décisions politiques. C'est dans cette perspective que le TDR a convoqué en mai 2004 en Chine un séminaire de diffusion des résultats de la recherche à l'intention des décideurs politiques de haut niveau et qu'une publication intitulée *Health policy and systems research in China*<sup>85</sup> a été lancée lors du Sommet ministériel sur la recherche en santé, qui s'est tenu à Mexico en novembre 2004.

La composante SEB du TDR appuie des recherches sur l'impact de l'évolution des systèmes de santé et de la globalisation sur les maladies infectieuses. Quelles sont les conséquences pour les systèmes de santé au service des populations vulnérables des changements affectant les structures sociales et politiques et



82 *Social science research on tropical diseases, 1979-2004: 25 years of TDR-sponsored research*. CD-ROM. Geneva, WHO/TDR, 2004.

83 Health sector reform and tropical diseases: opportunities and threats. *The International Journal of Health Planning and Management*, 2004, 19.

84 *Health Policy and Planning*, 2001, 16(suppl 2); 2002, 17(suppl).

85 Meng Q et al. *Health policy and systems research in China*. WHO/TDR, 2004 (TDR/GEN/SEB/04.1). Document publié collectivement par le TDR, le Ministère de la santé chinois, le Réseau chinois en faveur de la formation et de la recherche en économie et financement de la santé et l'Alliance for Health Systems and Policy Research.





Écoliers visitant des maisons de leur communauté pour discuter avec les habitants de la dengue. Leur école participe à un projet de sensibilisation aux questions sanitaires.

*Les facteurs sociaux conditionnent dans une large mesure l'épidémiologie des maladies infectieuses et les difficultés rencontrées pour les endiguer.*

l'organisation de la fonction publique ? Comment les liens entre les politiques aux niveaux mondial, national et local influent-ils sur la capacité de ces systèmes à répondre à des problèmes sanitaires clés ? Quel est exactement le rôle des données apportées par la recherche dans l'élaboration des politiques et peuvent-elles conduire à des approches innovantes pour identifier les problèmes émergents et y répondre ? Il reste beaucoup de points à éclaircir sur l'influence sur les maladies infectieuses des évolutions de grande ampleur qui touchent la planète. Un bilan des données recueillies sur les liens entre globalisation et maladies infectieuses en termes d'évolution de la distribution des maladies, des taux de transmission et, dans certains cas, de la prise en charge des maladies, a été publié<sup>86</sup> : plusieurs études ap-

puyées par le TDR, dont certaines sont encore en cours, mettent en lumière les effets de divers changements affectant les systèmes de santé sur la lutte contre les maladies infectieuses.

Le TDR a donné la priorité aux recherches apportant des outils utiles à la santé publique et à la lutte contre les maladies. Ayant le souci d'améliorer l'accès des populations pauvres au traitement et à la prévention, ces recherches visent à déterminer clairement l'impact sanitaire de diverses formes d'inégalité sociale, dont le statut socioéconomique, l'appartenance sexuelle, l'origine ethnique et des facteurs géographiques, qui influent sur la survenue des maladies infectieuses et leur endiguement. Un certain nombre d'études sont en cours dans ce domaine.

86 Saker L. et al. Globalization and infectious diseases: a review of the linkages. *Social, Economic and Behavioural Research, Special Topics No.3*, 2004 (TDR/STR/SEB/ST/04.2).



Poster portant sur l'éducation en santé (n° 6 d'une série de 13, en espagnol) et utilisé par les enseignants pour informer les écoliers à propos de la dengue.

L'appartenance sexuelle est un aspect à examiner tout particulièrement lorsqu'il s'agit de l'accès au traitement et à la prévention, dans la mesure où les différences entre hommes et femmes, qu'elles soient d'origine biologique ou socialement acquises, ont une influence sur l'exposition, les facteurs de risque et la vulnérabilité aux maladies tropicales. Cette appartenance joue aussi sur les effets de la maladie, sur le vécu et les comportements qui lui sont liés et sur l'issue du traitement. Les études en science sociale contribuent à répondre à des nécessités spécifiques d'amélioration de la lutte contre les maladies infectieuses afin que celle-ci bénéficie aux femmes comme aux hommes. Dans le cas de la tuberculose par exemple, une étude multisites financée par le TDR et réalisée au Bangladesh, en Inde, au Malawi et en Colombie entre 2000 et 2004<sup>87</sup> montre comment l'on peut résoudre les questions concernant les besoins spécifiquement féminins et réduire les obstacles liés au fait d'être une femme dans l'utilisation des services de santé, en vue d'une plus grande efficacité de la détection en temps utile des cas, du diagnostic, du traitement et de la prise en charge.

La conception des interventions intéressant spécifiquement les femmes est particulièrement déterminante et difficile dans le cas des maladies tropicales ayant une évolution chronique et des conséquences à long terme. La filariose lymphatique est un exemple de ce type de maladie et un rapport faisant valoir l'utilité de groupes de soutien pour les femmes souffrant de cette maladie a été publié (voir p. 43). L'implication des communautés constitue le thème de deux autres rapports, dont l'un dresse l'historique des idées relatives à cette implication et à sa mise en œuvre dans les pays à faible revenu<sup>88</sup> et l'autre porte sur la lutte contre la dengue.

Les conflits armés et autres situations d'urgence complexes désorganisent dans la plupart des cas les systèmes de santé et augmentent la charge de maladies infectieuses. L'interaction entre les maladies cibles du TDR et les conflits et autres crises survenant dans le monde incertain que nous vivons aujourd'hui est l'un des autres thèmes de recherche que le comité d'orientation SEB du TDR a pris en charge. Si une certaine attention est accordée aux aspects techniques des réponses humanitaires en cas de situation d'urgence complexe, on manque de connaissances sur les options possibles

pour la prestation de services de santé et pour la mise en œuvre des politiques sanitaires dans des sociétés en proie à des conflits armés de longue durée. En particulier, peu de travaux de recherche, tout au moins dans le secteur de la santé publique, ont été consacrés à la façon dont les individus, les communautés et les systèmes de santé pourraient faire face à l'adversité. En tant qu'étape initiale dans cette direction, le TDR a financé une étude multipays intitulée *Resilience of community and health systems under conflict for responding to infectious diseases* (Maintien de la capacité des communautés et des systèmes de santé à répondre aux maladies infectieuses en situation de conflit) et réalisée en République démocratique du Congo, au Sud-Soudan, en Ouganda, aux Philippines et au Sri Lanka. Un atelier/symposium international sur le thème Résilience et maladies infectieuses dans un contexte de guerre a été organisé en collaboration avec l'Université de Peradeniya et le Center for Intersectoral Community Health Studies de Kandy (Sri Lanka) en août 2004, en vue de compiler et d'examiner les résultats préliminaires de cette étude, puis de mettre au point des principes directeurs et des points d'action spécifiques destinés à faciliter l'adaptation et le maintien des capacités des populations vulnérables et des systèmes de santé à faire face au paludisme et à la tuberculose en situation de guerre. Les résultats de ces recherches devraient être publiés entre 2005 et 2006. On s'attend à ce que cette étude multipays génère des idées et des hypothèses utiles à la recherche concernant d'autres pays susceptibles de vivre des phénomènes similaires de violence collective. Des revues de la littérature sur les thèmes conflits et maladies infectieuses et recherche éthique sur les situations de conflit sont actuellement en cours.

Il est évident que les facteurs économiques, y compris les aspects liés aux ressources humaines et aux coûts qu'impliquent les interventions, influent sur les programmes de lutte contre les maladies infectieuses. Au cours de l'année 2004, le Comité d'orientation SEB a mis à nouveau l'accent sur la recherche en économie de la santé, axée initialement sur deux points : ressources humaines pour faire face aux maladies infectieuses et analyse des coûts de transaction.

L'indisponibilité de ressources humaines en périphérie des zones de desserte est l'une des raisons majeures de l'incapacité des systèmes

87 Weiss MG et al. *Gender and tuberculosis: cross-site analysis and implications of a multi-country study in Bangladesh, India, Malawi, and Colombia*. Unpublished report, September 2004 (in press).

88 Espino F, Koops V, Manderson L. Community participation and tropical disease control in resource-poor settings. *Special Topics in Social, Economic and Behavioural Research Series*, No 2, 2004 (TDR/STR/SEB/ST/04.1).



de santé à réaliser leur potentiel. Dans l'environnement des systèmes de santé ruraux, qui abrite des populations pauvres et marginalisées, les moyens humains font souvent défaut ou se sont déplacés vers des bassins d'emplois plus lucratifs. Une analyse des données internationales sur la migration de la main d'œuvre employée dans le secteur sanitaire et sur les niveaux de rémunération en termes relatifs et absolus des différents cadres de ce secteur est en cours; le financement de projets de recherche spécifiques devrait débuter en 2005. L'objectif est de déterminer l'impact du marché international du travail sur la disponibilité des ressources humaines pour les programmes de lutte contre les maladies infectieuses et de comparer l'efficacité des interventions (autorisations d'exercer en zone rurale, accords de non recrutement avec des pays du Nord, etc.) pour garantir la disponibilité de compétences en périphérie des zones de desserte des systèmes de santé.

L'analyse des coûts de transaction (ACT), destinée à évaluer les coûts des transactions commerciales (par exemple les coûts liés à la recherche d'informations sur le prix, la qualité et la disponibilité des biens et des services), pourrait aider les systèmes de santé à mieux cibler leurs activités en direction des plus pauvres. Un bilan de la question ACT est en préparation et des projets de recherche sur ce thème doivent débuter en 2005. L'objectif est d'évaluer l'utilité de l'analyse ACT dans la conception des programmes de lutte contre les maladies dans des pays particuliers et sa capacité à prévoir les performances de ces programmes en matière de ciblage des plus démunis.

Les biotechnologies utilisables dans le domaine sanitaire pour combattre les maladies infectieuses, telles que les produits diagnostiques moléculaires, les vaccins de nouvelle génération, les produits naturels et les insectes vecteurs génétiquement modifiés, offrent un vaste potentiel d'amélioration de la santé dans les pays en développement. Pour que ces biotechnologies soient mieux exploitées et d'une manière plus responsable, le Comité d'orientation SEB du TDR a mis sur pied un programme axé sur les répercussions éthiques, légales et sociales (ELSI) du développement des biotechnologies en rapport avec la santé et de leur transfert aux pays à faible revenu. Un bilan de grande ampleur des ELSI pouvant résulter des vecteurs de maladie génétique-



ment modifiés<sup>89</sup> a été publié en 2003 et un bilan des consentements dans les pays à faible revenu, incluant une étude de cas, est en cours d'examen par des pairs.

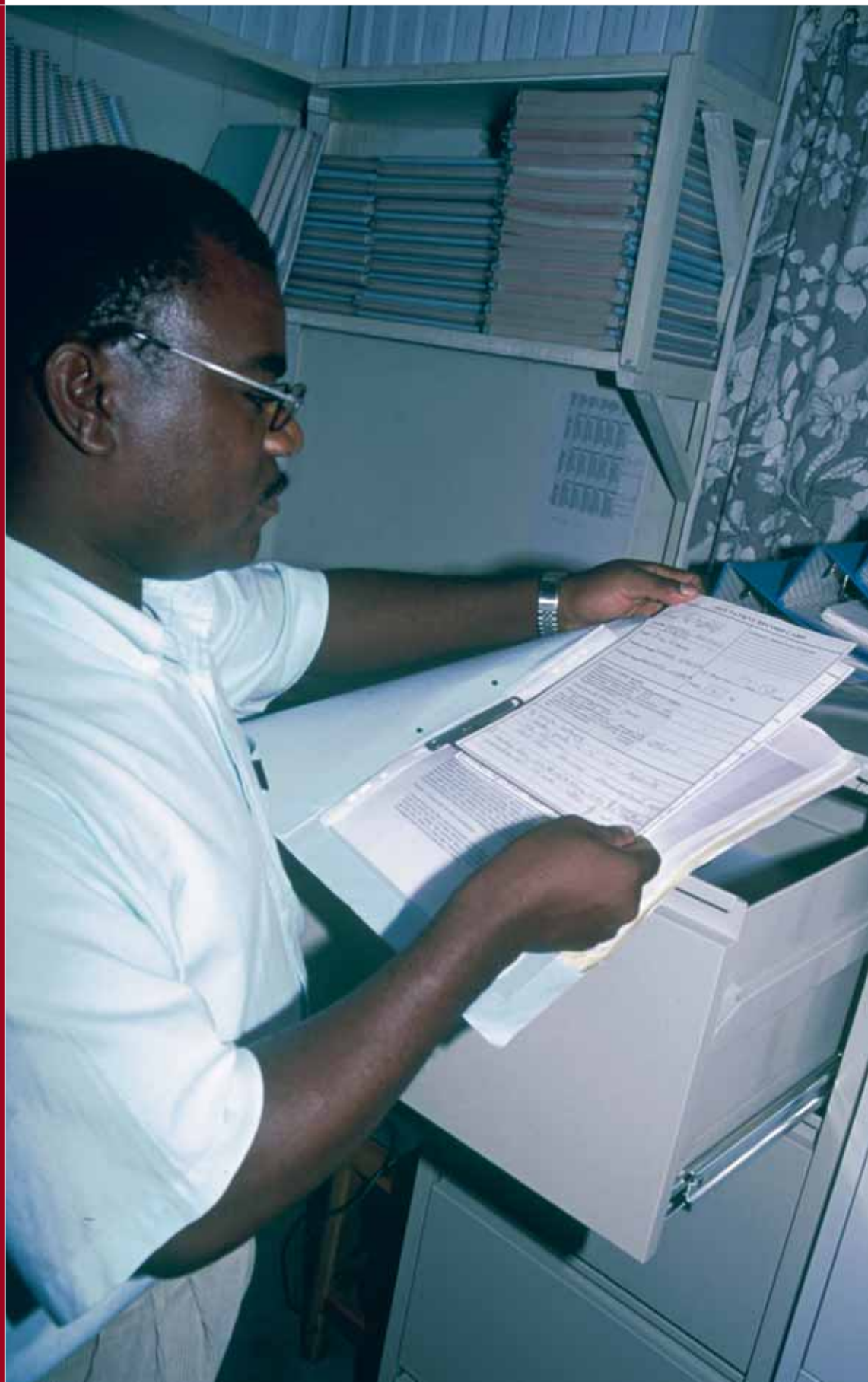
Parmi les efforts de renforcement du potentiel de recherche dans le domaine social, on peut mentionner le soutien technique apporté à des études individuelles et des ateliers consacrés à des méthodes, à l'analyse et à la rédaction scientifique. Le TDR entreprend également un renforcement ciblé des capacités de recherche : il projette par exemple de mener des recherches dans les domaines des sciences sociales en rapport avec l'élargissement du traitement DOTS (traitement de courte durée sous observation directe de la tuberculose) en vue d'appuyer les programmes nationaux de lutte antituberculeuse au Kazakhstan et en Haïti.

La recherche en sciences sociales joue un rôle important car il est fréquent que les outils de lutte contre les maladies n'atteignent pas les populations touchées, constituées le plus souvent de personnes pauvres et marginalisées.

Source : OMS/TDR

89 Macer D Ethical, legal and social issues of genetically modified disease vectors in public health. *Social, Economic and Behavioural Research Special Topics No.1*, 2003 (TDR/STR/SEB/ST/03.1).





Chercheur principal consultant le dossier d'un malade : toutes les informations consignées sont tenues sous clé conformément aux bonnes pratiques cliniques (BPC).

Source : OMS/TDR/Grump

# Renforcement du potentiel de recherche

Pour que la recherche puisse œuvrer en fonction des besoins sanitaires des populations les plus pauvres, il est essentiel de disposer de capacités de recherche locales. Bien qu'il ne soit pas indispensable que chaque pays développe des programmes innovants impliquant une recherche de pointe, il faut cependant qu'il dispose des moyens de recherche permettant de sélectionner, de renouveler et d'adapter des technologies en fonction de ses besoins et des contraintes qui lui sont propres, afin de mieux faire face à la charge de maladies tropicales négligées.

Le renforcement du potentiel de recherche (RCS) est une démarche qui part des personnes et de leurs besoins. Le TDR dispose d'une gamme d'activités RCS adaptée aux besoins de chaque pays. Pour les pays les moins avancés (PMA), l'accent est mis sur la formation des individus et sur le renforcement des institutions, ainsi que sur l'apport d'informations. Dans le cas des pays plus développés, les efforts se concentrent sur les partenariats. Enfin, pour les pays en développement avancés (PVDA), les interventions portent principalement sur l'utilisation des capacités déjà mises en place, notamment les bonnes pratiques. Dans l'exercice de ses activités, le TDR part du principe que, pour obtenir des résultats à long terme, il faut établir des programmes complets de renforcement des capacités, assurant en continu un développement des compétences professionnelles, un appui et un environnement favorable, plutôt que des formations scientifiques uniquement.

L'activité de renforcement du potentiel touche toutes les autres activités du TDR. Si les activités de renforcement du potentiel de recherche (RCS) intéressant spécifiquement des maladies cibles ont été mentionnées dans les parties correspondantes de ce document, celles dont la portée est plus globale sont exposées ci-après. Au cours de la période 2003-2004, la composante renforcement du potentiel de recherche (RCS) du TDR a été intégrée plus pleinement aux activités de R & D de ce programme par le biais de l'Initiative RCS-Plus.

Ainsi, les activités du programme sont de plus en plus conditionnées par le calendrier de R & D, d'où une meilleure adaptation aux besoins en matière de recherche des populations des différents pays. A ce jour, le TDR a apporté son soutien à plus de 1400 étudiants de l'enseignement supérieur et à 400 groupes et organismes de recherche de près de 80 pays d'endémie.

## Soutiens individuels

Dans le cas des pays les moins avancés (PMA), le TDR appuie un renforcement des capacités de recherche sur les maladies tropicales reposant sur des démarches individuelles. Ce soutien comprend notamment des investissements dans les infrastructures et l'environnement de recherche, s'accompagnant d'une amélioration de l'accès aux informations scientifiques et aux possibilités de formation pour les jeunes scientifiques. Le TDR encourage les travaux de recherche en collaboration avec des scientifiques et des organismes appartenant à des pays plus avancés et propose aux individus une gamme de possibilités pour le développement d'une carrière de chercheur. L'objectif est de constituer dans les pays d'endémie une masse critique de scientifiques formés, capables d'identifier les besoins et de mettre au point des solutions pour répondre aux problèmes de santé publique liés aux maladies infectieuses, et également d'obtenir une augmentation du nombre d'experts et de centres participant aux recherches, au développement de produits et au renforcement des capacités.

## Possibilités de formation

### ■ Bourses de formation à la recherche

Au cours de la période 2003-2004, 51 étudiants bénéficiant d'une bourse du TDR ont achevé leur formation universitaire supérieure, parmi lesquels 10 ont obtenu une maîtrise scientifique et 41 un doctorat. Vingt-huit nouvelles bourses de formation ont été accordées en 2004. Il convient cependant de noter qu'aucune bourse n'avait été accordée en 2003. Des partenariats avec des

*Il faut que chaque pays dispose de capacités de recherche permettant de sélectionner, de renouveler et d'adapter des technologies en fonction de ses besoins et des contraintes qui lui sont propres, en vue de mieux faire face à la charge de maladies tropicales négligées.*

Bureaux régionaux de l'OMS<sup>90</sup> ont appuyé des recherches et des formations intéressant la lutte contre les maladies et pertinentes et des partenariats avec des centres universitaires<sup>91</sup> et des initiatives mondiales<sup>92</sup> ont aidé à la constitution de capacités de formation destinées à combler les lacunes dans les domaines de la recherche et de la formation (se reporter à l'encadré 2 pour plus de détails sur le portefeuille d'activités actuel).

■ **Bourses destinées à l'obtention de diplômes de l'enseignement supérieur ou au suivi d'une formation spécialisée**

Ces bourses sont destinées à aider des scientifiques afin qu'ils étudient des disciplines et acquièrent des compétences qui correspondent aux besoins nationaux et aux priorités de l'activité de R & D du TDR.

■ **Bourses pour le développement de carrière**

La Bourse pour le développement de carrière a été lancée en 2000 dans l'objectif de mieux cibler l'affectation des fonds destinés à la formation vers les domaines priori-

taires et de développer des ressources locales auxquelles le TDR pourra recourir dans l'avenir. Cette initiative vise à former sur place des individus avec l'aide de partenaires appropriés en leur apportant des compétences spécialisées qui ne sont pas directement enseignées dans les établissements de formation. Sur la période 2003-2004, des bourses ont été mises en place en partenariat avec diverses organisations dans des domaines prioritaires.<sup>93</sup> À l'issue des études financées par ces bourses, les bénéficiaires sont retournés dans leur établissement d'origine pour compléter les capacités locales et devenir ainsi une ressource utile pour le TDR et leur région.

■ **Bourses de réintégration**

Ces bourses ont pour objectif de permettre aux jeunes scientifiques ayant obtenu un diplôme de l'enseignement supérieur ou achevé une formation postdoctorale de mettre en place des programmes de recherche indépendants dans leur établissement d'origine. Un appel à candidatures est diffusé une fois par an pour ces bourses.

90 Organisation panaméricaine de la Santé (OPS), Bureau régional de l'OMS pour la Méditerranée orientale (EMRO), Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est (SEARO), Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique (AFRO).

91 Par exemple, l'Université Makerere, l'Université de Witwatersrand, l'Université d'Abomey-Calavi et l'Institut tropical suisse.

92 Par exemple, le Réseau international de sites d'études chargés de l'évaluation démographique continue des populations et de leur santé dans les pays en développement (INDEPTH), le réseau INCLEN (International Clinical Epidemiology Network) et le partenariat ED-CTP (European and Developing Countries Clinical Trials Partnership).

93 GlaxoSmithKline; The Wellcome Trust; Serono; the Strategic Initiative for Developing Capacity in Ethical Review (SIDCER); the Infectious Diseases Research Institute (IDRI); les trois Bureaux régionaux de l'OMS : AFRO, EMRO, SEARO.

*Encadré 2*

**Portefeuille de bourses de formation à la recherche : ventilation actuelle**

- 20 étudiants en maîtrise scientifique, 72 étudiants en doctorat (33 dans des universités du Nord, 59 dans des universités régionale ou locales).
- 27 étudiantes et 65 étudiants.
- 58 étudiants provenant de la région Africaine de l'OMS (AFRO); 6 de la région OMS des Amériques (AMRO); 8 de la région OMS de la Méditerranée orientale (EMRO); 14 de la région OMS de l'Asie du Sud-est (SEAR) et 6 de la région OMS du Pacifique occidental (WPRO).
- 57 étudiants issus des pays d'endémie les moins avancés; 35 des pays d'endémie plus avancés.
- 5 étudiants en économie de la santé; 18 en entomologie; 49 en épidémiologie; 3 en immunologie; 9 en biologie moléculaire; 8 en sciences sociales.
- 1 étude portant sur la maladie de Chagas; 2 sur la dengue; 4 sur la filariose lymphatique; 6 sur la leishmaniose; 1 sur la lèpre; 58 sur le paludisme; 2 sur l'onchocercose; 3 sur la schistosomiase; 9 sur la tuberculose; 6 sur la trypanosomiase humaine africaine.



En 2003 et 2004, 42 nouvelles propositions ont été examinées et un financement a été recommandé pour 21 d'entre elles (voir encadré 3 pour une présentation plus détaillée du portefeuille actuel). Les bourses de réintégration constituent un pont entre la formation professionnelle et la mise en place d'une carrière de chercheur.

### Environnement de la recherche

Pour favoriser la mise en place d'un environnement de recherche dans les pays les moins avancés, la composante RCS du TDR favorise l'accès à l'information. Elle appuie par exemple l'InterRéseau-Santé-Initiative d'accès aux recherches (HINARI<sup>94</sup>) et a produit en 2004 un CD-ROM concernant cette initiative. Cette dernière<sup>95</sup> propose un accès en ligne gratuit ou peu onéreux aux principales revues du domaine biomédical et des sciences sociales en rapport avec la problématique étudiée à l'intention des établissements locaux sans but lucratif des pays en développement et s'avère une aide inestimable pour un grand nombre de ces établissements situés dans des pays qui n'ont pas les moyens de s'abonner aux revues essentielles. Le principe qui régit le fonctionnement de l'initiative HINARI est de garantir un accès équitable à l'information sanitaire.

### Soutien aux institutions

Un certain nombre d'établissements sélectionnés dans des PMA supportant une forte charge de morbidité bénéficient d'un soutien à long terme de la part du TDR, dans le but de renforcer les institutions. La stratégie du TDR est de constituer une masse critique d'établisse-

ments de recherche stables et actifs, disposant de ressources humaines appropriées et d'un environnement de recherche favorable pour réaliser un programme de recherche répondant aux besoins spécifiques du pays.

Des projets de soutien aux institutions ont été lancés en Afrique, en Asie, en Amérique latine et au Moyen Orient. En Afrique, deux projets de ce type portent sur des produits naturels antipaludiques (au Burkina Faso et en Tanzanie), un autre sur des produits naturels permettant de lutter contre la trypanosomiose humaine africaine (au Congo) et quatre autres encore sont en cours de développement en Afrique sur les thèmes suivants : trypanosomiose africaine (Angola), tuberculose (Burkina Faso), paludisme (Érythrée) et schistosomiose (République démocratique du Congo).

Le TDR assure le renforcement à long terme des institutions en aidant des établissements sélectionnés dans des pays disposant de capacités de recherche limitées. Dans cette perspective, sur la période 2003-2004, des fonds ont été affectés au soutien d'établissements afin de renforcer leurs capacités de recherche sur la trypanosomiose humaine africaine (THA). Cependant, comme aucune des propositions reçues n'avait pu faire l'objet d'une recommandation de financement, les partenaires ont constitué un consortium pour lutter contre la THA et le Trypanosomiasis Research Centre au Kenya a été choisi comme établissement tête de file dans le développement des propositions.

### Environnement de la recherche

En partenariat avec les bureaux régionaux de l'OMS, le TDR gère un petit système d'allocation



*Sur la même période 2003-2004, des fonds ont été affectés au soutien d'établissements dans l'objectif de renforcer les capacités de recherche sur la trypanosomiose humaine africaine (THA).*

#### Encadré 3

### Portefeuille de bourses de réintégration : ventilation actuelle

Les 45 projets figurant dans le portefeuille actuel comprennent :

- Une ou plusieurs études sur la maladie de Chagas, 2 sur la dengue, une sur la filariose lymphatique, 2 sur la leishmaniose, 25 sur le paludisme, 5 sur la schistosomiose, 6 sur la tuberculose, 3 sur la trypanosomiose humaine africaine.
- 9 études en épidémiologie, 22 en biologie moléculaire ou en immunologie, 11 en entomologie moléculaire, 2 sur les produits naturels et une en sciences sociales.

94 [www.healthinternetwork.org](http://www.healthinternetwork.org)

95 Menée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et lancée en septembre 2000 en tant qu'initiative en partenariat public/privé par le Secrétaire général des Nations Unies.

Réunion des chercheurs principaux de MIM en 2004 à Addis-Abeba.

Source : OMS/TDR/Ogundahunsi



tion de bourses, qui permet aux chercheurs employés par les programmes de recherche universitaire ou de lutte contre les maladies de développer conjointement des projets sur des thèmes de recherche locaux. Ce système obtient de très bons résultats. Son objectif est de renforcer la capacité des programmes de lutte contre les maladies à traiter des sujets de recherche locaux ayant un intérêt régional. Les partenariats avec EMRO, AMRO, SEARO et AFRO font l'objet d'un financement conjoint et d'un appel annuel à candidatures. Concernant la région EMRO, 38 des articles résultant de la recherche financée par des petites bourses ont été publiés dans la Revue de santé de la Méditerranée orientale<sup>96</sup> en 2003.

### Partenariats de recherche en collaboration

Dans le cas des pays plus avancés, le TDR a mis l'accent sur les partenariats. L'Initiative multilatérale sur le paludisme (MIM, voir page 73) par exemple est un partenariat international en faveur de la recherche scientifique sur le paludisme. Dans le cadre de cette initiative, le TDR a mis sur pied en 1997 le groupe spécial de renforcement du potentiel de recherche MIM/TDR, qui encourage le renforcement des capacités en Afrique par le biais de travaux de R & D concernant de nouveaux

outils de lutte contre le paludisme. Les partenariats et les collaborations mis en place pour soutenir ces travaux de R & D favorisent les transferts de technologie et fournissent des possibilités de formation. Actuellement, 21 projets bénéficient d'un financement et des pressions sont exercées pour obtenir des fonds supplémentaires. Depuis 1998, quarante-deux scientifiques africains ont reçu une formation (correspondant aux niveaux de la maîtrise et du doctorat) dans des domaines techniques spécialisés par le biais de ces bourses MIM.

Les réunions annuelles des chercheurs principaux utilisant des fonds MIM/TDR facilitent les contacts et la collaboration entre scientifiques. En outre, les activités d'apprentissage ciblé en groupe organisées par le TDR en collaboration avec ses partenaires de la MIM continuent de contribuer à l'amélioration des compétences permettant d'obtenir des bourses, de mettre au point et d'appliquer des procédures opératoires standards, de gérer les travaux de recherche et de collaborer à l'échelle régionale au traitement des sujets de recherche courants.

### Environnement de la recherche

Le TDR soutient des partenariats avec des centres universitaires et des initiatives mondiales pour développer des capacités de formation permettant de combler les lacunes en matière de recherche et de formation.

96 Vol. 9, no. 4, July 2003

Des programmes universitaires consacrés à l'épidémiologie clinique et développés avec le soutien du TDR sont en place en Ouganda, en Afrique du Sud et au Bénin et recrutent régulièrement des étudiants. Du matériel d'apprentissage provenant du programme HINARI sur la meilleure façon de se procurer, de gérer et d'utiliser la vaste quantité d'informations sous forme électronique existante a aussi été mis à la disposition du public sur CD et en ligne. Un kit de formation sur les méthodes de recherche qualitative est en cours de mise au point avec l'Institut tropical suisse, tandis qu'un autre kit concernant la planification des projets est en cours d'élaboration, avec en perspective le développement éventuel de programmes de préparation à distance de diplômes, au sujet desquels des discussions ont été entamées avec l'INCLEN, l'INDEPTH et le Partenariat en sciences sociales pour le contrôle du paludisme en Afrique (PSSMC).

La composante RCS du TDR appuie également le Forum des Rédacteurs en Chef Médicaux Africains (FAME), qui a pour objectif de renforcer la publication locale de travaux de recherche en santé menés en Afrique ou intéressant ce continent et d'obtenir une plus grande visibilité de la recherche médicale africaine. Le Forum FAME, lancé en 2002, a tenu sa première réunion générale en octobre 2003. En 2004, le FAME a publié sa constitution<sup>97</sup> et ses directives éditoriales<sup>98</sup> et cette association a été enregistrée au Kenya<sup>99</sup>.

Parmi les activités du FAME appuyées par le TDR au cours du dernier exercice biennal figurent notamment :

- un cours de formation à l'intention des rédacteurs, coparrainé par le *British Medical Journal*
- un cours de formation à la rédaction médicale à l'intention des formateurs des pays d'Afrique francophone (Mali, décembre 2004)
- un cours de formation à l'intention des formateurs des pays anglophones sur le thème «Obtenir le meilleur de la part des éditeurs» (Ouganda, mars 2005).

Le Forum FAME a déjà été à l'origine de nouvelles initiatives impliquant des donateurs et des partenaires nouveaux, telles que le jumelage de publications locales avec des revues bio-

médicales de premier plan (*British Medical Journal*, *Journal of the American Medical Association*, *Lancet*) sous les auspices des US National Institutes of Health/National Library of Medicine and Fogarty International Center, et la formation avec l'aide de l'International Network for the Availability of Scientific Publications (INASP).

## Utilisation des capacités

Pour les pays avancés, l'accent est mis sur l'utilisation des capacités scientifiques et institutionnelles déjà développées par le TDR ou par d'autres intervenants, qui ont maintenant atteint une masse critique leur conférant un avantage comparatif dans la réalisation de recherches de pointe sur les maladies tropicales.

### Initiatives

#### ■ RCS-plus

Les axes prioritaires de recherche pour les initiatives RCS-Plus sont fixés par les comités d'orientation du TDR, c'est-à-dire qu'ils sont régis par le calendrier dans le domaine R & D de ce programme. Ces initiatives tirent parti des points forts des établissements des pays d'endémie pour traiter les principaux domaines de recherche et les chercheurs de tous ces pays, y compris les PMA, sont admis à y participer. Actuellement, l'initiative RCS-Plus finance un portefeuille d'études faisant appel à des connaissances et des technologies nouvelles, dont la bioinformatique, la génomique appliquée et les sciences sociales en rapport avec la santé, pour faire face aux priorités en matière de R & D, qui sont aujourd'hui notamment :

- la découverte de médicaments provenant de produits naturels
- des essais cliniques destinés à évaluer l'efficacité de quatre associations en proportions fixes (4FDC) dans la lutte contre la tuberculose.
- des essais cliniques visant à optimiser l'utilisation du praziquantel dans la lutte contre la schistosomiase.
- l'étude des facteurs sociaux, économiques et comportementaux s'opposant à l'élargissement du traitement DOTS au Kazakhstan et en Haïti.



Atelier du FAME à Entebbe.

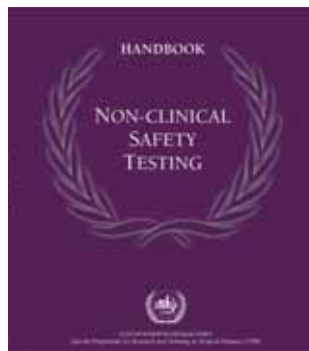
Source : OMS/TDR/Wager

97 TDR/RCS/FAME/04.1

98 TDR/RCS/FAME/04.2

99 Le secrétariat du FAME est hébergé par le Kenya Medical Research Institute (KEMRI), à Nairobi.





### ■ Transfert de technologie

Le Thailand Tropical (T2) technology transfer programme a été mis en place pour constituer en Thaïlande des capacités de développement de produits pharmaceutiques contre les maladies tropicales. C'est dans le cadre de ce programme que s'effectue actuellement le développement du premier produit pharmaceutique à être mis au point et fabriqué par un scientifique thaïlandais (la dihydroartémisinine pour traiter le paludisme) et à être homologué par l'autorité de réglementation thaïlandaise. Ce produit est destiné à être utilisé dans le programme antipaludique. Le transfert de technologie a permis : de réaliser des études débouchant sur la mise à la disposition des essais cliniques d'un produit répondant aux critères des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF); d'assurer la formation aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) en vue des études précliniques (ces études étant sur le point de débiter); d'élaborer un protocole de phase I approuvé par le Comité d'éthique; de former le personnel aux Bonnes Pratiques Cliniques (BPC); de mettre en place des centres de gestion des données; et de passer des accords pour la surveillance clinique.

### Environnement de la recherche

Dans les pays d'endémie avancés, les efforts portent principalement sur la formation aux Bonnes Pratiques et sur leur application dans le but de promouvoir une meilleure conduite des recherches et la production de données fiables, crédibles et internationalement acceptables, notamment dans les environnements où les ressources sont très limitées. Le potentiel scientifique est déjà en place dans ces pays, prêt à être utilisé après une courte formation à l'une ou plusieurs des bonnes pratiques suivantes :

### ■ Pratiques favorables à la qualité

Ayant pris conscience que de nombreux chercheurs dans le domaine biomédical avaient besoin de s'appuyer sur des directives générales concernant les pratiques favorables à la qualité, le TDR prépare actuellement un projet de document sur les pratiques favorables à la qualité en recherche biomédicale. Ce projet de document a fait l'objet d'une large diffusion sur la période 2002-2003 et la communauté scientifique a été invitée à formuler des observations à son sujet.

### ■ Pratiques de sécurité non clinique

Dans l'objectif de catalyser le développement de compétences et de renforcer les capacités de réalisation des essais de sécurité non clinique dans les pays d'endémie, le TDR a publié en 2004 un manuel consacré à ces essais.<sup>100</sup> Un programme organisant des ateliers de formation aux aspects généraux des essais de sécurité non clinique a été mis en place et un atelier relevant de ce programme s'est déjà tenu en Afrique. D'autres supports de formation sont en cours de développement, notamment pour une formation axée sur des essais spécifiques.

### ■ Pratiques de laboratoire

Le TDR a développé des ateliers pour initier des scientifiques au concept de Bonnes Pratiques de laboratoire (BPL) et pour les préparer à la réalisation d'études précliniques dans des conditions répondant aux BPL. Un soutien technique est apporté aux laboratoires pour les aider à se moderniser pour atteindre les normes BPL et des réseaux de formateurs ont été mis en place. Un deuxième atelier de formation à l'intention des formateurs s'est tenu en 2003; des cours de mise à niveau des connaissances sont régulièrement organisés.

### ■ Pratiques cliniques

L'exécution des essais cliniques dans des conditions conformes aux BPC permet de garantir le respect des droits et de la sécurité des participants aux essais cliniques et la crédibilité des données. Les activités menées actuellement par le TDR dans le domaine des BPC comprennent : la formation des chercheurs de terrain et des responsables de la surveillance; des ateliers généraux sur les BPC à l'intention des chercheurs, des comités d'éthique et des responsables de la surveillance; des cours annuels de mise à niveau à l'intention des responsables de la surveillance. En 2004, des formations aux BPC à l'intention des chercheurs ont été organisées sur certains sites pour des projets spécifiques : dihydroartémisinine pour le programme T2, gatifloxacine et paromomycine contre la tuberculose, vaccin antiamaril à Shanghai et au Japon, et un cours de remise à niveau sur les BPC s'est tenu en Thaïlande.



Atelier consacré aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL).

Source : OMS/TDR/Kloy



Les essais relatifs à l'eflornithine ont été menés conformément aux BPC. Source : OMS/TDR/Karbwang

### ■ Pratiques éthiques

Où que soit pratiquée la recherche clinique, il importe qu'existe un comité d'éthique convenablement constitué et compétent pour la contrôler. Le TDR a contribué à mettre sur pied la Global Strategic Initiative for Developing Capacity in Ethical Review (SIDCER)<sup>101</sup> destinée à garantir la protection des droits, de la sécurité et du bien être des participants humains à la recherche en santé en s'assurant de la mise en place de comités d'éthique convenablement constitués et compétents dans les pays où s'effectue la recherche. La SIDCER a déjà servi de cadre à l'établissement de 6 forums régionaux et plus de 15 forums nationaux, qui disposent tous d'un site Internet. Ces forums régionaux donnent lieu à des conférences annuelles.

Des directives relatives à ces comités d'éthique (*Guidelines for ethics committees that review biomedical research*) ont été mises au point par le TDR (en 2000) et largement diffusées. D'autres directives ont ensuite été établies concernant la surveillance et l'évaluation des pratiques en matière d'examen éthique.<sup>102</sup> Des directives concernant les comités de surveillance des données et de la sécurité sont actuellement en cours de finalisation grâce à une collaboration avec les gouvernements locaux visant à garantir leur approbation politique. Le TDR facilite

les discussions autour des questions éthiques dans chaque région et contribue à la mise en place d'un cours de bioéthique intégré aux programmes d'enseignement nationaux.

### ■ Pratiques de gestion des données

S'agissant des capacités de gestion des données, le TDR participe au développement de centres de gestion des données dans les pays d'endémie. Son objectif est de mettre en place un réseau mondial de gestion des données cliniques destiné à s'assurer de la crédibilité de ces données. Des centres déjà efficaces ont été établis en Chine, Thaïlande, Inde, Colombie et Ethiopie ainsi qu'au Japon et le réseau dispose d'un site Internet. Des ateliers sur la gestion des données cliniques à l'intention d'établissements sélectionnés, dotés d'infrastructures adaptées, sont déjà en place. Des centres régionaux et une conférence annuelle restent à établir.



Atelier de gestion des données.

Source : OMS/TDR/Karbwang

101 [www.who.int/sidcer/en/](http://www.who.int/sidcer/en/)

102 TDR. *Surveying and evaluating ethical review practices*. Geneva, WHO/TDR, 2002 (TDR/PRD/ETHICS/2002.1)







# Gestion du programme

## Moyens destinés à la recherche

Le TDR est coparrainé par le Fonds des Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF), le Programme des Nations Unies pour le Développement (PNUD), la Banque mondiale et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Le budget est approuvé par le Conseil conjoint de coordination (JCB) du TDR, mais les fonds effectivement reçus dépendent des différents contributeurs. Cette organisation se traduit pour le TDR par l'obligation de gérer avec soins la mise en œuvre technique et scientifique de ce budget dans la mesure où les fonds sont mis à disposition sur l'ensemble de l'année.

Sous l'angle financier, ce rapport de programme couvre deux exercices budgétaires 2002-2003 et 2004-2005. Pour la période 2002-2003, le JCB a approuvé un budget de US \$95,218 millions, tandis que le budget approuvé pour l'exercice 2004-2005 se montait à US \$99,753 millions.

Actuellement, le TDR fonctionne avec un budget de travail de US \$69,5, en ligne avec les contributions prévues pour la période 2004-2005 : US \$63,0 millions, plus les intérêts, les autres revenus et les reports.

Malgré l'augmentation notable du niveau des contributions pour les exercices 2000-2001 et 2002-2003, une évaluation prudente du budget pour 2004-2005 conduit à un chiffre de US \$63,0 millions, légèrement inférieur au budget pour 2002-2003.

## Contributions à objet désigné ou sans objet désigné

L'évolution du schéma des revenus du TDR relevée au début des années 90, à savoir une faible diminution des fonds sans objet désigné et une augmentation des fonds destinés spécifiquement à des projets particuliers (voir figure 10), s'est poursuivie.

En 2004, les nouvelles contributions à objet désigné s'élevaient à US \$10,7 millions, contre US \$20,3 millions pour les contributions sans objet désigné.

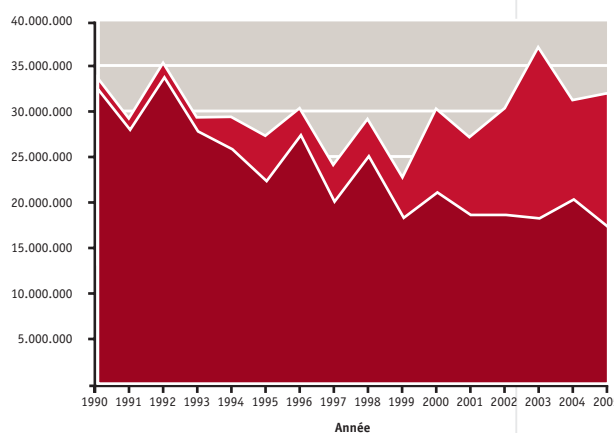


Figure 10.  
Contributions par  
affectation  
(prévisions pour 2005)

En supposant que toutes les contributions pour 2005 sont reçues au 31 décembre 2005, on estime le total de ces apports à US \$31,9 millions. Ce chiffre couvre US \$17,4 millions de fonds sans objet désigné et US \$14,5 millions de fonds à objet désigné.



Conseil conjoint de coordination  
du TDR (JCB) en 2004.

Exercice biennal	1996-1997	1998-1999	2000-2001	2002-2003	2004-2005
Contributions aux activités du TDR en millions de US \$	54,4	51,6	57,0	67,1	63,0 (prévision)

Encadré 4.  
Revenus du TDR (1996-2005)

Utilisation des fonds : dépenses sur la période 2002-2004

S'agissant de l'utilisation des fonds, les dépenses engagées pour atteindre les divers résultats recherchés se répartissent de la façon suivante : 30 % des dépenses totales pour l'activité Outils nouveaux et améliorés, 7 % pour chacune des activités Information technique, Méthodes nouvelles et améliorées et Politiques et stratégies améliorées. Les Partenariats et le Renforcement du potentiel ont absorbé 24 % des fonds dépensés et les Nouveaux savoirs 11 %. La part de la fonction Gestion se monte à 14 % des dépenses totales (voir figure 11).

Si l'on procède à une ventilation en fonction des diverses maladies cibles, les fonds dépensés vont de 49 % pour le paludisme à 1 % pour la lèpre. Entre ces deux extrêmes, 19 % des fonds ont été consacrés à la tuberculose, 6 % à la leishmaniose et 4 % à la trypanosomiase humaine africaine et à l'onchocercose. Les autres maladies cibles du TDR ont absorbé entre 2 et 4 % des dépenses, soit au total pour l'ensemble des autres maladies : 6 % (voir figure 12).

Figure 11.  
Dépenses engagées sur l'exercice 2002-2004 par résultat attendu

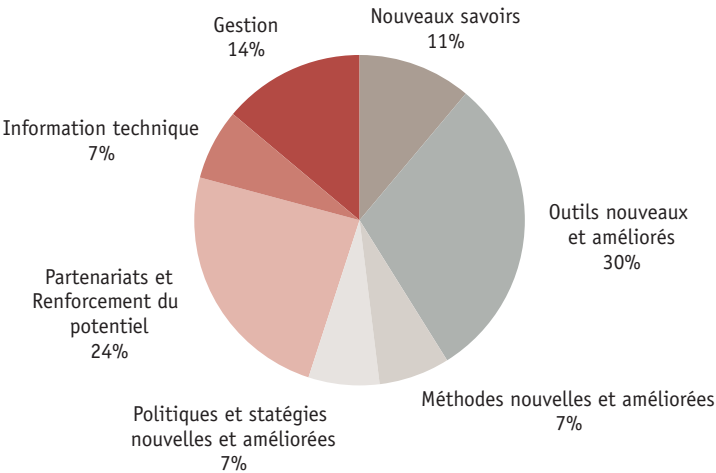
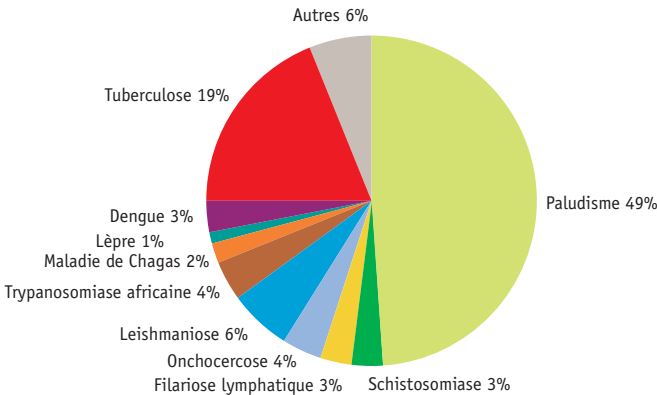


Figure 12.  
Dépenses engagées sur l'exercice 2002-2004 par maladie.









**Adresse postale :**  
TDR / Organisation  
mondiale de la Santé  
Avenue Appia  
1211 Genève 27  
Suisse

**Adresse :**  
TDR  
Centre Casai  
Avenue Louis-Casai 53  
1216 Genève  
Suisse

Tel : (+41) 22 791 3725  
Fax : (+41) 22 791 4854  
Courriel : [tdr@who.int](mailto:tdr@who.int)  
[www.who.int/tdr](http://www.who.int/tdr)

TDR/GEN/05.1