



PROGRAMME VIH PAL

action concertée incitative
1999-2000

« Recherche sur
le VIH/sida et
sur le paludisme
pour les pays
en développement »



MINISTÈRE
DE
LA
RECHERCHE



Sommaire

I - Préambule	p. 5
• Editorial	
Professeur André CAPRON, Président du Comité scientifique	p. 6
• Mission du programme	
France AGID, Directrice du programme	p. 7

II - Coordination de l'action	p. 13
1. Comité scientifique	p. 14
2. Comité de pilotage « VIH/sida / AC12 de l'Anrs »	p. 15
3. Comité de pilotage « paludisme »	p. 16

III - Moyens d'intervention 1999	p. 17
1. Appels à propositions	p. 18
• Recherche sur le VIH/sida	p. 18
• Recherche sur le paludisme	p. 19
2. Contrats de recherche financés	p. 20
• Sur le VIH/sida	p. 20
• Sur le paludisme	p. 33
3. Attribution d'allocations de recherche en soutien au programme	p. 48

IV - Moyens d'intervention 2000	p. 49
1. Appel à propositions : recherche sur le VIH/sida et sur le paludisme	p. 50
2. Contrats de recherche financés	p. 52
• Sur le VIH/sida	p. 52
• Sur le paludisme	p. 61
3. Attribution d'allocations de recherche en soutien au programme	p. 87
4. Valorisation de la recherche	p. 88
• Animation scientifique : mise en place des ateliers	p. 88
• Soutien aux chercheurs pour participation à des réunions scientifiques	p. 92
• Soutien à l'organisation de colloques	p. 95

V - Perspectives 2001	p. 95
• Nouvelle orientation de l'Action Concertée Incitative : le programme PAL+	p. 96

I - Préambule

Éditorial

**Professeur André CAPRON,
Président du Comité scientifique**

Mission du programme VIHPAL

France AGID, Directrice du programme

Éditorial

Chacun mesure qu'en dépit d'engagements multiples, nationaux et internationaux, les grands fléaux qui affectent la santé publique dans les pays en développement n'ont guère connu dans leur contrôle de progrès spectaculaires.

De manière paradoxale, 50 ans après l'avènement de l'antibiothérapie et les progrès spectaculaires de la vaccination, le risque infectieux connaît des dimensions nouvelles. Aux pathologies endémiques traditionnelles se sont jointes ces dernières années des pathologies émergentes ou ré-émergentes – 30 depuis 1973 – qui sur un fond permanent de pauvreté et de malnutrition, constituent l'un des plus dramatiques enjeux de santé des sociétés du 21^e siècle.

La vision de la solidarité Nord-Sud a connu dans ce contexte des évolutions importantes. Au tiers mondisme militant des années 1970, ont succédé l'afropessimisme des années 1980 et l'Euro indifférence de la fin du siècle.

Sans qu'il convienne d'abandonner la nécessaire dimension humanitaire, il importe désormais de requalifier l'indispensable démarche de solidarité. La solidarité est désormais dans le management du risque infectieux par exemple, autant un enjeu de suivi de nos sociétés qu'un élément stratégique de politique humanitaire. Cette vision réaliste de la solidarité implique dans les années à venir la redéfinition des moyens nécessaires à sa pratique.

Il est clair que la poursuite et l'amplification de l'effort de recherche reste une absolue priorité pour le développement de nouveaux outils de prévention et de traitement. Mais il faut, à l'évidence, accompagner l'indispensable effort de recherche d'une volonté politique qui conduise à son acceptation publique, à une réelle adhésion industrielle, en même temps qu'à une révision de nos politiques institutionnelles et de nos systèmes d'intervention.

Il y a place dans ces domaines pour un renouvellement de l'esprit et des procédures qui caractérisent actuellement les démarches de coopération internationale de la plupart des organismes de recherche nationaux.

VIHPAL, désormais PAL+, a été créé sur cette vision renouvelée de la coopération qui passe par 2 notions essentielles : celle des programmes intégrés où la composante de formation et de transfert occupe une place essentielle, celle des projets partagés où l'animation permanente de réseaux par des séminaires opérationnels contribue à un dialogue permanent entre les communautés scientifiques et techniques du Nord et du Sud.

Créé il y a à peine 2 ans, VIHPAL a déjà témoigné, en dépit des corporatismes et des stratégies conservatrices, de ses capacités à développer, hors des champs académiques traditionnels, un esprit novateur d'intervention des modes nouveaux de partage, vers un objectif commun de solidarité : l'amélioration de la santé dans les pays en développement.

*Professeur André CAPRON
Membre de l'Académie des Sciences et
de l'Académie nationale de Médecine
Président du Comité scientifique
du programme VIHPAL / PAL+*

Mission du programme VIHPAL

Les maladies infectieuses et parasitaires demeurent un fléau. Le VIH gagne du terrain, sa progression en 1997 s'est traduite par 5,8 millions de nouveaux cas d'infection (2,3 millions de personnes sont mortes du sida). Chaque année, on recense dans le monde 300 à 500 millions de cas de paludisme et 1,5 à 2,7 millions de morts (dans 90 % des cas, il s'agit d'enfants de moins de 5 ans), la tuberculose réapparaît dans certaines zones. Les phénomènes de résistances aux médicaments disponibles se multiplient. D'autres maladies continuent à faire des ravages et leur recrudescence est alarmante parce qu'on ne dispose pas de traitements adaptés.

Face à ces problèmes de santé qui touchent dramatiquement le monde en voie de développement et constituent des menaces pour la santé mondiale, une action a été engagée par la France dans le domaine de la recherche : le programme VIHPAL.

Cette Action concertée incitative (ACI), lancée en 1999 par le ministère de la Recherche et financée sur des crédits du Fonds national pour la Science (FNS), a été initiée par une action de lutte contre le VIH/sida et contre le paludisme, tout en affichant des perspectives d'ouverture à d'autres infections. Le programme a bénéficié d'un budget de 30 MF en 1999, budget reconduit en 2000.

■ Objectif de l'action

L'ACI vient renforcer et renouveler les liens de coopération scientifique et technique entre la France et les pays en développement (Afrique sub-saharienne, Asie du Sud-est et Amérique latine) en développant des recherches sur les maladies tropicales, qui correspondent aux besoins de ces pays.

Sa mission est d'établir un mécanisme nouveau de collaboration scientifique et technique avec les pays du Sud. Son ambition est d'être une action opérationnelle.

VIHPAL a pour objectif d'aider ces pays à accroître leur capacité de recherche dans le domaine de la recherche clinique, épidémiologique, thérapeutique, socio-anthropologique et en santé publique, grâce à des collaborations basées sur des programmes de recherche répondant aux priorités de santé publique de ces pays et menés en association étroite avec les autorités locales. Pour ce faire, l'action doit participer au développement dans ces pays, de centres d'excellence destinés à devenir des lieux de formation et de recherche compétitifs.

De tels pôles de recherche, devraient permettre de conserver à la France une expertise de terrain en médecine tropicale.

Ces centres devraient ouvrir aux chercheurs des pays en développement, la perspective de travailler de façon plus autonome dans des conditions valorisantes grâce à un véritable partenariat.

Enfin, pour nos jeunes équipes, ils sont l'affichage

d'une volonté politique pour relancer une recherche en infectiologie de terrain ouvrant ainsi des perspectives motivantes aux jeunes.

VIHPAL repose sur des collaborations entre les acteurs de la recherche publique (IRD, Institut Pasteur, Anrs, Cnrs, Inserm, Service de Santé des Armées, Universités) et sur des collaborations avec la recherche privée.

Le programme a pour but de faire travailler ensemble les chercheurs français et ceux des pays du Sud, en s'appuyant sur le potentiel scientifique et technique déjà en place et en privilégiant les sites où sont implantés, depuis plusieurs années, les services français. Les projets sont donc conduits en association entre les chercheurs français et ceux des pays concernés.

L'opération a pour finalité d'apporter des solutions thérapeutiques efficaces, adaptées et durables, ce qui nécessite de fédérer les compétences en développant des réseaux structurant et d'aider les équipes Sud à devenir autonomes.

Pour répondre à ses objectifs, le programme VIHPAL :

- intègre une politique déterminée de formation et de mise à niveau des équipes nationales qui se traduit par des échanges de compétences à travers une formation à la recherche et par le transfert de technologies ;
- encourage les actions de coopération par un soutien aux équipes développant des programmes fédérateurs Nord/Sud ;
- affiche une volonté d'animation scientifique pour que la recherche de terrain alimente la recherche clinique et fondamentale : cette politique doit mobiliser des équipes, inciter à de nouveaux thèmes afin de renforcer certains axes de recherche et aider à la conception de projets de recherche fédérateurs.

VIHPAL s'appuie sur les laboratoires français à l'étranger, en étroite relation avec les services scientifiques et cliniques nationaux et doit permettre de :

- regrouper nos chercheurs autour de grands programmes de recherche en un réseau, faisant bénéficier les pays du Sud de l'expertise française ;
- sensibiliser nos chercheurs au problème alarmant que rencontre l'infectiologie et rendre cette discipline plus attractive afin de relancer une recherche de pointe conduisant à développer de nouvelles approches préventives, thérapeutiques et vaccinales pour définir des stratégies médicamenteuses adaptées.

■ Coordination de la recherche

L'ACI est placée sous la responsabilité du Directeur du programme VIHPAL. La coordination de la recherche repose sur le Comité scientifique, présidé par le Professeur André CAPRON, et sur deux Comités de pilotage, l'un dans le domaine du VIH/sida, Président Pierre-Marie GIRARD, et l'autre dans le domaine du paludisme, Président Jean-Etienne TOUZE.

- **Le Comité scientifique** a été installé par le ministre de l'Éducation nationale, de la Recherche et de la Technologie, le ministre délégué à la Coopération et à la Francophonie et le secrétaire d'État à la Santé, le 4 juin 1999.

Le Comité scientifique, qui se réunit plusieurs fois par an et autant que de besoin, est l'instance consultative du programme.

Il a la responsabilité d'identifier les champs de recherches prioritaires pour les pays du Sud, tenant compte des moyens existants sur place et de la faisabilité des actions susceptibles d'être mises en œuvre. Il donne son avis sur les demandes de contrats retenus par les Comités de pilotage compétents. Chargé du bilan des travaux en cours, il réunit les responsables pour s'informer de l'avancement des projets.

Il assure l'articulation avec les organismes de recherche concernés.

- **Les Comités de pilotage** ont un rôle de proposition et d'animation dans leurs domaines respectifs.

À ce titre, ils se réunissent régulièrement pour examiner les demandes de contrats de recherche en s'appuyant sur les avis d'experts étrangers et en prenant en compte l'originalité de la recherche dans le contexte et l'adéquation du projet aux objectifs de l'ACI.

Ils veillent à coordonner l'action des équipes engagées et à attirer de nouvelles équipes susceptibles d'apporter des outils d'information et d'aide à la recherche.

Ils participent aux groupes de travail chargés d'une thématique de recherche dans un domaine prioritaire dont la mission est de créer l'environnement facilitant la rencontre régulière des chercheurs Sud et des chercheurs français.

Cette animation scientifique doit conduire à la mise en place de programmes de recherche répondant aux besoins et aux demandes des pays. Ce mécanisme nouveau de collaboration scientifique et technique, outil stratégique du programme est accompagné de moyens pour faciliter des rencontres voulues essentiellement sur les sites.

■ Moyens d'intervention

• Appels à propositions

- En 1999, l'action visait à relancer la recherche en infectiologie en particulier dans les domaines de la parasitologie, de la virologie médicale, de l'immunologie, de l'entomologie médicale, de la chimie médicale, de l'épidémiologie, de la recherche clinique et thérapeutique ainsi qu'en sciences de l'homme et de la société.

L'action VIH/sida s'est située dans une approche d'accompagnement des pays à travers des recherches de faisabilité de la mise en place de soins par la formation à la recherche appliquée aux problèmes de santé publique, notamment en ce qui concerne la prévention des infections pour guider et assurer l'efficacité de la pratique médicale, compte tenu de la spécificité de la maladie dans ces pays.

Dans le domaine du paludisme, l'action s'est donnée pour finalité de parvenir à la production de nouvelles

molécules à activité antipaludique, cliniquement actives, pour mettre au point de nouveaux médicaments, de développer de nouvelles approches préventives et thérapeutiques pour faire face à la multiplication des chimiorésistances ainsi que des recherches sur le contrôle des vecteurs.

Un appel à propositions sur l'infection par le VIH (lancé conjointement avec l'Anrs et le ministère des Affaires étrangères, le 1^{er} avril et clôturé le 15 juin 1999) a soutenu des projets de transfert technologique, d'épidémiologie, de socio-anthropologie et contribué à 3 essais thérapeutiques dont l'Anrs est promoteur.

L'appel à propositions pour le paludisme (lancé le 15 juin et clôturé le 9 Juillet 1999) a retenu des projets de chimie thérapeutique, d'immunologie et génétique, de recherche thérapeutique et de contrôle des vecteurs.

- Le programme de l'action 2000, tout en réaffirmant les objectifs 1999, a intégré une politique déterminée de formation et de mise à niveau des personnels des équipes partenaires du Sud et a donné une priorité aux actions de coordination.

VIHPAL a lancé en janvier 2000 un appel à propositions (clôturé le 10 juillet) commun aux actions paludisme et VIH/sida pour marquer les priorités de VIHPAL : politique de formation et de mise à niveau du personnel des équipes nationales (échange de personnel, transfert technologique), de coopération (soutien aux recherches répondant aux besoins des pays) et d'animation scientifique (encouragement aux équipes développant des programmes fédérateurs France/Sud).

- En 2001, l'appel à propositions, privilégie les actions de coordination et d'animation scientifique à travers des programmes de recherche en réseau.

• Attribution de contrats de recherche

En 1999, l'appel à propositions a reçu 34 réponses sur le paludisme et 39 sur l'infection par le VIH. Sur recommandation du Comité scientifique, le programme VIHPAL a retenu 11 demandes sur le paludisme et 10 sur l'infection par le VIH. Sur un engagement de 30 MF, dont 1 MF au titre de l'animation scientifique, le programme a consacré les deux tiers de sa dotation à soutenir la recherche sur le paludisme et un tiers sur le VIH/sida.

Dans l'ensemble, les demandes de contrats étaient des programmes en réseau impliquant des chercheurs français de l'IRD, des Instituts Pasteur, de l'Inserm, du Cnrs, du Service de Santé des Armées et des Universités et des chercheurs des équipes Sud d'Afrique (Afrique du Sud, Burundi, Burkina Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, Gabon, Madagascar, Mali, Niger, Rwanda, République centrafricaine, Sénégal, Togo), d'Amérique du Sud (Brésil, Colombie, Haïti), d'Asie du Sud-est (Cambodge, Thaïlande) auxquelles se sont associés des chercheurs européens (Italie).

En 2000, l'appel à propositions a reçu 38 demandes de contrats sur le paludisme et 8 sur le VIH/sida. Le

Comité scientifique a retenu 19 projets sur le paludisme (tous conduits par un coordonnateur français et un coordonnateur Sud) pour un montant de 23,3 MF et 6 sur l'infection par le VIH, pour un montant de 3,7 MF. Sur un engagement de 30 MF, 3 MF sont consacrés à l'animation et la communication scientifiques.

Les recherches financées en 2000, impliquent des chercheurs de l'IRD, des Instituts Pasteur, de l'Inserm, du Cnrs, du Service de Santé des Armées et des Universités et sont conduites avec des équipes d'Afrique (Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, Ghana, Madagascar, Mali, Sénégal, Soudan, Tanzanie), d'Amérique du Sud (Bolivie, Brésil, Colombie), d'Asie du Sud-est (VietNam, Thaïlande) auxquelles sont associées des équipes européennes (Grande Bretagne, Suède).

• Mesures pour relancer la recherche en infectiologie

Dans sa politique de soutien aux ACI, le ministère de la Recherche attribue des allocations de recherche pour soutenir des thèses de doctorat qui se rattachent aux priorités des grands programmes lancés depuis 1999.

À ce titre, le lancement de thèses qui se rattachent aux priorités de VIH PAL a été pris en considération par la Mission scientifique universitaire, sur proposition du Comité scientifique du programme.

Cette politique a permis à VIH PAL de bénéficier, en 1999, de 5 allocations doctorales pour des recherches sur le paludisme.

En 2000, 11 allocations doctorales (7 pour le paludisme et 4 pour le VIH/sida) ont été attribuées. Le programme a accompagné chaque allocation d'une subvention pour le laboratoire de 20 000 F par an pendant 3 ans, à titre de prise en charge des coûts de la recherche de l'allocataire.

■ Valorisation de la recherche

• Animation de la recherche : mise en place des ateliers de VIH PAL

L'animation scientifique au sein de VIH PAL conduit à installer des ateliers qui doivent permettre de rapprocher les équipes autour de discussions thématiques en créant des lieux de rencontres pour les échanges entre les chercheurs du Sud et français. La valeur formatrice de ces interactions doit être le point de départ de la mise en place dans les pays d'une capacité de recherche nationale.

Ces ateliers, en cours d'installation depuis le début de l'année 2000 (voir page 88), sont l'outil stratégique du programme et distingue VIH PAL des actions analogues. Des moyens conséquents sont consacrés par le programme pour des rencontres voulues essentiellement sur les sites.

Les ateliers sont coordonnés par les responsables de projets fédérateurs qui s'entourent des chercheurs impliqués et représentatifs des pays concernés. Ils sont réunis régulièrement.

Quelques réunions sont prévues pour rassembler plus largement la communauté scientifique Sud et française concernée par une thématique donnée.

La qualité des ateliers repose sur l'originalité à arrêter des thématiques à caractère fédérateur, la capacité des coordonnateurs à rassembler et animer en s'appuyant sur un ancrage fort dans les équipes du Sud et la bonne connaissance du milieu et des situations locales afin d'identifier les sites et les chercheurs permettant la constitution de réseaux.

Ces ateliers doivent être l'occasion de renforcer les interactions interdisciplinaires et les échanges de compétences.

Le Comité scientifique a retenu quatre thématiques pour structurer la recherche sur le paludisme : « Médicaments et chimiorésistances », « Pathogénèse des manifestations graves du paludisme », « Contrôle des vecteurs », « Aspects socio-culturels et socio-économiques d'acceptance des mesures de contrôle du paludisme ».

- L'atelier « *Médicaments et chimiorésistances* » a pour objectif de mener une réflexion sur les approches pour parvenir à la production de nouvelles molécules cliniquement actives dans une perspective de développement de nouveaux médicaments et sur les nouvelles stratégies médicamenteuses pour un meilleur suivi de la chimiorésistance.
 - L'atelier « *Pathogénèse des manifestations graves du paludisme* » : cet atelier doit regrouper en particulier des immunologistes, des épidémiologistes, des cliniciens, des méthodologistes autour des problèmes de paludisme grave, de séquestration vasculaire, avec une composante de recherche fondamentale (fonction génétique, mécanismes de la réponse immunitaire) et un prolongement en épidémiologie et en recherche clinique sur le terrain.
 - L'atelier « *Contrôle des vecteurs* » réunit des chercheurs autour de discussions sur le thème « Anophèles d'Afrique : améliorer la lutte contre le paludisme en Afrique par la caractérisation biologique et génétique des populations de vecteurs ». L'atelier met en place un groupe de réflexion chargé du volet socio-anthropologique du projet de développement d'un nouveau type de moustiquaires bi-imprégnées destiné à améliorer l'efficacité de cet outil.
 - L'atelier « *Aspects socio-culturels et socio-économiques d'acceptabilité des mesures de contrôle du paludisme* » : cet atelier doit permettre le développement de programmes de recherche encore trop peu nombreux dans le domaine en favorisant les rapprochements de disciplines relevant de la santé et celles relevant des sciences humaines.
- **Participation à des réunions scientifiques**
- VIH PAL a apporté son soutien à l'organisation de journées débat sur les « Stratégies d'intervention sur l'infection à VIH dans les pays en développement », Paris, 23-24 juin 2000.

- Le Comité d'organisation de la 3^e réunion biennale de parasitologie, Lille, 13-15 mars 2001, a souhaité associer le programme VIHPAL à cette manifestation. La session consacrée au paludisme et soutenue par le programme a permis la rencontre de quelques jeunes chercheurs du Sud avec des chercheurs français.

• Participation à des actions internationales

VIHPAL a apporté un soutien au numéro spécial du journal « Science au Sud » de l'IRD consacré au sida en Afrique, dans le cadre de la « XIII AIDS Conference », Durban (Afrique du Sud), 9-14 juillet 2000 .

VIHPAL a été invité à participer à la *Multilateral initiative on malaria* (MIM), organisation mise en place par le NIH, le FMI et l'OMS afin de soutenir la communauté scientifique africaine impliquée dans la recherche sur le paludisme, à la fois pour déterminer les besoins en recherche et pour aider les pays du Sud à développer leur propre capacité de recherche.

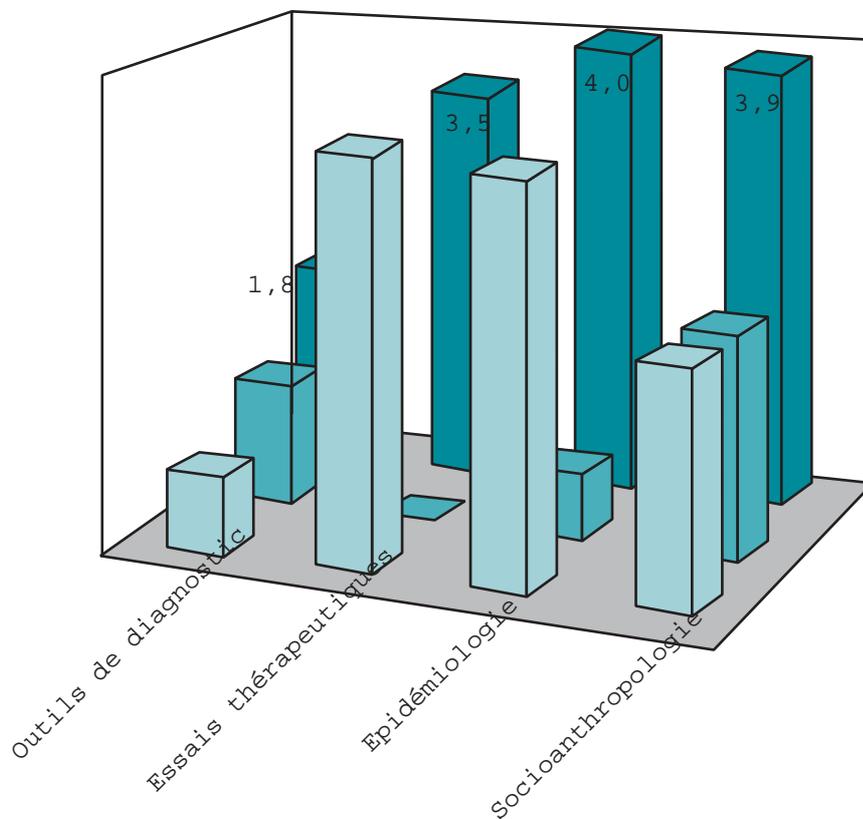
Le programme a contribué aux actions de la MIM en permettant à des personnalités scientifiques dont les recherches sont soutenues par le programme, de participer au « MIM insecticide resistance networking meeting » du 5 au 9 mars 2001, à Harare, Zimbabwe.

France AGID

Directrice du programme VIHPAL

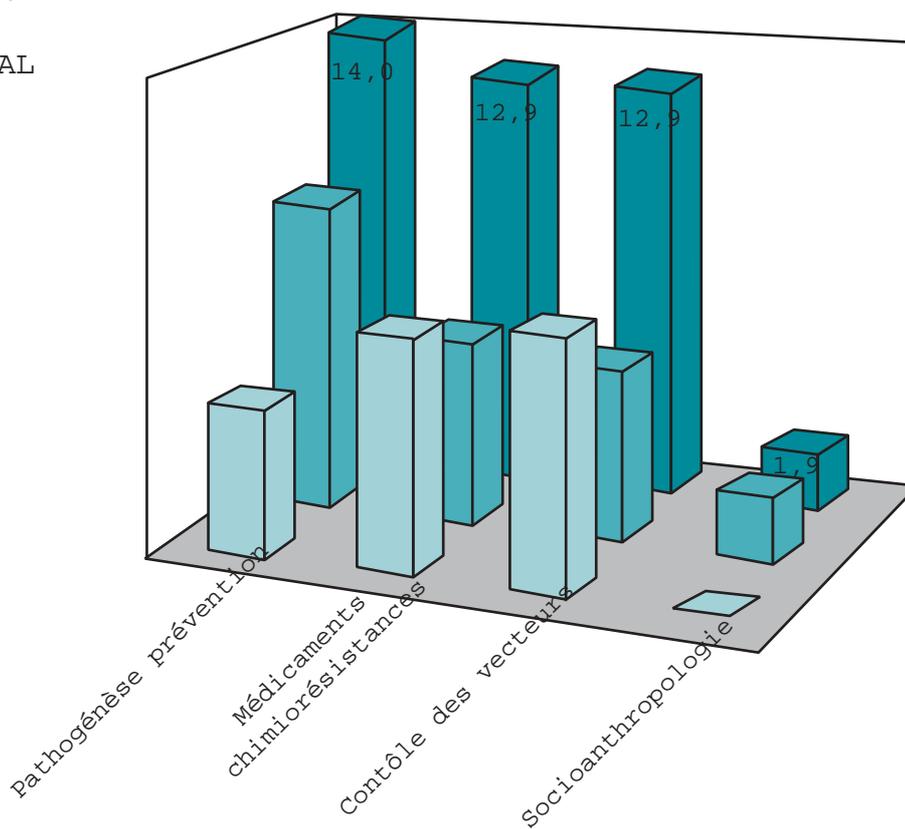
Répartition du financement 1999-2000 par thématique (en MF)

Recherche sur le VIH/Sida



- 1999
- 2000
- TOTAL

Recherche sur le paludisme



II - Coordination de l'action

1. Comité scientifique du programme VIH PAL
2. Comité de pilotage « VIH/sida / AC12 de l'Anrs »
3. Comité de pilotage « paludisme »

1. Comité scientifique

Président

M. André CAPRON

Directeur général de l'Institut Pasteur de Lille

Membres du Comité

Mme Aissatou BALDE TOURE

Institut Pasteur de Dakar, Sénégal

M. Patrick BERCHE

Inserm U411 « Physiologie moléculaire des infections microbiennes », Hôpital Necker, Paris

M. Claude CARBON

Service de Médecine interne,
Hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris

M. Yves CHAMPEY

Institut Aventis Pharma, Antony

M. Daniel COHEN

Directeur général de GENSET, Évry

M. Martin DANIS

Service de Parasitologie et Mycologie
Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris

M. Alain DESSEIN

Inserm U399 « Immunologie et génétique des maladies parasitaires », Faculté de Médecine, Marseille

M. Ogobara DOUMBO

Département d'Épidémiologie des Affections parasitaires (DEAP), Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie du Mali, Bamako, Mali

M. Jean-Pierre DOZON

Centre d'Études africaines, EHESS, Paris

M. Michel KAZATCHKINE

Directeur de l'Agence nationale de Recherches sur le sida, Paris

Mme Srisin KHUSMITH

Faculty of Tropical Medicine, Department of Microbiology and Immunology, Bangkok, Thaïlande

M. Roland LAROCHE

Inspection générale du Service de Santé des Armées, Paris

Mme Nicole MOREAU

École nationale supérieure de Chimie de Paris, Paris

M. Carlos MOREL

Organisation mondiale de la Santé, *Who Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases*, Genève, Suisse

M. Bernard PHILIPPON

Institut de Recherche pour le Développement
Département « Conditions de Vie et Développement », Paris

Mr François RODHAIN

Institut Pasteur, Laboratoire « Écologie des systèmes vectoriels », Paris

M. Alain-Jacques VALLERON

Inserm U444 « Épidémiologie et sciences de l'information » Faculté de Médecine Saint-Antoine, Paris

2 Comité de pilotage « VIH/sida / AC12 de l'Anrs »

Président

M. Pierre Marie GIRARD

Service des Maladies infectieuses et tropicales,
Hôpital Rothschild, Paris

Membres du Comité

M. Tony BARNETT

School of Development Studies, University of East Anglia
Norwich, Angleterre

Mme Françoise BARRE-SINOUSI

Unité de Biologie des rétrovirus, Institut Pasteur, Paris

M. Gilles BIBEAU

Université de Montréal - Faculté des Arts et des
Sciences, Département d'Anthropologie, Montréal,
Canada

Mme Anne BUVE

Institut de Médecine tropicale, Département de
Microbiologie, Anvers, Belgique

M. Fabrice CARRAT

Inserm U444 « Épidémiologie et Sciences de l'information », Faculté de Médecine Saint-Antoine, Paris

M. Koussay DELLAGI

Directeur Général de l'Institut Pasteur de Tunis,
Tunisie

Mme Isabelle DE VINCENZI

ONUSIDA, Genève, Suisse

M. Albert FAYE

Service d'Héмато-immunologie, Hôpital Robert
Debré, Paris

M. Philippe MAYAUD

Department of Infectious & Tropical Diseases
London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londres,
Angleterre

M. Théodore NIYONGABO

Médecine interne et Maladies infectieuses
CHU de Kamenge, Bujumbura, Burundi

Mme Martine PEETERS

Laboratoire Rétrovirus, IRD, Montpellier

M. Eric PICHARD

Service des Maladies infectieuses, CHU, Angers

Mme Mireille PRINCE DAVID

Laboratoire de Bactériologie et Virologie, CHU
Tonoin, Lomé, Togo

M. Gilles RAGUIN

Médecine interne - Maladies infectieuses
Hôpital de la Croix-Saint-Simon, Paris

Mme Elna VAN DER RYST

Pfizer Central Research, Kent, Angleterre

3. Comité de pilotage « paludisme »

Président

M. Jean-Étienne TOUZE

Hôpital d'Instruction des armées A.Laveran
Service de Pathologie cardio-vasculaire, Marseille

Membres du Comité

M. Jean-Daniel BRION

UPRES-A 8076 Cnrs « Molécules bioactives, conception, isolement et synthèse », Faculté de Pharmacie, Châtenay-Malabry

Mme Marie-France CESBRON-DELAUW

PEGM Cnrs EP2029, Université Joseph Fourier, Grenoble

M. Umberto d'ALESSANDRO

Institut de Médecine tropicale, Service d'Entomologie, Anvers, Belgique

Mme Ariane DELUZ

UMR 16 Cnrs « Laboratoire d'Anthropologie sociale », Collège de France, Paris

M. Bertrand GACHOT

Pôle Microbiologie & Maladies infectieuses, Institut Gustave Roussy, Villejuif

M. Pierre GUILLET

Parasitic Diseases & Vector Control Communicable Diseases Control, Prevention & Eradication, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse,

M. Charles HETRU

UPR 9022 Cnrs « Réponse immunitaire et développement chez les insectes » Institut de Biologie moléculaire et cellulaire, Strasbourg

Mme Anne-Marie MOULIN

Savoir et pratiques dans le champ médical : histoire, sociologie, psychanalyse, Inserm U158, Paris

Mme Marie-Annick MOURIES

Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse

M. Mohamed-Ali OUAISSI

CJF 9604 Inserm « Approches moléculaires et immunologiques de la pathogénie des *trypanosomatidae* », IRD, Montpellier

III – Moyens d'intervention 1999

1. Appels à propositions

- Recherche sur le VIH/sida
- Recherche sur le paludisme

2. Contrats de recherche financés

- Sur le VIH/sida
- Sur le paludisme

3. Attribution d'allocations de recherche en soutien au programme

1. Appels à propositions

Ministère de l'éducation nationale
de la recherche et de la technologie

Programme VIHPAL

Action concertée incitative de recherche sur le paludisme dans les pays en développement

Afrique sub-saharienne - Asie du Sud-Est - Amérique latine

APPEL A PROJETS 1999

Le Ministère de l'éducation nationale, de la recherche et de la technologie met en place une Action Concertée Incitative de recherche sur le VIH/sida et le paludisme dans les pays en développement : le programme VIHPAL*.

L'action s'inscrit dans une volonté de renforcer la coopération entre la France et les pays du Sud, en développant des recherches qui correspondent aux besoins et aux demandes de ces pays. L'objectif est d'accroître leur capacité de recherche, en particulier dans le domaine de la recherche clinique, épidémiologique, thérapeutique et en sciences de l'homme et de la société.

L'appel à projets concerne le paludisme, la prévention de sa transmission et son traitement.

Il vise à accroître la collaboration entre les équipes françaises de la recherche publique ou privée et celle avec les équipes nationales, par le développement de réseaux d'action sur des thématiques prioritaires.

Les projets de recherches réalisés avec et dans les pays d'intervention doivent être transmis, avec les visas des autorités de tutelle des équipes du Sud, par le Service de Coopération de l'Ambassade de France dans le pays concerné.

L'action soutiendra en priorité :

- les initiatives nouvelles pour trouver de nouveaux médicaments (inventaire exhaustif des candidats médicaments; mobilisation de la recherche publique et privée pour la recherche et le développement de molécules cliniquement actives) ;
- la recherche d'approches thérapeutiques nouvelles, afin de maîtriser la multiplication des chimiorésistances .

L'action vise aussi à encourager:

- le développement d'outils diagnostiques adaptés aux besoins des pays ;
- la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques (approches biologiques, pharmacologiques, génomiques) ;
- la recherche de stratégies vaccinales (identification des mécanismes sous-tendant les diverses formes d'immunité) ;
- les recherches sur l'impact de la lutte anti-vectorielle (facteurs cliniques, immunologiques, entomologiques, socio-économiques) ;
- les recherches socio-ethnologiques (habitudes et pratiques thérapeutiques et leurs conséquences, facteurs sociaux et comportementaux favorisant l'émergence des résistances aux antipaludiques).

Pour tout renseignement et demande de dossiers de candidature, s'adresser à :

Ministère de l'éducation nationale, de la recherche et de la technologie

Direction du Programme VIHPAL
Appel à Projets/Action sur le Paludisme
France Agid
1 rue Descartes 75231 PARIS CEDEX 05

soit par e-mail : meladari@dr.education.gouv.fr; soit par fax : 33 1 46 34 47 09.

Les dossiers doivent être expédiés au MENRT par la poste, au plus tard le 9 juillet 1999.

*Programme VIHPAL: la recherche concernant le VIH/sida fait l'objet d'un appel d'offres conjoint MENRT / ANRS (Agence Nationale de Recherches sur le sida).

**MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE
DE LA RECHERCHE ET DE LA TECHNOLOGIE**

Agence nationale de recherches sur le sida

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

(programme VIH PAL*)

APPEL D'OFFRES EXCEPTIONNEL

Recherches sur les infections par le VIH et sur le sida dans les pays en développement

Afrique subsaharienne - Asie du Sud et du Sud-Est - Caraïbes - Amérique latine

L'action VIH PAL s'inscrit dans une volonté de renforcement de la coopération entre la France et les pays du Sud, en développant des recherches qui correspondent aux besoins et aux demandes de ces pays. L'objectif est d'accroître la capacité de recherche dans ces pays, en particulier dans le domaine de la **recherche clinique et épidémiologique**, mais aussi **thérapeutique** et en **sciences de l'homme et de la société**.

Cet appel d'offres concerne spécifiquement l'infection par le VIH et ses conséquences, la prévention de sa transmission et son traitement.

Il s'adresse aux pays d'Afrique subsaharienne, d'Asie du Sud et du Sud-Est, des Caraïbes et d'Amérique latine, y compris aux équipes des sites ANRS (Abidjan, Bobo Dioulasso et Dakar).

Les recherches doivent **impérativement** associer, **en partenariat, des équipes françaises et des équipes du pays concerné**. Les recherches en biologie fondamentale n'entrent dans le cadre de cet appel d'offres que dans la mesure où elles sont réalisées avec ou dans les pays d'intervention. Les demandes doivent être transmises à l'ANRS, avec les visas des autorités de tutelle des équipes du Sud, par le Service de coopération de l'Ambassade de France dans le pays concerné.

L'appel d'offres vise à encourager :

- 1) le développement d'outils diagnostiques adaptés aux problématiques médicales des pays ;
- 2) les recherches cliniques sur l'évolution de la maladie VIH, les infections opportunistes, les conséquences des polyopathologies sur la maladie VIH ;
- 3) les recherches sur la prévention de la transmission des VIH de la mère à l'enfant ;
- 4) les recherches sur les traitements antirétroviraux et les traitements des maladies opportunistes ;
- 5) les recherches en sciences de l'homme et de la société et en économie pertinentes à la prévention et à l'amélioration du diagnostic et du soin de l'enfant, de l'adulte et de la cellule familiale.

Les dossiers de candidature seront disponibles sur demande écrite, à partir du 1^{er} avril 1999, à l'adresse suivante :

ANRS Appel d'offres exceptionnel - 101, rue de Tolbiac 75013 PARIS, ou soit par e-mail, soit par fax :

" Recherche dans les pays en développement " : ccanon@anrs.imagnet.fr – Fax : 01 53 94 60 02

Clôture de l'appel d'offres exceptionnel

Le 15 juin 1999

- Les dossiers devront être déposés au siège de l'ANRS **avant 18 heures** ou expédiés par la **poste avant minuit**, le cachet de la poste faisant foi. Les dossiers retournés par e-mail ne seront pas pris en compte, de même que les dossiers expédiés après la date de clôture.
- Les financements seront mis en place en septembre 1999.

* Programme VIH PAL : action incitative de recherche sur le VIH/sida et le paludisme pour les pays en développement. La recherche concernant le paludisme fait l'objet d'un appel d'offres séparé du MENRT.

2 Contrats de recherche financés

• Sur le VIH/sida

BOULAHBAL Fadila

JOUAN Marc

Étude de la fréquence de la réinfection et de réactivation par *M. tuberculosis* dans les cas de tuberculose pulmonaire récidivante chez les malades VIH+ et VIH- à Abidjan et Bangui.

BOUVET-KOSKAS Élisabeth

Surveillance et prévention des accidents exposant au sang et VIH dans des hôpitaux de pays en voie de développement.

DABIS François

Évaluation d'interventions peri-partum dirigées vers l'infection à VIH de la mère et de l'enfant en Afrique : DITRAME PLUS-1. *

LEROY Valériane

Évaluation d'interventions post-partum dirigées vers l'infection à VIH de la mère et de l'enfant en Afrique : DITRAME PLUS-2. *

DIAGBOUGA Serge

Faisabilité de l'implantation dans les laboratoires africains d'une technique alternative de mesure des lymphocytes CD4 circulants chez les patients infectés par VIH ; mise en place d'un contrôle de qualité international.

GERMANI Yves

Amélioration de la prise en charge de la diarrhée de l'adulte au cours du sida en Afrique et recherche des bactéries entéropathogènes opportunistes non répertoriées.

LAGARDE Emmanuel

Nature et impact des préventions du sida en zone rurale d'Afrique. Une étude de 4 populations sous observation démographique.

LANDMAN Roland

Protocoles de thérapeutiques antirétrovirales de l'adulte infecté par le VIH en Afrique. *

LHUILIER Dominique

Représentations et pratiques des personnels de santé face au VIH et aux infections nosocomiales en milieu hospitalier africain (Burundi).

RACCURT Christian

Circulation de *cryptosporidium sp.* dans les écosystèmes en Haïti et conséquences pour les populations infectées par le VIH.

* Projets en co-financement VIH PAL-Anrs

Étude de la fréquence de la réinfection et de la réactivation par *M.tuberculosis* dans les cas de tuberculose pulmonaire récidivante chez les malades VIH+ et VIH- à Abidjan et Bangui

Responsables scientifiques

BOULAHBAL Fadila

JOUAN Marc

Unité de Génétique
mycobactérienne
Institut Pasteur
28, rue du Docteur Roux
75015 PARIS (France)

Équipes associées

COULIBALLY Issa Malik

Comité national de lutte contre
le sida, MST et tuberculose
BP 21 13 ABIDJAN 04
(Côte-d'Ivoire)

BONARD D.

CEDRES - Centre de diagnostic et de
recherche sur les infections opportu-
nistes et le SIDA
CHU de Treichville
ABIDJAN (Côte-d'Ivoire)

DOSSO M.

Institut Pasteur d'Abidjan
ABIDJAN (Côte-d'Ivoire)

COULIBALLY Doulourou

Comité national de lutte contre
le sida, MST et la tuberculose
BP 21 13 ABIDJAN 04
(Côte-d'Ivoire)

KASSA-KELEMBHO Éric

Institut Pasteur de Bangui
BP 923
BANGUI (République centrafricaine)

GLAZIOU Ph.

Institut Pasteur de Phnom-Penh
PHNOM-PENH (Cambodge)

Les modalités d'acquisition et de circulation de *M.tuberculosis* restent mal connues chez les patients infectés par VIH vivant dans des pays à forte prévalence de tuberculose. La tuberculose pulmonaire récidivant au cours du sida peut en effet être la conséquence soit d'une réactivation de *M.tuberculosis* à la faveur de l'immunodépression (souche identique à celle isolée lors de l'épisode précédent) soit d'une réinfection (nouvelle souche bacillaire). Des profils différents de sensibilité aux anti-tuberculeux peuvent être liés à ces modes de transmission. Une étude réalisée en Afrique du sud a révélé un risque accru de réinfection. Au Kenya l'analyse de cas de tuberculose pulmonaire récidivante chez des personnes infectées par le VIH révèle une égale répartition des situations de réinfection/réactivation. Dans les pays à haute prévalence de tuberculose, les réinfections au cours de l'infection VIH peuvent s'accompagner de variations des profils de résistance des souches.

L'objectif de cette étude prospective multicentrique est de mesurer l'impact de l'infection VIH sur la prévalence des cas de réactivation de la tuberculose et des cas de réinfection parmi les patients porteurs de tuberculose pulmonaire en situation de retraitement (après une rechute, un échec ou abandon d'une première cure) à Bangui et à Abidjan. Pour répondre à cette question une analyse des souches de *M.tuberculosis* isolées dans les situations de retraitement est réalisée par typage moléculaire en complément de l'analyse des caractéristiques cliniques et épidémiologiques.

Les résultats de cette étude permettront de préciser pour chaque population étudiée les modalités de transmission de la tuberculose au cours de l'infection par le VIH et d'orienter la rédaction de recommandations pour la prévention de la tuberculose et la réduction des risques de réactivation dans ces collectivités.

Surveillance et prévention des accidents exposant au sang et VIH dans des hôpitaux de pays en voie de développement

Responsable scientifique

BOUVET-KOSKAS Elisabeth

Groupe d'étude des risques d'exposition des soignants (GERES)
Faculté de Médecine X. Bichat
16, rue Henri Huchard
75870 PARIS Cedex 18 (France)

Équipes associées

DIARRA-NAMA Alimata Jeanne

Institut national de Santé publique
Avenue Nangui Abrogoua
BP V47
ABIDJAN (Côte d'Ivoire)

KOUMARE Abdel Karim

Service de Chirurgie
Hôpital du Point G
BP 333
BAMAKO (Mali)

Le risque d'Accident professionnel exposant à du sang (AES) de patients porteurs d'un pathogène transmissible est une préoccupation quotidienne des soignants. Le risque de transmission suite à une blessure percutanée est élevé dans les pays ayant une forte prévalence d'infection par le VIH, le VHC et le VHB et qui manquent de matériels de sécurité permettant de réduire ce risque. Le GERES (Groupe d'étude du risque d'exposition au sang), association pluridisciplinaire constituée d'infirmières, de médecins hospitaliers, de médecins du travail, de surveillantes hygiénistes, de pharmaciens s'est donnée pour objectif la prévention de ces risques. Dans les pays en voie de développement (Afrique sub-saharienne, Asie du Sud-Est) toutes les conditions sont réunies pour que le personnel soignant soit particulièrement exposé - forte prévalence des infections, manque de moyens et d'information sur ces sujets.

La protection des soignants devient donc une priorité, au moment où la charge de soins hospitaliers prodigués aux personnes vivant avec le VIH/sida va s'accroître.

Ce projet propose – après une phase préliminaire d'analyse de la situation – de mettre en place une politique de prévention des AES adaptée à l'exercice en milieu hospitalier à faible niveau de ressources. Dans un premier temps, un audit évaluera le risque lié aux AES tant sur le plan quantitatif que qualitatif. Le GERES apportera son expertise dans la méthodologie de mise en place, dans un deuxième temps, d'un système de surveillance prospective des AES, dans l'identification des procédures de soins à risque. Il s'agira également d'identifier les partenaires locaux, relais au long cours de la prévention dans les établissements. À partir des résultats de l'audit, les priorités seront définies avec les intervenants locaux et une stratégie adaptée au contexte sera établie : réunions, enquêtes par service sur les pratiques de soins et les risques ; des formations complémentaires, la création de commissions au sein de l'hôpital.

Une évaluation à distance est proposée afin d'assurer le suivi tant sur l'instauration du système de surveillance des AES que sur la mesure de l'impact des stratégies mises en place.

L'impact attendu d'un tel projet concerne de multiples aspects : réassurance et motivation des soignants, systématisation du recueil des AES par renforcement des structures locales, amélioration de l'accès et de la qualité des soins pour tous les patients, prise en charge du personnel exposé, notamment en termes de chimioprophylaxie post-exposition.

Évaluation d'interventions péri-partum dirigées vers l'infection à VIH de la mère et de l'enfant en Afrique : DITRAME PLUS-1 *

Responsables scientifiques

DABIS François

LEROY Valériane

Unité Inserm 330

Institut de Santé publique, Épidémiologie et Développement

Université Victor Segalen Bordeaux 2

146, rue Léo Saignat

33076 BORDEAUX Cedex (France)

Équipes associées

WELFENS EKRA Christiane

Service de Gynécologie-Obstétrique

CHU de Yopougon

21 BP 637

ABIDJAN 21 (Côte d'Ivoire)

TIMITE Marguerite

Service de Pédiatrie

CHU de Yopougon

21 BP 637

ABIDJAN 21 (Côte d'Ivoire)

NOBA Valentin

FSTI/PNLS

04 BP 2113

ABIDJAN (Côte d'Ivoire)

COMBE Patrice

ROUET François

CEDRES

CHU de Treichville

BP V3

ABIDJAN (Côte d'Ivoire)

VAN DE PERRE Philippe

Centre Muraz

01 BP 153

BOBO DIOULASSO (Burkina Faso)

Évaluer en Afrique l'efficacité d'une combinaison thérapeutique de zidovudine (ZDV) et névirapine (NVP) administrée en peri-partum à la femme enceinte et au nouveau-né dans la réduction de la transmission mère-enfant (TME) du VIH-1, estimée à l'âge de deux mois, par rapport à un régime court de ZDV en monothérapie. Évaluer la tolérance clinique et biologique de cette intervention au cours des deux premiers mois.

Un régime court d'AZT administré dans le peri-partum est la seule intervention actuellement validée en Afrique et réduit le risque de TME d'environ 40 % à l'âge de six mois dans les conditions de réalisation des essais thérapeutiques, avec allaitement prédominant. L'AZT administré au nouveau-né et/ou la NVP administrée à la femme en travail et au nouveau-né sont des approches prometteuses, isolément ou en combinaison avec le régime court déjà validé.

Le projet DITRAME PLUS fait suite à l'essai DITRAME Anrs 049 mené à Abidjan et Bobo Dioulasso. DITRAME PLUS-1 est la première partie d'un projet global évaluant consécutivement trois types de mesures visant en Afrique à éviter des cas d'infection pédiatrique à VIH et à réduire la mortalité et la morbidité infantiles qui en résultent.

Cohorte thérapeutique non randomisée. La cohorte inclura toute femme dont le diagnostic sérologique d'infection à VIH-1 ou VIH 1+2 est connu d'elle-même, confirmé sur deux prélèvements, d'âge gestationnel 36 semaines et consentant à participer. Le traitement par ZDV consistera en 600 mg par jour en deux prises *per os* à partir de l'inclusion, plus une dose de charge *per os* de 600 mg en début du travail. L'enfant recevra dès sa naissance un traitement d'une semaine, 2 mg/kg de ZDV en sirop toutes les six heures. Un traitement minute d'un comprimé de NVP à 200 mg sera pris par la femme en début de travail. Un traitement minute de 2 mg/kg de NVP en sirop sera pris par le nouveau-né au troisième jour. Le traitement maternel associé comportera une supplémentation en multivitamines, fer, folates et une prophylaxie anti-palustre. Le critère de jugement principal sera le taux de TME du VIH-1 estimé comme la probabilité pour un enfant d'être infecté à l'âge de deux mois sur la base des résultats de PCR ADN VIH réalisée sur les prélèvements séquentiels collectés à J3, J30 et J60. Les critères de jugement secondaires sont la fréquence de l'anémie chez l'enfant, et du rash cutané chez la mère et l'enfant. Le taux de TME dans la cohorte pourrait être de 0,08 à l'âge de deux mois si le traitement combiné a pu être initié entre 36 et 38 semaines de gestation (cohorte n° 1). Cette estimation aura une précision de 20 % si la cohorte n°1 inclut 1 000 femmes. Le taux de TME dans la cohorte n° 2, initiant le traitement plus tard et de taille deux fois moins importante (N=500), devrait être de 0,16 et estimé également avec une précision de 20 %. La cohorte recevant le traitement de référence par l'AZT en monothérapie dès 36 semaines et recrutée pendant la même période par le Fonds de solidarité thérapeutique international (FSTI) à Abidjan sera utilisée comme groupe de comparaison (N=500, avec un taux de TME estimé à 0,16).

Début prévisionnel des inclusions : janvier 2000. Durée de l'étude (pour 1 500 inclusions) : janvier 2000 - juin 2002 pour la phase d'inclusion, septembre 2002 pour l'objectif principal de DITRAME PLUS-1, le suivi se poursuivant jusqu'à l'âge de deux ans dans le cadre de DITRAME PLUS-2.

Réponse à deux questions de santé publique en Afrique : 1) Peut-on éviter la plus grande partie de la transmission peri-partum par une intervention médicamenteuse courte, simple et d'un coût acceptable ? 2) Peut-on réduire de manière sensible la transmission peri-partum lorsqu'un traitement sub-optimal a été administré aux femmes enceintes VIH+ dépistées tardivement en fin de grossesse ?

* Projet en co-financement VIH PAL-Anrs

Évaluation d'interventions post-partum dirigées vers l'infection à VIH de la mère et de l'enfant en Afrique : DITRAME PLUS-2 *

Responsables scientifiques

LEROY Valérie

DABIS François

Inserm U330

Institut de santé publique, épidémiologie et développement (ISPED)

Université Victor Segalen Bordeaux 2

146, rue Léo Saignat

33076 BORDEAUX Cedex (France)

Équipes associées

WELFFENS EKRA Christiane

Service de Gynécologie-Obstétrique

CHU de Yopougon

21 BP 637

ABIDJAN 21 (Côte d'Ivoire)

TIMITE Marguerite

Service de Pédiatrie

CHU de Yopougon

21 BP 637

ABIDJAN 21 (Côte d'Ivoire)

NOBA Valentin

FSTI/PNLS

04 BP 2113

ABIDJAN (Côte d'Ivoire)

COMBE Patrice

ROUET François

CEDRES

CHU de Treichville

BP V3

ABIDJAN (Côte d'Ivoire)

VAN DE PERRE Philippe

Centre Muraz

01 BP 153

BOBO DIOULASSO (Burkina Faso)

Il est nécessaire d'évaluer des alternatives à l'allaitement maternel pour maximiser l'effet des interventions périnatales destinées à réduire le risque de transmission mère-enfant (TME) de l'infection par le VIH en Afrique. L'évaluation de la prise en charge des enfants infectés mal systématisée jusqu'à présent s'impose également.

Évaluer l'efficacité sur le terrain de la proposition systématique d'un paquet d'interventions post-partum aux femmes infectées par le VIH (VIH+) ayant bénéficié d'une intervention périnatale visant à réduire la TME du VIH dans le cadre du projet DITRAME PLUS-1. Ce paquet associera d'une part, une intervention nutritionnelle pour l'ensemble des enfants exposés au VIH et d'autre part, une prophylaxie médicamenteuse par le cotrimoxazole (CMX) pour les enfants infectés.

Cohorte prospective de mères VIH+ et de leurs enfants avec proposition systématique d'intervention à Abidjan en Côte d'Ivoire. D'autres sites pourront être ouverts pour accélérer le processus d'inclusion.

L'intervention nutritionnelle proposera une supplémentation pédiatrique en micronutriments (vitamine A) et une proposition de deux alternatives à l'allaitement maternel prolongé : allaitement artificiel exclusif dès la naissance (avec inhibiteur de la montée laiteuse : cabergoline) ou arrêt précoce de l'allaitement naturel à partir de trois mois. Une proposition de contraception postnatale sera également offerte aux femmes. La prise en charge spécifique des nourrissons infectés par le VIH sera assurée par la prophylaxie primaire des infections opportunistes et bactériennes sévères par CMX à raison de 25 mg/kg/j *per os* (sirop) à partir du diagnostic d'infection à VIH et au minimum jusqu'à leur premier anniversaire.

Toute femme enceinte VIH+ incluse dans le projet DITRAME PLUS-1 sera éligible pour le projet DITRAME PLUS-2 avec les critères suivants :

- Infection à VIH-1 ou VIH 1+2 dont le diagnostic est confirmé sur deux prélèvements.
- Femme ayant bénéficié d'un conseil pré-test et post-test et ayant pris connaissance du résultat de son statut sérologique.
- Femme âgée de 16 ans ou plus le jour de l'inclusion.
- Grossesse évolutive d'âge gestationnel de 36 semaines d'aménorrhée révolues ou plus le jour de l'inclusion.
- Taux d'hémoglobine (7 g/dl) à l'inclusion.
- Résidence permanente dans un périmètre proche autour du centre où se déroule le projet.
- Absence de contre-indication à l'AZT ou la névirapine.
- Obtention d'un consentement éclairé écrit avec remise et explication de la note d'information.
- Ayant accouché d'au moins un enfant né vivant :

• Critères de jugement

– Pour tous les enfants, de la naissance à 24 mois :

- * Incidence de l'infection pédiatrique à VIH secondaire à une transmission postnatale par l'allaitement maternel.
- * Incidence d'un événement grave (infection respiratoire, diarrhée ou malnutrition) ayant conduit à une hospitalisation ou au décès de l'enfant.

– Pour tous les enfants infectés, à partir du début de leur prophylaxie par CMX :

- * Incidence de la morbidité et mortalité par infections opportunistes et infections bactériennes sévères.
- * Incidence des effets secondaires : réactions allergiques et cutanées, anomalies hématologiques, hépatiques ou rénales.

.../...

.../...

- * Bonne (ou mauvaise) observance thérapeutique.
- * Survenue d'une résistance bactérienne au CMX.
- Pour la mère jusqu'à 24 mois post-partum :
 - * Acceptabilité de l'intervention nutritionnelle
 - * Si allaitement artificiel exclusif choisi : acceptabilité et observance de la cabergoline.
 - * Fertilité : acceptabilité de la contraception postnatale et incidence des grossesses ultérieures dans les deux ans.
- Suivi des couples mère-enfant
 - Suivi clinique : hebdomadaire le premier mois, puis mensuel jusqu'au premier anniversaire puis trimestriel jusqu'au deuxième anniversaire. Prélèvements sanguins de l'enfant : J3, J30, J60, J90 puis trimestriel jusqu'à 24 mois.
 - Durée prévisionnelle des inclusions : janvier 2000 – juillet 2002. Phase de suivi : jusqu'à juillet 2004.

Les résultats du programme de recherche DITRAME PLUS-2 auront des implications nationales dans les pays concernés et internationales en Afrique pour guider les stratégies décisionnelles relatives à l'alimentation du nourrisson et les stratégies de prise en charge des enfants infectés par le VIH.

* Projet en co-financement VIHPAL-Anrs

Faisabilité de l'implantation dans les laboratoires africains d'une technique alternative de mesure des lymphocytes CD4 circulants chez les patients infectés par le VIH ; mise en place d'un contrôle de qualité international.

Responsable scientifique

DIAGBOUGA Serge

Laboratoire d'Immunologie
Centre Muraz (OCCGE)
01 BP 153
BOBO-DIOULASSO (Burkina Faso)

Équipes associées

WEISS Laurence

Inserm U430
96, rue Didot
75014 PARIS (France)

BOUGOUDOGO Flabou

Laboratoire de Bactériologie - Virologie
Institut national de Recherche et de Santé publique
BP 1771
BAMAKO (Mali)

CLERC Laurent

Service de Médecine interne
BP 521
NIAMEY (Niger)

INWOLEY André

CEDRES/PACCI
CHU Trechville
BP V3
ABIDJAN (Côte d'Ivoire)

KARITA Étienne

Laboratoire national de Référence
BP 4668
KIGALI (Rwanda)

MBOUP Souleymane

Laboratoire de Bactériologie-Virologie
Université Cheikh Anta DIOP
CHU Le Dantec
BP 7325
DAKAR (Sénégal)

PRINCE-DAVID Mireille

Centre national pour les tests VIH/MST,
PNLS
CHU TOKOIN
BP 57
LOME (Togo)

SOUDRE Robert

Service des Laboratoires
Centre hospitalier national Yalgado
Ouédraogo
OUAGADOUGOU (Burkina Faso)

La prise en charge médicale des malades du VIH/sida nécessite la connaissance du niveau des défenses du système immunitaire évalué par le nombre des lymphocytes CD4+. La méthode de référence pour déterminer le nombre des lymphocytes CD4+ est la cytométrie en flux, méthode malheureusement onéreuse et lourde et donc inaccessible à la grande majorité des pays africains. De nombreuses méthodes alternatives moins lourdes, peu chères ont été mises au point et ont été évaluées par rapport à la méthode de cytofluorométrie et l'une d'entre elles, Dynabeads nous paraît fort intéressante. L'objectif du projet est de démontrer que cette méthode alternative est faisable par des techniciens qui travaillent dans des hôpitaux et des laboratoires de niveau de base en Afrique. Une évaluation étoffée de ce transfert de technologies et la mise en place effective de cette méthode alternative pour la numération des lymphocytes CD4+ passe par la mise en place d'un réseau de contrôle de qualité de cette numération et par la détermination du rapport coût-efficacité de cette intervention.

Trente six techniciens de laboratoire originaires de 5 pays d'Afrique seront formés à la technique Dynabeads pour la détermination des lymphocytes CD4+ du sang périphérique. Ils seront également formés à une méthode de marquage et de fixation du sang total pour une analyse différée des lymphocytes CD4+ en cytométrie en flux. Dans chaque pays, les échantillons de sang seront obtenus de 30 sujets comprenant des enfants et des adultes séronégatifs et séropositifs pour le VIH+.

Un contrôle de qualité « transversal » de ces numérations sera organisé :

- 1) par la comparaison des résultats obtenus sur sang frais par les techniciens avec la technique Dynabeads et ceux obtenus sur les mêmes échantillons par le Centre Muraz avec la même technique. Le contrôle de qualité sur du sang frais est faisable pour la grande majorité des pays africains impliqués dans le projet, car une liaison avion en moins de 12 heures est possible avec le Centre Muraz. Cependant, pour trois autres sites, pour lesquels une liaison avion n'est possible qu'entre 36 heures voire 48 heures avec le Centre Muraz, des résultats obtenus toutes les 12 heures pendant 48 à 72 heures sur les mêmes échantillons sanguins conservés à température ambiante avec la technique Dynabeads permettraient de juger de la faisabilité de ce type de contrôle de qualité ;
- 2) par l'analyse de la corrélation entre les valeurs obtenues par les techniciens en utilisant la technique Dynabeads et celles obtenues sur les mêmes échantillons sanguins par 3 centres (Abidjan, Dakar, et Bobo-Dioulasso) qui utiliseront la méthode de cytométrie en flux.

Le suivi longitudinal des 25 sujets séropositifs (à 4 reprises dans le temps sur une année) devrait permettre non seulement de tester la technique Dynabeads dans une large gamme de valeurs de CD4, mais également d'assurer de manière permanente la formation continue et donc de corriger au fur et à mesure les insuffisances des techniciens de laboratoire, mais également d'assurer un contrôle de qualité longitudinal par l'analyse de la capacité de cette méthode alternative à mesurer les changements du nombre des lymphocytes CD4+ dans le temps.

La démonstration complète de la faisabilité de la méthode alternative Dynabeads revêt de multiples intérêts à la fois pour les patients VIH+ en Afrique qui auront désormais accès à la numération des lymphocytes CD4+, que pour les autorités sanitaires, les programmes nationaux de lutte contre le sida qui pourraient négocier ces réactifs à moindre coût. Un atelier international organisé à la fin du projet devrait réunir tous les participants ainsi que de nombreuses organisations internationales et des ONG impliqués dans la lutte contre le VIH/sida afin d'en tirer et de diffuser toutes les recommandations des résultats du projet de faisabilité.

Amélioration de la prise en charge de la diarrhée de l'adulte au cours du sida en Afrique et recherche des bactéries entéropathogènes opportunistes non répertoriées

Responsables scientifiques

GERMANI Yves

Unité des Maladies infectieuses opportunistes
Institut Pasteur de Bangui
BP 923
BANGUI (République centrafricaine)

Équipes associées

MINSSART Pierre

Service de Médecine interne
Hôpital Communautaire
BANGUI (République centrafricaine)

GLAZIOU Philippe

Épidémiologie
Institut Pasteur du Cambodge
PHOM-PENH (Cambodge)

VOHITO Michel

Service d'Hépatogastroentérologie et Médecine interne
Hôpital de l'Amitié
BANGUI (République centrafricaine)

YASSIBANDA Simon

Gastro-Entérologie
Hôpital de l'Amitié
BANGUI (République Centrafricaine)

AIDARA Awa

Laboratoire de Bactériologie expérimentale
Institut Pasteur de Dakar
36, avenue Pasteur
BP 220
DAKAR (Sénégal)

MBOUP Souleymane

Laboratoire de Bactériologie et de Virologie
Hôpital Le Dantec
DAKAR (Sénégal)

N'DIAYE A. G.

DAKAR (Sénégal)

KANE C. T.

DAKAR (Sénégal)

DIALO A. G.

Bactériologie - Virologie
DAKAR (Sénégal)

Deux objectifs.

- 1) Améliorer la prise en charge thérapeutique des diarrhées associées au sida de l'adulte en Côte-d'Ivoire en développant des algorithmes d'orientation du diagnostic et de traitement, en s'appuyant sur l'expérience acquise en République centrafricaine et au Sénégal.
- 2) Rechercher les bactéries entéropathogènes opportunistes non répertoriées échappant à la coproculture conventionnelle, afin de mettre en place les traitements adaptés, et actualiser les algorithmes développés.

Dans les pays de l'Afrique sub-saharienne où l'infection VIH sida n'est pas maîtrisée (Centrafrique, Sénégal, Côte-d'Ivoire ont respectivement des séroprévalences VIH de 15, 1, 10 %), la prise en charge des diarrhées au cours du sida demeure un problème de santé publique, pour lequel les algorithmes ONU sida d'aide à la prise en charge thérapeutique des malades du sida sont souvent inefficaces. Ce constat d'échec a été à l'origine d'un premier projet Anrs destiné à améliorer la prise en charge de la diarrhée de l'adulte africain au cours du sida. L'étude multicentrique en cours met en œuvre à Bangui et à Dakar un même protocole qui permet des comparaisons et un travail synergique. À Bangui, le projet est plus avancé et a permis :

- d'inventorier les agents entéropathogènes stricts et opportunistes en cause en fonction du stade de l'infection VIH sida,
 - d'identifier plusieurs causes d'échecs des algorithmes actuels de l'OMS et d'en proposer de nouveaux dont l'évaluation est très encourageante,
 - de réunir dans le cadre d'une étude pilote, un faisceau d'arguments cliniques, épidémiologiques et microbiologiques en faveur du rôle entéropathogène opportuniste de bactéries réputées commensales, au cours de diarrhées demeurant sans étiologie après les analyses bactériologiques, mycologiques et parasitologiques conventionnelles.
- L'inventaire des agents pathogènes est en cours à Dakar et le rôle entéropathogène opportuniste de bactéries encore non répertoriées est également avancé. Sur les deux sites, suffisamment de particularités épidémiologiques, cliniques et microbiologiques ont été mises en évidence pour conclure qu'il est impossible de proposer chez l'adulte, un algorithme de prise en charge unique de la diarrhée au cours du sida. Cette conclusion converge avec celle de l'ONU sida.

Inclure le site d'Abidjan qui n'arrive pas à résoudre les problèmes de prise en charge des diarrhées de l'adulte au cours du sida, en renouvelant une démarche validée à Bangui et à Dakar selon la procédure suivante :

- doter ce site d'un plateau technique actualisé dans l'investigation microbiologique des diarrhées au cours du sida,
- former les microbiologistes aux techniques d'investigations complémentaires des diarrhées en utilisant le site de Dakar,
- utiliser l'expertise du site de Bangui.

Par comparaison avec les autres sites, il sera déterminé si des particularités existent malgré certaines similitudes entre ce toposite et celui de Dakar. De là, il sera établi si des algorithmes communs à l'Afrique de l'ouest peuvent être proposés.

L'investigation des diarrhées qui demeurent sans étiologie après les procédures de diagnostics conventionnels a une visée pragmatique et s'intéressera dans un premier temps aux bactéries entériques réputées commensales évoluant vers un mode pathogène, pour lesquels il existe des possibilités d'accès à un traitement anti-infectieux en Afrique. La

.../...

.../...

SOW Pape Salif

Service des Maladies infectieuses
CHU de Fann
DAKAR (Sénégal)

PERRET Jean-Louis

Service de Médecine interne
Hôpital principal
DAKAR (Sénégal)

N'DOYE Ibra

Programme national de lutte contre
le sida
DAKAR (Sénégal)

SAMB Badara

INSERM U88
DAKAR (Sénégal)

COULAUD Jean-Pierre

IMEA
Hôpital Bichat - Claude Bernard
PARIS (France)

DELAPORTE Éric

DAKAR (Sénégal)
MONTPELLIER (France)

NDRI YOMAN Thérèse

Service de Médecine et
d'Hépatogastro-Entérologie
21 BP 632
ABIDJAN 21 (Côte-d'Ivoire)

DOSSO BRETIN Mireille

Service de Microbiologie
Institut Pasteur d'Abidjan
ABIDJAN (Côte-d'Ivoire)

KADIO Auguste

CHU de Yopougon
Service des Maladies infectieuses et
tropicales
ABIDJAN (Côte-d'Ivoire)

MAHASSADI Alassan Kouamé

CHU de Yopougon
Service de Gastro-Entérologie
ABIDJAN (Côte-d'Ivoire)

COMBES Patrice

CHU de Treichville
CEDRES
ABIDJAN (Côte-d'Ivoire)

LE BOURGUENEC Chantal

Unité de Pathogénie bactérienne des
Muqueuses
Institut Pasteur
25-28, rue du Docteur Roux
75724 PARIS Cedex 15 (France)

méthode : l'étude des flores entériques monomorphes s'appuie sur les résultats d'une étude pilote conduite à Bangui et des observations faites sur le site de Dakar. L'identification des mécanismes de virulence en cause pour ces bactéries pathogènes opportunistes non répertoriées sera engagée dans le but de déterminer la nature du pouvoir entéropathogène (invasif, attachement/effacement, cytotoxique, cytotonique), d'adapter les outils de diagnostic, de justifier leur recherche et une prise en charge thérapeutique adaptée.

Résultats attendus : Améliorer la prise en charge des diarrhées associées au sida de l'adulte en Côte-d'Ivoire à l'aide d'algorithmes adaptés, considérant les particularités microbiologiques et épidémiologiques ivoiriennes. Identifier les bactéries entéropathogènes opportunistes responsables des diarrhées en échec de diagnostic lors de la coproculture conventionnelle, et les traiter.

Après la mise en place des moyens de la première phase du projet (investigations épidémiologiques), les difficultés opérationnelles rencontrées sur le site d'Abidjan ont conduit à décaler le lancement de la seconde phase. Celle-ci sera reprise après une analyse des résultats préliminaires correspondant aux moyens engagés.

Nature et impact des préventions du sida en zone rurale d'Afrique. Une étude de quatre populations sous observation démographique.

Responsable scientifique

LAGARDE Emmanuel

Inserm U88

Épidémiologie, santé publique et environnement professionnel et général : méthodes et applications

14, rue du Val d'Osne

Hôpital national de Saint-Maurice

94410 SAINT-MAURICE (France)

Équipe associée

NDOYE Ibrahima

Programme national de lutte contre le sida

Institut d'Hygiène sociale

BP 435

DAKAR (Sénégal)

Ce projet de recherche s'inscrit dans un programme sur les comportements et les MST en zones rurales d'Afrique (MECORA). Ce programme MECORA est une étude longitudinale menée auprès de 4 populations sur une période de 4 ans. Une première phase consiste à recueillir des informations sur les comportements à risque, les attitudes et les perceptions vis-à-vis du sida et des autres MST. À cette fin, un échantillon de 1 000 adultes a été interrogé et testé dans chacun des sites. Cette première phase vient de s'achever. La deuxième phase consiste à répéter ces enquêtes auprès de la même population afin de mesurer les évolutions de comportements, connaissances et attitudes. Cela sera possible car les sites ont été choisis parce qu'ils font tous l'objets d'un suivi démographique (une liste de la population est régulièrement mise à jour).

Le présent projet s'inscrit dans l'intervalle qui sépare les deux phases du programme MECORA. Il consiste à recenser les actions de préventions et d'information sur le sida et les MST qui atteignent dans cet intervalle les communautés rurales choisies. Ces informations seront nécessaires lors de l'exploitation de la deuxième phase du programme MECORA lors de laquelle il faudra mettre en relation les changements observés et les campagnes de prévention qui auront eu lieu.

Le projet s'appuie pour l'essentiel sur un coordinateur basé au Sénégal qui a recruté et anime un réseau d'informateurs sentinelles chargés d'effectuer une veille des mesures de préventions dans leur zone de résidence (les 4 sites ruraux inclus). Les informations ainsi collectées permettent d'élaborer un calendrier descriptif de ces actions de préventions. Il peut s'agir des campagnes de prévention mais aussi de tous les événements relatifs à ces maladies et à leur prévention (conseil de femmes, de jeunes, de chefs, rumeurs, réunions politiques, culturelles, théâtre). Les messages délivrés par les médias et particulièrement par la radio sont également répertoriés, ainsi que ceux délivrés à l'école. De même, une attention est portée aux messages de prévention intégrés dans les pratiques de santé, de dépistage, les pratiques religieuses, les cérémonies traditionnelles, les événements communautaires.

Ces relevés seront complétés par des mesures d'impact auprès de petits échantillons et par le suivi de variables d'activité (distribution/vente de préservatifs, dépistage).

Protocoles de thérapeutiques antirétrovirales de l'adulte infecté par le VIH en Afrique *

Responsable scientifique

LANDMAN Roland

IMEA

46, rue Henri Huchard
75018 PARIS (France)

Équipes associées

NDOYE Ibrahim

Institut d'Hygiène sociale
BP 34
DAKAR (Sénégal)

DELAPORTE Éric

Institut de Recherche
pour le Développement
911, avenue Agropolis
34032 MONTPELLIER Cedex 1 (France)

VRAY Muriel

Inserm SC4
Service des Maladies infectieuses
Hôpital Paul Brousse
14, avenue Paul Vaillant-Couturier
94804 VILLEJUIF Cedex (France)

GIRARD Pierre-Marie

Service des Maladies infectieuses et
tropicales
Hôpital Rothschild
33, boulevard de Picpus
75012 PARIS (France)

L'objectif de ces études pilotes est d'évaluer trois stratégies de combinaisons antirétrovirales en Afrique. Les principes fondant cette approche de recherche clinique sont détaillés dans le projet. En bref, le constat est fait de l'impérieuse nécessité d'évaluer la faisabilité, la tolérance et l'efficacité de combinaisons antirétrovirales épargnant des inhibiteurs de protéase dans des pays ayant encore peu accès aux antirétroviraux tout en possédant des structures de soin et de recherche susceptibles d'être valorisées. Les traitements évalués correspondent à des combinaisons qui devraient aussi trouver leur place dans les pays du Nord du fait de la puissance antirétrovirale de l'Éfavirenz et de l'Abacavir. Les problèmes de compliance aux traitements étant en partie liés aux nombres de traitements et à leurs effets secondaires, des approches visant à diminuer le nombre de prise quotidienne et la tolérance sont indispensables. Les schémas proposés de prise unique ou bi-quotidienne sont destinés à améliorer la compliance au traitement antirétroviral. En Afrique, la prévalence importante de la tuberculose est une justification supplémentaire à privilégier en première intention des traitements sans inhibiteur de protéase connu pour leur interaction médicamenteuse avec les traitements antituberculeux. Ces études doivent servir de support aux études complémentaires virologiques et immunologiques relatives à la mise à disposition de tests simplifiés et moins coûteux d'évaluation de l'efficacité virologique et immunologique des traitements.

Trois essais de trithérapie en prise unique quotidienne ou bi-quotidienne sont proposés pour une durée de 18 mois. La poursuite de la prise en charge thérapeutique sera assurée par le programme national de lutte contre le sida.

Les points essentiels qui devraient assurer l'aboutissement du projet sont les suivants :

- 1) Engagement et expertise des sites choisis. Le Sénégal est loti de structures hospitalières et de laboratoires d'immunologie et de virologie. L'Institut d'Hygiène sociale et les services hospitaliers de Dakar sont engagés de longue date dans une collaboration bilatérale dans le domaine du VIH (Anrs par le projet SIDAK, IRD (Unité dirigée par Éric Delaporte), relation avec l'Institut de Médecine et d'Épidémiologie africaine (IMEA). Le Sénégal est un des premiers pays africains ayant mis en place après 1998, un programme d'accès aux antirétroviraux.
- 2) La mise à disposition récente d'antirétroviraux dont l'efficacité intrinsèque semble similaire à celle des inhibiteurs de la protéase permet d'envisager des traitements plus facilement administrables que par le passé et répond aux problèmes que posent les interactions médicamenteuses entre inhibiteurs de la protéase et traitements antituberculeux.
- 3) L'engagement formel des programmes nationaux de lutte contre le sida de maintenir le traitement chez les patients recrutés au-delà de la période de l'essai thérapeutique.
- 4) C'est précisément pour assurer la faisabilité de ces essais, que l'option d'essais pilotes a été prise en connaissant leurs limites mais aussi les perspectives d'ouverture vers des essais contrôlés de plus grande envergure. Trois essais sont proposés pour une durée de 18 mois avec une mise en place nono prise.
 - Essai n° 1 ddI + 3TC + Efavirenz en prise unique quotidienne
 - Essai n° 2 d4T en prise bi-quotidienne + ddI/Efavirenz en prise unique quotidienne
 - Essai n° 3 d4T/3TC/Abacavir en prise bi-quotidienne
- 5) Les traitements de l'essai seront fournis par les laboratoires pharmaceutiques concernés : Glaxo-Wellcome, Bristol-Myers Squibb et Merk Sharp and Dohme.

* Projet en co-financement VIH PAL-Anrs

Représentations et pratiques des personnels de santé face au VIH et aux infections nosocomiales en milieu hospitalier africain (Burundi)

Responsable scientifique

LHULLIER Dominique

Laboratoire de Changement social
Université Paris 7
2, place Jussieu
75251 PARIS Cedex 05 (France)

Équipes associées

NIYONGABO Théodore

Centre de Formation et de Recherche
en Médecine et Maladies infectieuses
Faculté de Médecine de Bugumbura
BP 1020
BUGUMBURA (Burundi)

LAROUZE Bernard

Inserm U444
Épidémiologie et Sciences
de l'Information
Faculté de Médecine de Saint-Antoine
27, rue de Chaligny
75571 PARIS Cedex 12 (France)

BOUVET Élisabeth

Groupe d'étude des risques d'exposition
des soignants aux agents infectieux
(GERES)
Faculté de Médecine Xavier Bichat
16, rue Henri Huchard
75870 PARIS Cedex 18 (France)

Les objectifs sont : identifier les représentations et les pratiques professionnelles des personnels de santé face au VIH-sida et aux maladies contagieuses en milieu hospitalier africain (Burundi) ; analyser l'impact du sida sur les systèmes de santé et les soignants ainsi que les liens qui unissent les modes de prise en charge et la prévention ; identifier les freins et les conditions nécessaires au développement de pratiques de prévention et d'hygiène; réduire les risques sanitaires (AES, infections nosocomiales...).

Peu de travaux traitent de l'impact du sida sur le fonctionnement des services de soins et les pratiques des professionnels de santé ; ils n'abordent que succinctement la perception du risque de transmission à l'hôpital et le risque d'infections nosocomiales n'est pas évoqué. Cette recherche qualitative viendra compléter des études quantitatives sur la morbidité et la mortalité des soignants.

La problématique s'inscrit dans le cadre d'une analyse des fonctionnements institutionnels et professionnels. Le sida est traité comme révélateur de ces fonctionnements dans la dynamique du changement suscité par le développement de l'épidémie. L'exploration de l'impact du sida sur les systèmes de santé impose de remettre en question les frontières posées entre la prévention et la prise en charge du sida et de dépasser le morcellement des représentations des risques et des dispositions préventives.

L'importance des risques sanitaires en milieu hospitalier, tant pour les soignants que pour les patients, conduit à opter pour une recherche-action associant dans son dispositif les chercheurs et les praticiens hospitaliers (mise en place d'un comité de pilotage de la recherche, d'un comité de prévention, d'un groupe d'analyse des pratiques). Les outils de recueil des données sont l'observation des pratiques, l'entretien semi-directif, individuel et collectif, un questionnaire. L'expérimentation portera sur la définition et la mise en œuvre de mesures de prévention les plus adaptées au contexte et à l'évaluation des risques.

Durée globale des travaux : 2 ans. Le programme de travail prévoit 3 phases :

- Mise en œuvre du dispositif de collaboration chercheurs-praticiens et diagnostic de la situation locale : analyse des représentations, des pratiques, début de l'enquête épidémiologique, recherche bibliographique (durée : 6 mois).
- Définition et mise en œuvre de mesures de prévention adaptées à la spécificité des différents services et aux pratiques des différentes catégories professionnelles. Accompagnement et suivi. Recueil de données par observation des pratiques et entretiens (durée : 6 mois).
- Évaluation de l'impact de l'expérimentation. Analyse de la dynamique du changement suscité par la recherche-action. Rédaction du rapport de recherche (durée : 1 an).

Les résultats attendus : connaissances sur l'interdépendance entre représentations des risques et pratiques préventives dans leur double rapport de détermination et conséquences ; diminution des risques sanitaires en milieu hospitalier (AES, risque nosocomial) et développement de la prévention ; élaboration d'une méthodologie qui, adaptée, pourra être utilisée dans d'autres pays d'Afrique et plus généralement dans d'autres pays en voie de développement.

Circulation de *Cryptosporidium* sp. dans les écosystèmes en Haïti et conséquences pour les populations infectées par le VIH

Responsable scientifique

RACCURT Christian

Service de Parasitologie, Mycologie et Médecine des Voyages
CHU d'Amiens – Hôpital Sud
80054 AMIENS Cedex 1 (France)

Équipes associées

PAPE Jean W.

Centres GHESKIO
Institut national de Laboratoires et de Recherches
33, boulevard Hany Truman
Cité de l'Exposition
PORT-AU-PRINCE (Haïti)

BRASSEUR Philippe

Laboratoire de Parasitologie-Mycologie
CHU – Hôpital Charles Nicolle
1, rue de Germont
76031 ROUEN Cedex (France)

DEI-CAS Eduardo

Écologie du Parasitisme
Laboratoire des Écosystèmes
Institut Pasteur
1, rue du Professeur Calmette
59019 LILLE Cedex (France)

Les objectifs du projet sont :

- 1) de caractériser le réservoir et les sources de l'infection humaine par les souches de *Cryptosporidium* sp. en Haïti, pays en voie de développement fortement touché par la pandémie de sida, ceci étant un préalable nécessaire à la mise en place de mesures de prévention de la cryptosporidiose chez les patients infectés par le VIH ;
- 2) d'identifier les isolats des espèces du genre *Cryptosporidium* détectés chez l'homme, chez les hôtes vertébrés domestiques, synanthropes et sauvages ainsi que dans l'eau.

La prévalence de l'infection par le VIH chez l'adulte et chez l'enfant est élevée en Haïti. Dans ce pays, *Cryptosporidium* sp. est l'un des principaux agents pathogènes responsables de diarrhées graves chez ces patients. L'impact de la cryptosporidiose en termes de santé publique reste mal connu en l'absence de technique performante de diagnostic biologique utilisée en routine. Seuls les traitements antiviraux se sont avérés efficaces contre la cryptosporidiose. Ces thérapeutiques ne sont pas accessibles aux pays pauvres et les mesures de prévention restent le seul moyen de lutte contre cette parasitose. Dans les pays en voie de développement, les parasitoses liées à la contamination de l'environnement occupent une place importante. Mais le réservoir et les sources de l'infection humaine par *Cryptosporidium* sp. sont en fait peu connus. À l'aide d'outils de biologie moléculaire, il a été identifié chez *Cryptosporidium parvum* des génotypes propres à l'espèce humaine et d'autres propres aux bovins, ceux-ci étant plus rarement pathogènes chez l'homme. Dans le contexte haïtien, l'hypothèse de l'existence de souches d'origine animale (bovine ou autre) et d'origine humaine en tant qu'agents responsables de la cryptosporidiose du patient sidéen, doit être inventoriée.

Deux biotopes principaux situés en zone urbaine et en zone rurale seront étudiés. Des fèces d'animaux domestiques et sauvages y seront collectés et identifiés selon des critères morphologiques. La collecte des selles humaines sera effectuée chez les patients présentant une diarrhée ainsi que chez les sujets contacts issus de ces deux biotopes. La détection et l'identification des souches de cryptosporidies seront réalisées après concentration à l'aide des colorants cytochimiques en association avec des anticorps monoclonaux ainsi que des techniques de PCR faisant appel à des amorces permettant l'amplification de différents fragments de l'ADNr 18S. Ces mêmes techniques seront appliquées à l'étude des eaux de surface et du réseau d'adduction. La viabilité des parasites sera testée sur des modèles *in vivo* (souriceau nouveau né). La collecte des échantillons, la détection et l'identification des parasites seront effectuées dès le premier semestre par l'équipe haïtienne. Le typage des souches sera réalisé en un premier temps par les équipes amiénoises et lilloises durant les trois semestres suivants ; l'acquisition des techniques de détection, d'identification et de typage par l'équipe haïtienne se fera parallèlement. Les tests de viabilité seront réalisés par l'équipe rouennaise durant ces trois semestres, l'intégration des résultats par l'équipe coordonnatrice amiénoise se fera lors du quatrième semestre.

Les résultats attendus :

Le fonctionnement en réseau de quatre équipes de compétences spécifiques différentes, qui collaborent déjà ensemble, permettra d'obtenir à court terme des résultats de deux ordres :

- amélioration du diagnostic biologique de la cryptosporidiose chez le patient infecté par le VIH et en particulier l'enfant, grâce au transfert et à l'acquisition des techniques adaptées ;
- acquisition des connaissances sur la présence des types anthrophiles dans l'environnement.

À plus long terme, sur le plan scientifique, de nouveaux types au sein des espèces connues voire de nouvelles espèces pourront être identifiées ; sur le plan sanitaire, les bases sur lesquelles reposeront des mesures rationnelles de prévention de la cryptosporidiose humaine seront jetées.

2 Contrats de recherche financés

• Sur le paludisme

BOUDIN Christian

Les facteurs de blocage du développement de *Plasmodium falciparum* au cours de la phase précoce du cycle sporogonique chez le moustique.

CAPRON Monique

Neuropaludisme : approches épidémiologiques, expérimentales et pharmacologiques.

CARNEVALE Pierre

Évaluation de l'efficacité et de l'efficience des moustiquaires imprégnées d'insecticide contre des vecteurs partiellement résistants aux pyréthrinoïdes en zone de forêt dégradée pour des aménagements rizicoles à l'Ouest de la Côte d'Ivoire.

DRUILHE Pierre

Développement vaccinal pré-clinique de MSP3 contre les stades érythrocytaires de *P. falciparum*, et de LSA3 contre les formes pré-érythrocytaires, guidé par une analyse des réponses immunitaires et des mécanismes de défense.

FONTENILLE Didier

Anophèles d'Afrique : améliorer la lutte contre le paludisme en Afrique par la caractérisation biologique et génétique des populations de vecteurs.

FRAPPIER François

Recherche de substances naturelles à vocation antipaludique.

LE BRAS Jacques

Épidémiologie moléculaire de la résistance à la chloroquine, à l'amodiaquine, au proguanil et à la sulfadoxine-pyriméthamine en Afrique francophone.

PERRET Jean-Luc

Intérêt d'une supplémentation en thiamine dans les neuropaludismes de l'adulte à Dakar.

SERGHERAERT Christian

Optimisation d'antipaludiques par chimie combinatoire et association à des inhibiteurs de glutathion réductases en bithérapie.

TRAPE Jean-François

Recherche épidémiologique pour des approches thérapeutiques nouvelles et la définition de stratégies vaccinales face au paludisme chimiorésistant.

VIAL Henri

Chimiothérapie du paludisme via des effecteurs du métabolisme phospholipidique ; concrétisation d'une stratégie pro-drogue pour des composés actifs par voie orale.

Les facteurs de blocage du développement de *Plasmodium falciparum* au cours de la phase précoce du cycle sporogonique chez le moustique.

Responsable du projet

BOUDIN Christian

Laboratoire de recherche sur le paludisme
LAF 302
OCEAC
BP 288
YAOUNDE (Cameroun)

Équipes associées

BOURGOUIN Catherine

Laboratoire Écologie des systèmes vectoriels
Institut Pasteur
25, rue du Docteur Roux
75015 PARIS (France)

ARIEY Frédéric

Laboratoire du Paludisme
Institut Pasteur de Madagascar
BP 1274
101 – ANTANANARIVO (Madagascar)

Trois équipes du Sud et du Nord vont s'associer pour étudier certains mécanismes de blocage du cycle sporogonique précoce de *Plasmodium falciparum* chez le vecteur principal *Anopheles gambiae*. La phase précoce du cycle sporogonique de *P.falciparum* (gamétocytes à ookinètes), se déroulant dans l'estomac du moustique, est l'occasion d'une forte réduction parasitaire. Cette réduction affecte toutes les transitions de stade, à des degrés différents. Des études préliminaires à Yaoundé ont montré que les facteurs « hôte vertébré » (l'immunité naturelle bloquant la transmission du parasite chez le moustique) ne permettent d'expliquer qu'une partie des mécanismes de blocage. La majeure partie pourrait s'expliquer soit par des facteurs « moustique » soit par des facteurs « parasite ». De plus, les mécanismes et le niveau de blocage pourraient être différents selon la zone d'endémie et selon le vecteur. Pour ces raisons, 2 équipes du Sud (IP de Madagascar + IRD/OCEAC du Cameroun) vont travailler en zone d'endémie stable (Forêt au Cameroun et littoral à Madagascar) et en zone d'endémie instable (hauts plateaux malgaches et sahel sénégalais), sur des populations africaines noires ou métissées d'asiatiques. Les recherches porteront sur l'évaluation du rôle épidémiologique de la TBI naturelle.

L'approche expérimentale sera basée sur des expériences de gorgement artificiel des moustiques sur sang de porteurs de gamétocytes. L'analyse des facteurs « hôte vertébré » portera sur les facteurs sériques et non sériques. Des études longitudinales permettront d'évaluer la stabilité des facteurs bloquants (anticorps notamment et rôle des poussées gamétocytaires). Les cibles du blocage et les mécanismes d'inhibition seront étudiés par comptage des densités parasitaires des différents stades intra-stomacaux (IFI) et calcul d'un rendement parasitaire stade par stade, ceci en présence du sérum immun de l'hôte vertébré, ou en présence d'un sérum sain témoin.

En parallèle, une équipe du Nord (IP de Paris) travaillera sur la comparaison des mécanismes de blocage chez le moustique réfractaire (*Aedes aegypti*) et chez le moustique réceptif (*Anopheles gambiae*).

Le rôle de la trypsine dans le blocage du développement de *P.falciparum* chez *Aedes aegypti* sera évalué. La présence d'autres facteurs moustique bloquant sera analysée par fractionnement du contenu stomacal et évaluation du pouvoir bloquant de ces différentes fractions chez *Anopheles gambiae*. Le blocage du développement parasitaire sera fait par IFI sur le contenu stomacal du moustique infecté.

Nous espérons pouvoir faire la part des choses entre responsabilité de la TBI naturelle en fonction du faciès épidémiologique et responsabilité de certains « facteurs moustiques » en fonction du vecteur. Ces résultats seront à prendre en considération dans les programmes futurs de vaccination bloquant la transmission.

Neuropaludisme : approches épidémiologiques, expérimentales et pharmacologiques

Responsable scientifique

CAPRON Monique

Inserm U67
Institut Pasteur de Lille
BP 245
59019 LILLE Cedex (France)

Équipe associée

RIVEAU Gilles

Programme ESPOIR – Ministère de la Santé publique et de l'Action sociale
Région médicale de Saint-Louis
BP 394
SAINT-LOUIS (Sénégal)

L'absence de méthodes de prévention efficaces associée à la fréquence accrue de résistance à la chimiothérapie a entraîné le développement du paludisme et de ses complications, à l'échelon mondial. Malgré un réel effort de recherche, les mécanismes impliqués dans la physiopathologie de cette infection restent encore méconnus. Parmi les nombreuses raisons, on peut citer la complexité du cycle parasitaire mais aussi l'absence de modèles animaux adéquats. Des résultats épidémiologiques récents ayant suggéré que la recrudescence de formes neurologiques de paludisme dans la région du fleuve Sénégal pouvait être liée à la coexistence avec l'infection bilharzienne, d'introduction récente dans cette région, nous nous proposons d'analyser, dans les populations humaines infectées par *Plasmodium falciparum*, les modifications de marqueurs immunologiques selon la présence ou l'absence de co-infection bilharzienne. Parallèlement, nous développerons un modèle d'infection par *Plasmodium* chez le rat, qui présente le double avantage d'être plus proche de l'homme que la souris en ce qui concerne la réponse immunitaire de type Th2 et de constituer un modèle de choix non seulement pour l'étude expérimentale des co-infections *Schistosoma-Plasmodium* mais aussi pour les études pharmacologiques.

Les différentes approches expérimentales utilisées sont les suivantes :

- 1) Comparaison dans 2 populations de la région du fleuve Sénégal, infectées par *P. falciparum* seul (en aval du barrage) ou en association avec *Schistosoma* (en amont du barrage), du taux des marqueurs sériques prédictifs associés à la pathologie (TNF α , sTNF R, IFN γ , IL-10, ICAM-1) et de la réponse immunitaire vis-à-vis de différents antigènes de *P. falciparum* et de *Schistosoma* (dont l'antigène SEA et Sh28 GST, le candidat-vaccin contre la schistosomiase). Dans chaque groupe de populations, sont comparés les adultes et les enfants.
- 2) Établissement d'un modèle d'infection chez le rat : choix du meilleur couple *Plasmodium*/souche de rat ; étude des paramètres parasitologiques (parasitémie, symptômes neurologiques) et immunologiques (grâce aux outils que nous avons produits) ; immunomodulation active par une co-infection avec *Schistosoma mansoni* ou par injection de cytokines ou d'anti-cytokines ou même d'immunomodulateurs comme le murabutide ; mesure de l'efficacité de nouvelles molécules antipaludiques sur la parasitémie et sur l'atteinte neurologique, par comparaison avec les molécules connues.

Ce programme est basé sur la mise en place d'un continuum de recherche associant l'analyse des populations humaines en zone d'endémie au développement de modèles expérimentaux pertinents. L'étude en zone d'endémie est effectuée dans le cadre du programme ESPOIR au Sénégal, en étroite collaboration avec les équipes concernées de l'Institut Pasteur de Dakar et avec le Dr O. Garraud qui possède l'expertise en immunologie du paludisme. Elle est effectuée selon les règles éthiques en vigueur au Sénégal, avec l'accord du Président du Comité d'Éthique national, le professeur A. Sy. Une composante « formation » en faveur des pays du Sud est également privilégiée.

Évaluation de l'efficacité et l'efficience de moustiquaires imprégnées d'insecticide contre des vecteurs partiellement résistants aux pyréthrinoides en zone de forêt dégradée pour des aménagements rizicoles à l'ouest de la Côte d'Ivoire

Responsable scientifique

CARNEVALE Pierre

OCCGE - Institut Pierre Richet
01 BP 1500
BOUAKE 01 (Côte d'Ivoire)

Équipes associées

HENRY M.C.

Service de Parasitologie
IRD
BOUAKE (Côte d'Ivoire)

DOSSOU-YOVO J.

Service d'Entomologie
OCCGE
BOUAKE (Côte d'Ivoire)

DOANNIO J.

Lutte antivectorielle
OCCGE
BOUAKE (Côte d'Ivoire)

HERVE J.P.

IRD
BOUAKE (Côte d'Ivoire)

DIARASSOUBA S.

UR Maladies émergentes/réémergentes
BOUAKE (Côte d'Ivoire)

HERVOUET J.P.

Département de Sciences humaines
BOUAKE (Côte d'Ivoire)

COETZEE Maureen

South African Institute for Medical
Research
Department of Medical Entomology
P.O. Box 1038
JOHANNESBURG 2000 (South Africa)

NIANGUE Joseph

Programme national de lutte contre le
paludisme
Ministère de la Santé
ABIDJAN (Côte d'Ivoire)

PARZY Daniel

Unité de Parasitologie
IMTSSA
BP 46
13998 MARSEILLE ARMEES (France)

Le projet vise à évaluer dans quelle(s) mesure(s) l'emploi généralisé de moustiquaires imprégnées de deltaméthrine (à longue durée d'action) peut induire une réduction de la transmission du paludisme et une protection contre le paludisme même lorsque le vecteur majeur possède déjà une certaine résistance aux pyréthrinoides.

Le projet se déroule dans une zone, à l'Ouest de la Côte d'Ivoire, où les aménagements rizicoles ont entraîné une forte augmentation de la densité anophélienne avec des taux de piqûres de l'ordre de 30 à 40 piqûres d'anophèles/homme/nuit (soit # 10 000 à 15 000 piqûres/an) et des taux de transmission de l'ordre de 0,6 à 0,9 piqûres infectées/homme/nuit soit # 250-300 Piqûres infectées/homme/an. Le recueil de ces données biologiques de terrain est réalisé par les unités paludisme et lutte antivectorielle de l'Institut Pierre Richet/IRD de Bouaké.

Dans cette zone l'« impregnation » palustre est totale et permanente chez les habitants avec des indices plasmodiques de l'ordre de 80 % et plus enregistrés chez les enfants et une incidence des accès palustres estimée de l'ordre de 3 accès/enfant (< 5 ans)/an.

Par ailleurs, la présence de moustiquaires imprégnées pourrait induire une pression de sélection supplémentaire au niveau de la résistance d'*An. gambiae* aux pyréthrinoides. C'est pourquoi le projet intègre une évaluation de la fréquence du gène *Kdr* (support de la résistance aux pyréthrinoides) et d'autres mécanismes de résistance avant, et pendant, l'emploi des moustiquaires imprégnées. Ces données seront comparées avec celles relevées dans les villages « témoins » (= sans actions de lutte antivectorielle spécifique), dans les villages bénéficiant d'une campagne d'aspersions intradomicaire, classiques, de deltaméthrine et dans les villages recevant des moustiquaires simples (= non imprégnées). Ce volet de résistance des vecteurs aux insecticides est abordé par les équipes de l'IPR-IRD, du LIN-IRD et du SAIMJ de Johannesburg.

Il est aussi suggéré que les souches chloroquino-résistantes de *P. falciparum* évolueraient plus facilement chez le vecteur que les souches chloroquino-sensibles. Il est alors prévu une étude des souches locales de *P. falciparum* et leur évolution (niveau de résistance, typage) par 3 équipes : l'IPR, le CEPM (UMR-9926-Cnrs-IRD de Montpellier) et Le Pharo (Marseille).

Une des clés de l'efficacité des moustiquaires imprégnées repose leur emploi généralisé pour avoir un « effet masse » sur la population anophélienne, en plus de la protection personnelle qu'elles confèrent à leur utilisateur. D'où l'intérêt d'une étude complémentaire portant sur leur efficience, leur acceptabilité, leur emploi (ou non-emploi) par les populations et l'évolution des comportements des habitants au cours du programme et des actions de sensibilisation (IEC) afférentes. Ce volet est pris en charge par 3 équipes : l'Institut Santé et Développement - Paris VI ; le Laboratoire Espace-Santé-Territoire Paris X et le Programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) d'Abidjan et il est coordonné par le responsable de ce Programme national de lutte contre le paludisme de Côte d'Ivoire.

La réussite d'un programme de lutte antivectorielle est liée à la continuité des actions, hors c'est justement l'une des faiblesses des moustiquaires imprégnées habituelles à savoir leur courte durée d'efficacité (6-8 mois) qui oblige leur réimprégnation régulière, ce qui n'est généralement pas fait par les communautés. C'est pourquoi, pour ce projet, nous utilisons des moustiquaires « PermaNet® » industrielle-

.../...

.../...

FUMOUX Francis

EA 864 Pharmacochimie antiparasitaire organique et naturelle
Génétique et Immunologie du Paludisme
Université de la Méditerranée
Faculté de Pharmacie
27, boulevard Jean Moulin
13285 MARSEILLE Cedex 5 (France)

MAZIER Dominique

Inserm U511
Immunobiologie cellulaire et moléculaire des Infections parasitaires
CHU Pitié-Salpêtrière
91, boulevard de l'Hôpital
75013 PARIS (France)

AUDIBERT Martine

Centre d'Etudes et de Recherches sur le Développement international (CERDI)
65, boulevard François Mitterrand
63000 CLERMONT FERRAND (France)

MANGUIN Sylvie

LIN, IRD
911, avenue Agropolis
BP 5045
34032 MONTPELLIER Cedex 1 (France)

ROUSSET François

Laboratoire génétique et Environnement
Institut des Sciences de l'Évolution – Cnrs UMR 5554
CCO65, ISEM
Université de Montpellier II
34095 MONTPELLIER Cedex (France)

MONJOUR Loïc

Université Pierre et Marie Curie Paris VI
Institut Santé et Développement
15-21, rue de l'École de Médecine
75006 PARIS (France)

RENAUD François

Centre d'Etudes du Polymorphisme des Micro-organismes (CEPM)
UMR 9926 Cnrs
Centre IRD de Montpellier
BP 5045
911 Avenue Agropolis
34032 MONTPELLIER Cedex 1 (France)

ROUDIER-DAVAL C.

SALEM Gérard
Laboratoire Espace, Santé, Territoire
Université Paris X
15-21 rue de l'École de Médecine
75006 PARIS (France)

ment préimprégnées (de deltaméthrine) avec une longue durée d'efficacité (5 ans selon le fabricant) et résistant également aux lavages. Il sera utile pour le responsable (et les responsables) du programme national d'apprécier l'efficacité et l'efficacité de telles moustiquaires pour les introduire dans son arsenal de lutte contre le paludisme.

Enfin, il est maintenant reconnu que le paludisme a d'importantes conséquences économiques, aussi est-il prévu d'évaluer dans quelle(s) mesure(s) la réduction des charges parasitaires et des problèmes d'anémie, induite par la protection contre la transmission procurée par les moustiquaires imprégnées, peut permettre une meilleure productivité des populations concernées. Ce volet est pris en charge par le CERDI (Clermont-Ferrand et Abidjan) avec le même protocole que celui développé lors des programmes ADRAO « riziculture et paludisme » précédents.

Le projet couvre ainsi plusieurs aspects du problème des moustiquaires imprégnées depuis des points, fondamentaux, d'identification des parasites et des vecteurs et leur évolution (dynamique de la transmission dynamique de l'impaludation etc.) au cours des actions de lutte jusqu'aux volets opérationnels : faisabilité-acceptabilité etc. Il sert de cadre à la formation pratique de cadres nationaux à différents niveaux, de l'agent de santé villageois aux médecins en passant par les chercheurs/thésards entomologistes et les infirmiers DE. Il regroupe des équipes françaises et africaines ayant conçu le projet ensemble et visant toutes à améliorer la lutte contre le paludisme sur le terrain.

Développement vaccinal pré-clinique de MSP3 contre les stades érythrocytaires de *P. falciparum*, et de LSA3 contre les formes pré-érythrocytaires, guidé par une analyse des réponses immunitaires et des mécanismes de défense

Responsable scientifique

DRUILHE Pierre

Unité de Parasitologie Bio Médicale
Institut Pasteur
25-28, rue du Docteur Roux
75724 PARIS Cedex 15 (France)

Équipe associée

BALDE TOURE Aissatou

Institut Pasteur de Dakar
Laboratoire d'Immunologie
Avenue Pasteur
DAKAR (Sénégal)

Notre stratégie de développement d'un vaccin contre les stades érythrocytaires de *Plasmodium falciparum* est fondée sur notre étude antérieure des mécanismes médiant la prémunition, forme la plus puissante d'immunité contre les stades érythrocytaires de P.f.. Nous avons montré qu'elle dépend d'anticorps cytophiles capables de coopérer avec les monocytes pour inhiber la multiplication du parasite (mécanisme d'ADCI). Nous disposons donc de deux tests biologiques, le test d'ADCI, et le déséquilibre en faveur des anticorps cytophiles, comme marqueurs biologiques de protection contre le parasite. Ces deux tests permettent d'une part de sélectionner les antigènes et régions d'antigènes impliqués dans la protection, d'autre part de caractériser comme protecteurs ou non protecteurs les anticorps correspondants, qu'ils soient naturels ou induits par immunisation.

Grâce à ces deux marqueurs, nous avons identifié l'antigène MSP-3, et en particulier l'épitope défini par le peptide MSP-3/b, comme cibles d'anticorps protecteurs. Différentes constructions sont dès à présent disponibles (protéines recombinantes, longs peptides, gène en vecteur ADN-Vical pVR1020), qui seront injectées chez la souris. Les anticorps obtenus seront évalués, afin de sélectionner les meilleures préparations. Des études épidémiologiques permettront

- l'analyse et la caractérisation d'autres épitopes de MSP-3, en tant que cibles des réponses immunitaires protectrices ;
- l'étude des mécanismes cellulaires de la commutation isotypique ;
- l'étude complémentaire des mécanismes responsables de la protection en utilisant deux situations particulières discriminantes (perte transitoire de la protection lors de la grossesse, acquisition précoce chez certains enfants).

La démarche rationnelle que nous avons entreprise depuis une dizaine d'années pour mettre au point un vaccin contre les stades hépatiques de *Plasmodium falciparum* nous a conduits à identifier la molécule Liver Stage Antigen-3 (LSA-3) et à la caractériser comme cible des mécanismes immunitaires responsables d'une protection contre les formes pré-érythrocytaires du parasite. Cette molécule est actuellement la seule capable d'induire chez le chimpanzé, le primate le plus proche de l'homme, une immunité protectrice aussi solide et reproductible que celle obtenue par injection de sporozoïtes atténués par irradiation, confirmant notre démonstration du rôle déterminant joué par l'hépatocyte infecté comme cible de l'immunité protectrice.

La présente demande porte sur la recherche de nouveaux modes de présentation antigénique utilisables chez l'homme, pour améliorer la reproductibilité des résultats de protection obtenus, en utilisant diverses constructions, divers systèmes d'expression et divers adjuvants, l'identification de nouveaux indicateurs immunologiques chez des sujets vivant en zone d'endémie palustre, l'identification, en comparant sujets protégés et non protégés, des mécanismes responsables de la protection. L'identification des réponses immunes les plus pertinentes nous guidera dans la sélection des antigènes et des régions des molécules les plus adéquats pour les études ultérieures de protection chez le primate.

Anophèles d'Afrique : améliorer la lutte contre le paludisme en Afrique par la caractérisation biologique et génétique des populations de vecteurs

Responsable scientifique

FONTENILLE Didier

Laboratoire IRD d'Entomologie médicale
OCEAC – BP 288
YAOUNDE (Cameroun)

Équipes associées

DUCHEMIN Jean-Bernard

Unité d'Entomologie médicale
Institut Pasteur de Madagascar - BP 1274
101 – ANTANANARIVO (Madagascar)

LE GOFF Gilbert

Laboratoire d'Entomologie médicale – IRD
Programme RAMSE - BP 434
ANTANANARIVO 101 (Madagascar)

CHANDRE F.

Institut Pierre Richet – OCCGE
01 BP 1500
BOUAKÉ 01 (Côte d'Ivoire)

DIA Ibrahima

Laboratoire IRD de Zoologie médicale
Institut Pasteur de Dakar
BP 220
DAKAR (Sénégal)

RAYMOND Michel

Institut des Sciences de l'Évolution,
UMR Cnrs 5554
Case courrier 065
Université de Montpellier II
34095 MONTPELLIER Cedex 05 (France)

MANGUIN Sylvie

LIN/IRD
911, avenue Agropolis
BP 5045
34032 MONTPELLIER Cedex 1 (France)

BOURGOUIN Catherine

Écologie des Systèmes vectoriels
Institut Pasteur
25, rue du docteur Roux
75015 PARIS (France)

COETZEE Maureen

South African Institute for Medical
Research
Department of Medical Entomology
P.O. Box 1038
JOHANNESBURG 2000 (South Africa)

L'objectif du projet « Anophèles d'Afrique », qui associe 6 laboratoires d'Afrique et 5 du Nord, est de caractériser biologiquement et génétiquement 4 espèces d'anophèles vecteurs majeurs du paludisme en Afrique, mais jusqu'à présent insuffisamment étudiées : *An. funestus*, *An. nili*, *An. moucheti* et *An. mascarensis*.

L'hypothèse de base est que ces espèces sont constituées de populations fortement différenciées, voire de complexes d'espèces, qui auraient des comportements et des capacités vectorielles différents. Une meilleure connaissance de leur biologie et des niveaux de résistance aux insecticides, la caractérisation génétique de ces espèces/populations et la mesure de leurs échanges géniques, en particulier concernant les gènes de résistance aux insecticides, doivent permettre une amélioration du contrôle de ces vecteurs. L'intérêt du projet réside également dans la complémentarité des sites d'études et des méthodologies utilisées, alliant les outils récents de la biologie moléculaire avec les techniques plus classiques de l'entomologie.

Ce projet est multicentrique. Les vecteurs seront étudiés du niveau local au niveau continental. Le choix des zones d'étude s'est fait de manière à couvrir les différents faciès de transmission palustre africains. Le réseau constitué permettra à 5 instituts de recherche africains francophones, l'Institut Pierre Richet à Bouaké (Côte d'Ivoire), le Centre Muraz à Bobo Dioulasso (Burkina Faso), l'OCEAC à Yaoundé (Cameroun), l'IRD de Dakar (Sénégal), l'Institut Pasteur à Tananarive (Madagascar), de travailler en même temps sur les mêmes vecteurs, les mêmes problématiques et avec les mêmes méthodologies, et ceci en association avec 3 instituts de recherche français, IRD, Cnrs et Institut Pasteur. Pour certains domaines où les compétences françaises font défaut, le projet bénéficiera de l'appui de deux centres de recherche italiens et d'un centre Sud Africain. La caractérisation biologique des populations sur le terrain (gîtes larvaires, variations morphologiques, parturité, cycles nocturnes et annuels, endophilie, indices sporozoïtiques, taux d'anthropophilie, sensibilité aux insecticide, etc.), sera le support indispensable aux études de caractérisation génétique. Les méthodes utilisées pour cette caractérisation génétique (cytogénétique, techniques isoenzymatiques, PCR-microsatellites, PCR-RAPD, PCR-SSCP, PCR-AFLP) dépendront des espèces d'anophèles. Chaque équipe apportera ses compétences et sa spécificité aux autres équipes. Le tableau 1 résume les méthodologies retenues en fonction des espèces, les lieux et les équipes où elles seront développées.

La caractérisation biologique des populations sur le terrain sera conduite durant les 3 ans. Pour la caractérisation génétique des populations, les anophèles seront échantillonnés les deux premières années et traités essentiellement au cours de la deuxième et troisième année. L'analyse des données sera conduite au fur et à mesure mais essentiellement durant la troisième année. Deux réunions regroupant les représentants de chaque équipe auront lieu les première et troisième années.

Notre projet apportera des connaissances approfondies sur la biologie, le rôle dans la transmission, la sensibilité aux insecticides et la structure génétique des vecteurs, ouvrant des pistes pour leur contrôle. Ces informations, qui seront valorisées par des publications, sont nécessaires que ce soit pour mieux atteindre les espèces ou populations cibles avec les outils actuels, pour prévoir la diffusion des gènes de résistance aux insecticides, ou pour savoir comment pourraient se

.../...

COLUZZI Mario

Université La Sapienza
5, place Aldo Moro
00185 ROMA (Italie)

BOCCOLLINI Daniela

Laboratoire de Parasitologie
Istituto Superiore di Sanita
Viale Regina Elena 299
00161 ROME (Italie)

BALDET Thierry

Laboratoire de Parasitologie –
Entomologie
Centre Muraz-OCCGE - BP 153
01 BOBO DIOULASSO (Burkina Faso)

répandre des gènes d'intérêt (bloquant la transmission par exemple) dans les populations naturelles, dans le cas d'éventuels moustiques transgéniques.

Ce projet permettra également de développer les transferts de technologie nord-sud et sud-sud entre les partenaires, essentiellement francophones, de former de jeunes chercheurs nationaux et de favoriser leur insertion scientifique.

Recherche de substances naturelles à vocation antipaludique

Responsable scientifique

FRAPPIER François

Laboratoire de Chimie des Substances naturelles
ESA 8041 Cnrs
Muséum national d'Histoire naturelle
63, rue Buffon
75005 PARIS (France)

Équipes associées

GRELLIER Philippe

Laboratoire de Biologie parasitaire
Muséum national d'Histoire naturelle
61, rue Buffon
75005 PARIS (France)

RASOANAIVO Philippe

Institut Malgache de Recherches appliquées (IMRA)
BP 3833
101 ANTANANARIVO (Madagascar)

LABAT Jean-Noël

Laboratoire de Phanérogamie
Muséum national d'Histoire naturelle
14, rue Buffon
75005 PARIS (France)

SEVENET Thierry

Institut de Chimie des Substances naturelles
Cnrs
91198 GIF-SUR-YVETTE (France)

LAURENS Alain

Laboratoire de Pharmacognosie,
UPRES-A Cnrs 8076 BIOCIS
Rue J.B. Clément
92296 CHATENAY-MALABRY (France)

On assiste à l'heure actuelle à une recrudescence dramatique du paludisme. Les échecs des campagnes d'éradication menées jusqu'à présent résultent de l'extension de la résistance de l'anophèle vecteur aux insecticides, et du parasite aux médicaments disponibles, notamment à la chloroquine ; médicament bon marché et bien toléré qui a été pendant longtemps le premier rempart contre le paludisme dans les pays en voie de développement.

Aujourd'hui, la situation nécessite un développement urgent de nouveaux antipaludiques, mais ce challenge important est délaissé par les grandes firmes pharmaceutiques. Malgré les progrès de la chimie et le développement de la chimie combinatoire, les substances naturelles issues du monde végétal ou marin restent un réservoir inépuisé de molécules, aux activités biologiques peu ou pas explorées, pouvant constituer des têtes de série originales pour le développement de nouvelles molécules antiparasitaires.

Le projet associe les compétences des laboratoires de chimie, de biologie parasitaire et de phanérogamie du Muséum national d'Histoire naturelle d'une part, de l'Institut malgache de Recherche appliquée d'autre part. L'objectif est de poursuivre une recherche orientée de molécules aux activités antipaludiques intrinsèque et/ou modulatrice de la résistance de *Plasmodium falciparum*.

Le schéma directeur comprend :

- 1) La sélection des plantes selon les données de l'ethnobotanique, de l'ethnopharmacie et les données récentes de la pharmacologie. Dans le but d'augmenter la diversité chimique, la collecte systématique des plantes endémiques de Madagascar est également effectuée.
- 2) Un fractionnement bioguidé, rapide et reproductible des composés chimiques grâce à une évaluation de leurs activités antipaludiques par des tests globaux d'inhibition de la prolifération intraérythrocytaire de *P. falciparum in vitro* (souche de laboratoire et isolats résistants), la mise en place de tests biologiques basés sur les cibles les plus spécifiques possibles, protéases parasitaires, ou des mécanismes moléculaires validés (polymérisation de l'hème, potentialisation de l'action de la chloroquine...).
- 3) L'évaluation de la cytotoxicité sur cellules de mammifères et la détermination de l'index thérapeutique.
- 4) Les composants les plus actifs seront validés *in vivo* sur différents modèles murins de *Plasmodium*. Des études structure-activité seront entreprises pour identifier les déterminants chimiques essentiels à l'activité antipaludique.

La démarche comporte deux volets :

- 1) La recherche de nouvelles molécules

Cette approche doit s'appliquer aux plantes sélectionnées présentant une concentration inhibant de 50 % (CI50) le développement de *P. falciparum in vitro* inférieure à 10 µg d'extrait par ml. Pendant le premier semestre 2000, 200 plantes environ ont été collectées. Parmi la centaine dont les extraits éthanolique et/ou acetate d'éthyle ont déjà été testés (en parallèle entre le Muséum et l'Institut malgache) citons : *Isolona quesqueriana*, *Isolona campanulata* (Annonaceae) qui contiennent des alcaloïdes de type bisbenzylisoquinoléine (CI50 = 85 nM), *Muntafara sessilifolia* (Apocynacées) dont l'extrait alcaloïdique a une CI50 de 1,6 µg/ml, *Buxus madagascariensis* (Buxacées), *Nuxia sp.* (Loganiacées), et *Vernoniopsis caudata* dont les CI50 observées pour les extraits sont respectivement de 0,3 et <1µg/ml. En outre seront étudiés : les alcaloïdes du type aporphine, alcaloïdes très répandus dans le monde végétal dont les propriétés biologiques ont souvent été négligées (des tests préliminaires nous ont montrés une activité inhibitrice notable de la croissance *in vitro* de *P. falciparum*).

.../...

.../...

- 2) La poursuite de l'étude des molécules dont nous avons mis en évidence des propriétés modulatrices de la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine

En premier lieu la malagashanine, alcaloïde indolique nouvellement décrit, dénuée d'activité antipaludique intrinsèque, et présentant *in vitro* et *in vivo*, une activité potentialisatrice remarquable vis-à-vis des souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine. L'étude des analogues préparés par hémisynthèse sera poursuivie, les relations structure-activité établies et l'étude du mécanisme d'action poursuivie.

En deuxième lieu, la fangchinoline et la limacine, bisbenzyl isoquinoléines extraits de Ménispermacées, et les hervelines, alcaloïdes nouveaux possédant un noyau pavine, extraits de *Hernandia voyronii*. Dans le but d'optimiser cette activité nous avons entrepris la synthèse totale des hervelines. Le schéma de synthèse choisi donne accès non seulement aux hervelines mais également à de nombreux analogues des isoquinoléines, benzyloquinoléines et pavines.

Cette approche devrait aboutir, à court terme, à l'identification de substances naturelles pouvant constituer des têtes de série originales et aux propriétés antipaludiques susceptibles d'être utilisées dans les pays en voie de développement. De plus, ce travail permettra la constitution de chimiothèques (orientées ou diversifiées) de molécules naturelles utilisables pour la recherche d'antiparasitaires, d'antiviraux ou d'anticancéreux.

Ce projet a également pour objectif, grâce à la venue de post-doctorants malgaches en France et au séjour de chercheurs français à Madagascar, d'assurer le transfert de connaissances et de technologies et en priorité des différentes techniques d'évaluation de l'activité biologique. Enfin, la démarche précédente pourrait être étendue, grâce à de nouvelles collaborations, à l'étude des flores africaine (Cameroun) et vietnamienne.

Épidémiologie moléculaire de la résistance à la chloroquine, à l'amodiaquine, au proguanil et à la sulfadoxine-pyriméthamine en Afrique francophone

Responsable scientifique

LE BRAS Jacques

Centre national de Référence de la Chimiosensibilité du Paludisme
Laboratoire de Parasitologie
Hôpital Bichat Claude Bernard
46, rue Henri Huchard
75018 PARIS (France)

Équipes associées

ARIEY Frédéric

Département de Parasitologie
Institut Pasteur
BP 1304
ANTANANARIVO (Madagascar)

DELORON Philippe

Département de Parasitologie
CIRMF - BP 769
FRANCEVILLE (Gabon)

JAMBOU Ronan

Unité d'Immunologie Parasitaire
Institut Pasteur - BP 220
DAKAR (Sénégal)

PARZY Daniel

Laboratoire de Parasitologie
IMTSSA
Parc du Pharo
Boulevard Charles Livon
BP 46
13998 MARSEILLE ARMEES (France)

Ce projet étudie la dynamique de la chimio-résistance de *P. falciparum* au Gabon, à Madagascar et au Sénégal en développant des méthodes de génotypage (PCR multiplex et hybridation avec des sondes fluorescentes (molecular beacons) afin :

- 1) d'établir la relation entre les deux génotypes associés à la chloroquino-résistance : PfMDR1 86Y, PfTCR 76T, les succès ou les échecs du traitement à la chloroquine et à l'amodiaquine, la concentration sanguine de chloroquine et de mono-déséthyl-amodiaquine et la résistance *in vitro* ;
- 2) de déterminer les génotypes PfDHFR108, 51, 59, PfDHPS 436, 437, 540, associés au succès ou à l'échec du traitement curatif à la sulfadoxine-pyriméthamine (S/P) ou à l'échec du traitement préventif par le proguanil, la concentration sanguine de sulfadoxine et de pyriméthamine ou de cycloguanil et la sensibilité *in vitro* ;
- 3) de différencier les échecs thérapeutiques tardifs (ETT) et les réinfestations en déterminant les polymorphismes PfMSP-1 &-2 des isolats. L'étude des génotypes associés à la chimio-résistance dans une population d'anophèles infectantes ; le déséquilibre de liaison de la région PfMSP1 et l'analyse phylogénétique de séquences PfCG2 et PfMSP1 ont été abandonnés sur la recommandation du comité scientifique VIH PAL.

Les cinq équipes associées à ce projet forment des spécialistes nationaux aux démarches de surveillance de la chimiorésistance. Au Gabon, 252 enfants de moins de 59 mois ont été recrutés de janvier à juillet 2000 à Bakoumba. À Madagascar, les enfants ont été recrutés en 2000 à Saharive, à Fort Dauphin et à Sainte Marie. Au Sénégal, les enfants ont été recrutés en 2000 à Bandafassi et à Niakhar. Les tests *in vitro* à la chloroquine, à la monodéséthylamodiaquine à la pyriméthamine et au cycloguanil ont été réalisés extemporanément sur les isolats des sujets recrutés. À Paris, le matériel de référence des tests a été préparé et transmis aux 3 équipes de terrain et 161 sujets impaludés, n'ayant pris aucune chimioprophylaxie, ou ayant pris régulièrement de la chloroquine + proguanil au retour d'un voyage en Afrique ont été sélectionnés parmi les cas de paludisme à *P. falciparum* importés en France en 2000 pour tests *in vitro* et génotypage. À Marseille, la concentration plasmatique de la chloroquine (et ses métabolites), de la mono-déséthyl-amodiaquine (mdaq), de la pyriméthamine et de la sulfadoxine est déterminée à J3 chez les patients recrutés. Les activités de génotypages se partagent entre les 6 équipes en fonction de leur complémentarité et en assurant le transfert inter équipes.

Intérêt d'une supplémentation en thiamine dans les neuro-paludismes de l'adulte à Dakar

Responsable scientifique

PERRET Jean-Louis

Service de Réanimation
Hôpital Principal
BP 3006
DAKAR (Sénégal)

Équipes associées

COLBACHINI Pierre

Service de Biologie – Hôpital Principal
de Dakar
BP 3006
DAKAR (Sénégal)

ROHOU Guy – Dr DIEME

Service de Biologie – Hôpital Principal
de Dakar
BP 3006
DAKAR (Sénégal)

CELLIER Christian

Cellule d'Information médicale
Hôpital Principal de Dakar
BP 3006
DAKAR (Sénégal)

À Dakar, le paludisme à *P falciparum* (Pf) est saisonnier, s'observant essentiellement entre août et novembre et comportant des formes graves aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Environ 50 adultes sont hospitalisés chaque année dans le service de réanimation de l'Hôpital Principal de Dakar pour une forme grave qui est le plus souvent à type de neuropaludisme et dont la mortalité avoisine 30 %, reflétant un problème prévalent dans de nombreux pays du tiers monde exposés au paludisme à Pf. Si diverses mesures adjuvantes ont été proposées dans la prise en charge des accès graves en fonction des dernières conceptions physiopathologiques de la maladie, celles-ci n'ont pas une faisabilité suffisante pour être appliquées dans des structures de soins peu équipées et ont souvent un rapport bénéfice/effets secondaires peu élevé. La mise en évidence récente en Thaïlande d'un déficit en thiamine chez plus de 50 % des patients présentant un neuropaludisme incite à tester l'effet d'une supplémentation en vitamine B1 sur le devenir de tels accès d'autant qu'il s'agit d'un médicament bon marché, d'administration facile et exceptionnellement mal toléré. Ainsi est-il proposé de réaliser au sein du service de réanimation de l'Hôpital Principal de Dakar une étude cas-témoin incluant 80 patients d'âge > 15 ans atteints d'accès palustre à Pf avec score de Glasgow < 11, les femmes enceintes et les patients devant être dialysés ou transfusés étant exclus. Après attribution aléatoire, la moitié des patients recevra une supplémentation en vitamine B1 par voie parentérale à raison de 600 mg/24 h pendant les trois premiers jours du traitement qui reposera sur l'administration de quinine et les mesures complémentaires habituelles. Chaque patient bénéficiera à l'inclusion d'un prélèvement pour dosage de la thiaminémie qui sera réalisé par HPLC et d'un suivi des paramètres cliniques (état de conscience, température..) et paracliniques (glycémie, créatininémie, densité parasitaire, lactates, hémoglobine...). Cette étude s'étendra sur deux ans et aboutira à la comparaison de la mortalité, de la durée de séjour, de l'évolution des paramètres cliniques et biologiques entre les groupes supplémentés et non supplémentés et entre les sous-groupes déficitaires ou non en vitamine B1 en utilisant le test de ch12 pour les proportions et le test de t pour les moyennes.

Optimisation d'antipaludiques par chimie combinatoire et association à des inhibiteurs de glutathion réductases en bithérapie

Responsable scientifique

SERGHERAERT Christian

UMR 8525 Cnrs
Institut Pasteur de Lille
Groupe de Pharmacochimie du Paludisme
1, rue du Pr Calmette - BP 447
59021 LILLE Cedex (France)

Équipe associée

GRELLIER Philippe

Laboratoire de Biologie parasitaire,
Protistologie, Heminthologie,
EP Cnrs 1790
Biologie et Évolution des Parasites
Muséum national d'Histoire naturelle
61, rue Buffon
75231 PARIS Cedex 05 (France)

Pour faire face à la résistance dramatique apparue dans le traitement de la malaria vis-à-vis des médicaments de première ligne comme la chloroquine, il est urgent de découvrir de nouvelles cibles et de nouvelles drogues efficaces, soit seules, soit en association. Une nouvelle famille de molécules s'est révélée active *in vitro* et *in vivo* sur *Plasmodium* et l'étude de leur localisation parasitaire par fluorescence indique une vectorisation hors de la vacuole digestive. Parallèlement à la recherche de la nouvelle cible potentielle, plusieurs librairies de composés seront préparées, l'une d'entre elles utilisant une stratégie originale de ligation chimique évitant toute étape de purification ultérieure.

Les molécules les plus actives seront associées à des inhibiteurs de glutathion réductases, cibles engagées dans la défense du parasite et du globule rouge contre le stress oxydant et dans l'apparition des phénomènes de résistance. Cette bithérapie pourra correspondre en l'administration des principes actifs par simple addition ou à leur association covalente conduisant à leur libération par conversion métabolique.

Recherche épidémiologique pour des approches thérapeutiques nouvelles et la définition de stratégies vaccinales face au paludisme chimiorésistant

Responsable scientifique

TRAPE Jean-François

Centre IRD de Montpellier
34032 MONTPELLIER Cedex 1 (France)

Équipes associées

SPIEGEL André

Service d'Épidémiologie
Institut Pasteur de Dakar – BP 220
DAKAR (Sénégal)

SOKNA Cheikh

Laboratoire de Paludologie
Centre IRD
Dakar (Sénégal)

DIALLO Samba

UCAD
Faculté de Médecine et de Pharmacie
Dakar (Sénégal)

KONATE Lassana

UCAD
Faculté de Médecine et de Pharmacie
Dakar (Sénégal)

PARZY Daniel

Unité de Parasitologie
IMTSSA – BP 46
13998 MARSEILLE ARMEES (France)

BRASSEUR Philippe

Laboratoire de Parasitologie Mycologie
CHU de Rouen – Hôpital Charles Nicolle
1, rue Germont
76031 ROUEN Cedex (France)

PISON Gilles

Cnrs ERS 1992/EA 2590
Laboratoire d'Anthropologie biologique
Musée de l'Homme
17, place du Trocadéro
75116 PARIS (France)

MERCEREAU-PUJALON Odile

Unité d'Immunologie moléculaire des
Parasites
Institut Pasteur
25, rue du Docteur Roux
75015 PARIS (France)

DRUILHE Pierre

Unité de Parasitologie biomédicale
Institut Pasteur
28, rue du Docteur Roux
75015 PARIS (France)

SIMONDON François

UR Épidémiologie et Prévention
Centre IRD de Montpellier
34032 MONTPELLIER Cedex 1 (France)

Ce projet a deux objectifs principaux de recherche : poursuivre la collecte et l'analyse, dans deux populations au Sénégal (villages de Dielmo et Ndiop) d'un grand nombre de données épidémiologiques, biologiques, cliniques et démographiques nécessaires à la définition d'approches thérapeutiques nouvelles contre le paludisme ; identifier, à partir de suivis de cohortes, les facteurs et les mécanismes impliqués dans la résistance naturelle ou acquise à l'infection palustre et aux formes graves de la maladie afin de guider la définition de stratégies préventives, notamment vaccinales.

La diffusion rapide de la résistance à la chloroquine en Afrique est associée à une forte augmentation de la mortalité palustre qui nécessite de façon urgente la recherche de nouvelles stratégies de lutte. L'éradication du paludisme n'étant actuellement envisageable dans aucune région d'Afrique tropicale, la recherche de nouvelles stratégies préventives et curatives doit s'appuyer sur une connaissance approfondie des facteurs de l'hôte, du parasite, du vecteur et du milieu qui déterminent la gravité potentielle de l'infection. Dans ce but, l'IRD, l'Institut Pasteur, l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar et le Service de Santé des Armées, développent depuis plus de 10 ans au Sénégal un vaste programme de recherche épidémiologique, sans équivalent ailleurs, dont l'importance a été notamment soulignée par deux commentaires récents du Lancet et de l'African Malaria Vaccine Testing Network.

Pendant un an, nous proposons de poursuivre le suivi et l'analyse épidémiologique des deux populations d'études ; de renforcer le réseau de collaborations au Sénégal, en France et dans d'autres pays pour l'analyse des banques de données et de prélèvements ; de renforcer les infrastructures de terrain et la formation de personnels chercheurs, médecins et techniciens nationaux.

Les résultats obtenus ces dernières années ont montré que notre approche apportait des acquisitions majeures dans la connaissance de l'impact des chimiorésistances sur la morbidité et la mortalité palustre, dans la recherche d'approches thérapeutiques nouvelles, dans le développement de stratégies vaccinales, dans la définition de la place de la lutte anti-vectorielle et dans la compréhension du rôle des facteurs socio-culturels et économiques dans le poids de la maladie. Nous pensons que les nouveaux développements que nous proposons continueront de permettre de mieux identifier les meilleures cibles, outils et stratégies pour la lutte antipaludique en Afrique tropicale.

Chimiothérapie du paludisme via des effecteurs du métabolisme phospholipidique ; concrétisation d'une stratégie pro-drogue pour des composés actifs par voie orale

Responsable scientifique

VIAL Henri

UMR 5539 Cnrs
Dynamique moléculaire des interactions membranaires
Université Montpellier II
Case 107
Place Eugène Bataillon
34095 MONTPELLIER Cedex 5 (France)

Équipes associées

CALAS Michèle

Laboratoire des Aminoacides, Peptides et Protéines
UMR-Cnrs 5810
Université Montpellier II, CC22
Place Eugène Bataillon
34095 MONTPELLIER Cedex 05 (France)

RINGWALD Pascal

Division Biologie et Épidémiologie
Laboratoire de Recherche sur le Paludisme
Organisation de coordination pour la lutte contre les endémies en Afrique centrale (OCEAC)
BP 288
YAOUNDE (Cameroun)

HERRERA Socrates

Fundacion Centro de Primates
Calle 4 B No 36-00, AA 25574
Universidad del Valle
CALI (Colombia)

BRESSOLLE Françoise

Laboratoire de Pharmacocinétique clinique
Faculté de Pharmacie
15, avenue Charles Flahault
34060 MONTPELLIER Cedex 2 (France)

L'extension progressive de la chimio-résistance et de la polychimio-résistance rend urgent le développement de nouvelles molécules antipaludiques avec, si possible, un mode d'action original. Ce programme concerne une nouvelle chimiothérapie des paludisme à *P. falciparum* et *P. vivax* et concerne le métabolisme phospholipidique mis en place par *Plasmodium*, afin de répondre quantitativement à la néogenèse membranaire du parasite au cours de son développement intraérythrocytaire. L'approche développée concerne le blocage du transporteur de choline, étape limitante qui fournit au parasite le précurseur de la phosphatidylcholine.

Les synthèses chimiques (plus de 500 composés synthétisés, 3 générations de composés) réalisées ont permis de gagner un niveau d'activité égal ou même supérieur à celui des antipaludiques d'usage courant, l'absence de résistance croisée avec ces mêmes antipaludiques, et la capacité de guérir des singes infectés par *P. falciparum* et *P. vivax* (39 singes traités) à haute parasitémie (parfois > 20 %) et sans recrudescence, satisfaisant donc les différents critères d'un modèle pharmacologique réaliste (rôle crucial de la cible pour le parasite et spécificité par rapport à l'hôte). Incontestablement, l'absorption orale des composés, plus que leur toxicité (l'index thérapeutique est satisfaisant dans le modèle singe/parasite humain), a constitué un problème majeur de l'approche. Le concept de bioprécurseurs neutres, capable de générer des composés bis-cationiques après transformation *in vivo* a été validé, y compris contre le paludisme humain chez le singe. Le présent programme a pour préoccupation la concrétisation en médicaments de nouveaux composés qui perturbent le métabolisme phospholipidique de *Plasmodium*.

Le présent programme comporte 5 parties complémentaires les unes des autres :

- Le développement de stratégies prodrogues restituant des composés bis-cationiques avec optimisation de l'absorption orale et des propriétés physico-chimiques des composés ;
- La synthèse de molécules radioactives ;
- L'étude du comportement de ces molécules vis-à-vis de la cellule infectée ;
- Une évaluation très complète des activités biologiques (mécanisme d'action et sélectivité), pharmacologique *in vitro* (isolats polypharmacorésistants) et *in vivo* (modèle murin et paludisme humain *P. falciparum* et *P. vivax* chez le singe) et toxicologique ;
- La détermination des études des paramètres pharmacocinétiques des composés chez la souris, le rat et le singe, avec analyse des composés dans les différents fluides biologiques, leur métabolisation.

Le présent programme rassemble les compétences nécessaires (biochimistes et biologistes cellulaire et moléculaire, chimistes, structuralistes, pharmacologues, clinicien, parasitologues et spécialistes du paludisme) autour d'une approche de pharmacologie dirigée qui en est à un stade avancé, proche des études précliniques. Les impératifs prioritaires du programme sont la concrétisation de la stratégie pro-drogue (déjà validée) et de rapidement choisir un composé pour des études en précliniques. Le but principal est d'aboutir à un antipaludique de type nouveau dont le mécanisme d'action diffère des produits actuellement commercialisés.

3. Attribution d'allocations de recherche en soutien au programme

Laboratoires d'accueil des allocataires de recherche :

P. DELORON

CIRMF

Centre international de Recherches médicales de Franceville (Gabon)

Traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez l'enfant au Gabon.

C. BRAUN-BRETON

Biologie des interactions hôte-parasites

Institut Pasteur, Paris

Étude de la pb-sub2 une subtilisine du *Plasmodium berghei*.

P. BLANCHET

D. PARZY

Institut de Médecine tropicale du Service de Santé des armées

Le Pharo, Marseille

Voie de l'ampc chez *Plasmodium falciparum* : étude fondamentale et appliquée à l'identification de cibles pour de nouveaux antipaludiques.

I. LANDAU

ERS 156

Muséum national d'histoire naturelle

Paris

Utilisation de modèles murins pour l'étude des infections malariques multispécifiques et polyclonales.

J.P. BEGUE

D. BONNET-DELPON

UPRES A 8076 Cnrs

Molécules bioactives, conception, isolement et synthèse
Faculté de Pharmacie, Châtenay-Malabry

Dérivés fluorés à activité antimalarique prolongée.

IV - Moyens d'intervention 2000

1. Appel à propositions : recherches sur VIH/sida et sur le paludisme
2. Contrats de recherche financés
 - Sur le VIH/sida
 - Sur le paludisme
3. Attribution d'allocations de recherche en soutien au programme
4. Valorisation de la recherche
 - Animation scientifique : mise en place des ateliers
 - Soutien aux chercheurs pour participation à des réunions scientifiques
 - Soutien à l'organisation de colloques

1. Appel à propositions

**Ministère de l'éducation nationale,
de la recherche et de la technologie**

Programme VIHPAL

Action concertée incitative de recherche sur le VIH/sida et sur le paludisme dans les pays en développement :

Programme VIHPAL : ACTION 2000

Le Ministère de l'éducation nationale, de la recherche et de la technologie met en place l'Action 2000 du Programme VIHPAL : l'Action Concertée Incitative de recherche sur le VIH/sida et sur le paludisme dans les pays en développement.

L'action répond à une volonté de renforcer la coopération entre la France et les pays du Sud (Afrique subsaharienne - Asie du Sud-Est - Amérique latine), en association avec les autorités locales et en accord avec les programmes nationaux, dans les domaines de la **clinique, de l'épidémiologie, de la thérapeutique, de la socio-anthropologie et en santé publique**. Les recherches en biologie fondamentale n'entrent dans le cadre du programme que dans la mesure où elles permettent la formation de chercheurs nationaux dans un laboratoire français disposant d'une haute technologie et si l'objectif permet de répondre à des recherches de terrain.

L'opération a pour finalité la mise en place de solutions thérapeutiques ou préventives, adaptées et durables. Ceci nécessite la fédération des compétences par le développement de réseaux d'action structurants, le soutien aux équipes des pays émergents pour accroître leurs capacités et assurer un fonctionnement pérenne des plateaux techniques mis en place.

L'action vise à accroître la collaboration entre les chercheurs français et ceux des pays du Sud, en s'appuyant sur le potentiel scientifique et technique déjà en place et en privilégiant les sites développant des projets fédérateurs Nord/Sud.

Le programme intègre une politique déterminée de formation et de mise à niveau des personnels. Il soutient les recherches conduites sous la double responsabilité équipe française/équipe du Sud et les séjours d'étudiants, de chercheurs ou médecins, dans des laboratoires de recherche ou des services hospitaliers de pointe.

Le Programme VIHPAL concerne :

- le paludisme, la prévention de sa transmission et son traitement. Il soutiendra des initiatives nouvelles en chimie médicinale (en vue d'une coopération éventuelle avec la recherche privée) ; des recherches d'approches thérapeutiques nouvelles, de cibles thérapeutiques et vaccinales ; des recherches sur le contrôle des vecteurs ;
- l'infection par le VIH et ses conséquences. Il vient renforcer l'action menée par l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida dans les pays du Sud. Il soutiendra des recherches pragmatiques sur l'évolution de la maladie VIH, les infections opportunistes, les conséquences des polypathologies.

Le Programme VIHPAL cherche à encourager :

- les projets innovants ou menés par de jeunes équipes ;
- les études dont les résultats pourront à brève échéance, avoir des conséquences sur les populations concernées (recherches sur les spécificités de l'épidémiologie et de la pathologie locales ; recherches de facteurs déterminants de réceptivité ou de sensibilité de l'hôte ; recherches socio-anthropologiques sur les habitudes et les comportements face à ces maladies) ;
- les projets de développement d'outils diagnostiques simples, applicables dans les conditions existantes et adaptés à un suivi thérapeutique auprès des populations ;
- les projets de formation à la recherche appliquée aux problèmes de santé internationale, notamment en ce qui concerne la prévention des infections ;
- les transferts dans les pays du Sud de technologie de pointe vers les centres de recherche regroupant un ensemble de compétences de haut niveau.

Les dossiers de candidature sont à adresser en 10 exemplaires à la Direction du Programme VIHPAL.

Recherches réalisées avec et dans les pays d'intervention : un exemplaire du dossier, dûment signé par tous les participants, doit être transmis à la Direction du Programme, par le Service de Coopération de l'Ambassade de France, avec les visas des autorités de tutelle des équipes. Ce document conditionnera l'acceptation définitive d'un contrat de recherche.

Pour tout renseignement et demande de dossiers de candidature, s'adresser à :

Ministère de l'éducation nationale, de la recherche et de la technologie

Direction du Programme VIHPAL

Action 2000

France Agid

1 rue Descartes 75231 PARIS Cedex 05

soit par e-mail : meladari@dr.education.gouv.fr; soit par fax : 33.1.55.55.97.09

Les dossiers peuvent être adressés à tout moment au MENRT par la poste, et au plus tard le 10 Juillet 2000, date limite (le cachet de la poste faisant foi).

Les dossiers parvenus avant le 1^{er} Mars, le 15 Mai et le 10 Juillet pourront être examinés respectivement courant Avril, Juin et Septembre 2000.

2. Contrats de recherche financés

- Sur le VIH/sida

Coordonnateurs

BOURDIER Frédéric

SIMOES CARDOSO FIHLO Joao

Migration, réceptivité au sida et interactions sanitaires dans les Guyanes française et brésilienne.

DESCLAUX Alice

DEMBELE-KEITA Bintou

Circulation des médicaments antirétroviraux au Mali, étude anthropologique.

DESGREES du LOU Annabel

ZANOUE Benjamin

DITRAME PLUS 3 : Connaissance du statut sérologique maternel vis-à-vis de l'infection par le VIH et comportements en matière de sexualité, de procréation et d'alimentation du nourrisson à Abidjan, Côte-d'Ivoire. *

MOLINA Jean-Michel

MPOUDI NGOLLE Eitel

Parasitoses intestinales et microsporidioses au cours de l'infection par le VIH au Cameroun.

PEETERS Martine

ZEKENG Léopold

Variabilité génétique et diagnostic de l'infection à VIH au Cameroun.

XUEREFF Serge

RAYMOND Daniel

Projet d'étude transversale de maladies sexuellement transmissibles (MST), des infections au virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) et au virus de l'hépatite C (VHC) dans la population des prostituées de Tuléar, capitale du sud-ouest de Madagascar.

* Projet en co-financement VIH PAL-ANRS

Migration, réceptivité au sida et interventions sanitaires dans les Guyanes française et brésilienne

Coordonnateur France

BOURDIER Frédéric

UMR 5036 Cnrs « Sociétés, Santé, Développement »

Laboratoire SSD, université de Bordeaux 2
33076 BORDEAUX Cedex (France)

Coordonnateur pays du Sud

SIMÕES CARDOSO FILHO Joao

Universidade Federal do Amapa

Rodovia Kubsticheck

Macapa, AMAPA (Brésil)

Notre propos vise à mettre à l'épreuve dans la région des Guyanes brésilienne et française la possible corrélation entre migration et diffusion accrue de l'épidémie à VIH, puis de cerner les itinéraires thérapeutiques susceptibles de donner lieu à des migrations internationales des personnes contaminées. Deux ordres de données s'articulent :

- Repérer certains flux et certains réseaux migratoires ainsi que les stratégies de comportements qui les sous-tendent, dans une région où ces flux et ces réseaux tiendraient une place centrale dans la diffusion de l'épidémie, avec sélection de quatre sites d'observation qui sont parmi les plus touchés par l'épidémie dans la région.
- Identifier par une étude comparative d'espaces circonscrits, de populations bien définies et à la lueur des politiques de lutte contre le sida, les comportements des individus avertis de leur contamination afin de voir en quoi l'annonce de la séropositivité s'articule dans leurs pratiques de vie quotidienne et leur prise de décision à l'égard d'une série plurielle de recours thérapeutique.

Alors que les mouvements de population sont extrêmement fluides au sein de l'Amapá et entre le Brésil et la Guyane, le phénomène migratoire des Brésiliens et la thématique migration et santé dans cette zone périphérique ont été exceptionnellement abordés. Or dans cette zone frontrière où l'épidémie n'est pas stabilisée, certains indices émanant de données épidémiologiques ou d'observations liminaires laisseraient penser que la situation migratoire, avec tout ce qu'elle implique comme formes matérielles et symboliques de précarité, serait un indicateur de risque au regard de l'exposition au VIH. D'où la pertinence de l'étude qui envisage de vérifier la thèse, tout en l'étayant en envisageant rétrospectivement la mobilité des personnes se sachant contaminées.

À partir des tribulations géographiques émergent des situations de précarité et d'isolement que les migrants tentent de contrecarrer par des stratégies d'adaptation visant à l'établissement de nouveaux réseaux sociaux. En temps de sida, on est alors en droit de se demander comment l'irruption de l'épidémie s'insère, pour la population contaminée ou non et le sachant ou pas, dans une série hiérarchisée de risques perçus comme dans la gestion des pratiques quotidiennes de survie inhérentes à l'établissement de ces réseaux sociaux :

- La première hypothèse avance que la progression de l'épidémie est en partie conséquente à des flux et des réseaux migratoires (ex. : les migrations des jeunes filles de l'intérieur du Pará « importées » en l'Amapá).
- Une deuxième hypothèse est que la quête thérapeutique d'une personne contaminée génère des stratégies migratoires internes et internationales guidées par une volonté de soutien dans la mesure où l'insertion de la personne dans sa parenté ou dans un groupe lui confère un minimum de sécurité, de réconfort qu'elle a du mal à trouver en étant isolé des siens.

L'intention est de circonscrire un modèle d'analyse dérivé des sciences sociales qui tiennent compte des déterminants spatiaux et sociaux infléchissant les conditions de vie des migrants et la gestion - institutionnelle et privée - de la séropositivité dès lors qu'elle se pose. D'où la légitimité d'insister sur la dimension vécue du rapport à la maladie.

Munis des outils de l'anthropologie et de la géographie, d'une connaissance du terrain de deux années et d'une solide expérience dans le domaine de la santé publique et du sida en d'autres pays, la méthodologie va se dérouler en quatre phases :

- Exploitation de données secondaires sur les contacts interculturels et les mouvements de population, suivie d'une identification des formes de mobilité spatiale actuelle.
- Enquêtes auprès des institutions, représentants et associations dans le domaine migratoire et sanitaire.

.../...

.../...

- Étude qualitative des conditions sociales et logiques d'adaptation des migrants.
- Reconstitution des parcours de vie des personnes contaminées puis de leurs itinéraires thérapeutiques.

Les premiers mois seront dévolus à organiser la recherche en partenariat, à former et guider les étudiants, à récolter les données systématiques sur les migrations et celles sur la santé, à établir des premiers contacts avec la population dans les lieux sélectionnés. Ensuite seront réalisées les premières enquêtes auprès des divers acteurs du système santé et des institutions, formelles et informelles, publiques et privées, s'occupant de la migration. À la fin de la première année les premiers questionnaires seront initiés et l'échantillon constitué suivant des critères rigoureux de sélection. Puis les questionnaires seront passés dans les quatre micro-espaces sélectionnés, suivis d'enquêtes qualitatives plus fines. Ensuite un nouvel échantillon, dont la procédure de constitution aura commencé dès la première année, sera choisi au sein des personnes contaminées afin de conduire des entretiens individuels qui se dérouleront durant cette deuxième année.

Introduisant le concept de gouvernance, les résultats escomptés devraient alimenter un effort de réflexion générale sur les restructurations nécessaires des politiques de santé asymétriques, individualisés (dans chaque pays) et tenant insuffisamment compte des situations migratoires qui sont pourtant celles que connaît la majorité des individus contaminés par le VIH. Par ailleurs, le projet envisage de renforcer les capacités de recherche du département Recherche de la jeune université de Macapá, et de fournir certains outils méthodologiques permettant de développer ce thème.

Circulation des médicaments antirétroviraux au Mali, étude anthropologique

Coordonnateur France

DESCLAUX Alice

Laboratoire d'Écologie humaine et d'Anthropologie
38, avenue de l'Europe
13090 AIX-EN-PROVENCE (France)

Coordonnateur pays du Sud

DEMBELE-KEITA Bintou

ARCAD/Sida/Cesac
Centre d'Écoute de soins, Animation et Conseil/Association de recherche, Conseil et Accompagnement à domicile des PVVIH
CESAC
BP E 2561
BAMAKO (Mali)

Équipe associée

TAVERNE Bernard

UR « Prise en charge du sida en Afrique »
IRD
BP 1386
DAKAR (Sénégal)
et
Laboratoire Rétrovirus - IRD
BP 5045
34032 MONTPELLIER Cedex 1 (France)

Depuis 1998, des pratiques de prescription des multithérapies antirétrovirales disponibles au Nord se mettent en place en Afrique. Au Mali, aucun programme pilote ne gère ces prescriptions. Le CESAC de Bamako suit une centaine de patients sous antirétroviraux, et des médecins initient ces traitements dans quelques services hospitaliers et cliniques privées. L'approvisionnement est multiple et complexe, mettant en jeu plusieurs filières : des importateurs aux pharmacies privées, des laboratoires à la pharmacie centrale du ministère, des associations du Nord aux individus du Sud, des familles émigrées et amis vivant en France aux patients de Bamako. Alors que des projets de prévention de la transmission mère-enfant se mettent en place, de plus en plus de femmes sont dépistées pour un traitement préventif, sans prise en charge curative ultérieure ; une inégalité s'instaure entre femmes n'accédant qu'au dépistage et hommes accédant aux traitements.

Ce programme de recherche a pour objectifs de :

- Réaliser un inventaire et une ethnographie des lieux de prescription et d'accès aux ARV à Bamako.
- Analyser les rôles des différents acteurs impliqués dans cette circulation des ARV.

Décrire et analyser les modalités différentielles d'accès aux traitements et de prise en charge par les ARV chez les hommes et chez les femmes.

Il est nécessaire de connaître les filières d'approvisionnement et de circulation des ARV entre pays d'Afrique de l'ouest et entre l'Afrique et l'Europe, ainsi que les modalités d'accès et les pratiques de prise en charge par les ARV pour plusieurs raisons :

- Au plan national, afin de définir une stratégie en matière de prescription et distribution de ces traitements et d'apprécier les risques d'émergence de souches virales résistantes.
- Au plan international, afin de comprendre comment ces traitements sont et peuvent être mis en oeuvre hors de tout programme pilote, et de préciser la circulation des ARV entre pays d'Afrique de l'ouest.

Cette étude sera réalisée par des chercheurs du LEHA et de l'IRD, impliqués dans une étude similaire en cours au Sénégal, et du CESAC, principal lieu de prise en charge par les ARV à Bamako.

DITRAME PLUS 3 : connaissance du statut sérologique maternel vis-à-vis de l'infection par le VIH et comportements en matière de sexualité, de procréation et d'alimentation du nourrisson à Abidjan, Côte-d'Ivoire

Coordonnateur France

DESGREES DU LOU Annabel

Département Sociétés et Santé, IRD
211, rue La Fayette
75010 PARIS (France)

Coordonnateur pays du Sud

ZANOUBENJAMIN Benjamin

Cellule de Recherche
École nationale de Statistique et
d'Économie appliquées
08 BP3
ABIDJAN 08 (Côte d'Ivoire)

Équipes associées

LEROY Valériane

U330 Inserm - ISPED
Université Victor Segalen Bordeaux-2
146, rue Léo Saignat
33076 BORDEAUX Cedex (France)

WELFFENS-EKRA Christiane

Service de Gynécologie obstétrique
CHU de Yopougon
ABIDJAN (Côte d'Ivoire)

Le projet DITRAME PLUS est une cohorte thérapeutique de 1 500 femmes infectées par le VIH constituée dans la ville d'Abidjan et qui propose des mesures peri-partum (DITRAME PLUS 1) et postpartum (DITRAME PLUS 2) visant à diminuer encore le risque de transmission mère-enfant du VIH et le poids de l'infection pédiatrique par le VIH. Dans le cadre de ce projet, le test de dépistage du VIH est systématiquement proposé aux femmes enceintes dans 7 centres de santé à Abidjan. Le projet présenté ici correspond à un troisième volet du projet DITRAME PLUS, dans lequel on propose d'étudier d'une part les différentes implications de la mise en place d'un tel programme en termes de changements des comportements sexuels, de procréation et d'alimentation des nourrissons, tant chez les femmes qui apprennent qu'elles sont infectées par le VIH que chez celles qui apprennent qu'elles ne sont pas infectées, et chez celles qui ont refusé le test de dépistage et d'autre part, la faisabilité de l'intégration d'un tel programme de prévention du VIH/sida au sein de services de santé de la reproduction (consultations prénatales, suivi postnatal) habituellement non dévolus à cette activité.

Nous proposons dans ce projet de mettre en place un suivi d'une cohorte de 350 femmes VIH- ainsi que d'une cohorte de 350 femmes ayant refusé le test de dépistage, et de mener une observation comparative entre ces cohortes et la cohorte de 1 500 femmes VIH+ suivie dans le cadre des volets 1 et 2 de DITRAME PLUS, de façon à :

- 1) Comparer les comportements sexuels (protection des rapports sexuels, prise de risque par rapport à la transmission sexuelle du VIH, dialogue avec le/les partenaires sexuels en matière de dépistage et prévention du VIH) ainsi que les comportements de procréation (pratiques contraceptives, incidence des grossesses, désir d'enfant exprimé, dialogue avec le partenaire en matière de procréation et de prévention des grossesses non désirées, recours à l'avortement) entre les femmes qui ont accepté le test de dépistage et qui se savent VIH+, celles qui ont accepté le test de dépistage et qui se savent VIH-, et celles qui n'ont pas accepté le test de dépistage du VIH et ne connaissent pas leur statut vis-à-vis de l'infection par le VIH.
- 2) Analyser la faisabilité de l'intégration de la prévention de la transmission du VIH dans les services de santé de la reproduction.
- 3) Analyser en fonction de la connaissance de leur statut sérologique, l'influence des choix effectués par la mère en matière d'alimentation du nourrisson sur les durées d'abstinence post-partum et d'aménorrhée post-partum, sur l'incidence des grossesses dans le post-partum, et sur la morbidité et la mortalité infantiles.
- 4) Analyser l'influence des messages concernant les alternatives à l'allaitement maternel destinées aux femmes infectées par le VIH sur les pratiques effectives d'alimentation des enfants nés de femmes séronégatives auxquelles on recommandera de pratiquer un allaitement maternel exclusif : « effet de contamination ».

Le suivi des cohortes de femmes VIH- ou ayant refusé le test de VIH durera pendant deux ans après l'accouchement et s'accompagnera d'une prise en charge des femmes en matière de planification familiale, de conseils de prévention de la transmission sexuelle du VIH/sida, de conseils nutritionnels pour l'enfant et d'une surveillance de sa croissance et de son suivi vaccinal.

Les comparaisons entre les trois cohortes seront menées au moyen d'analyses quantitatives sur les indicateurs recueillis et d'une analyse

.../...

.../...

qualitative à partir d'entretiens approfondis réalisés dans chaque cohorte.

La recherche est prévue sur 3 ans, avec inclusion dans les cohortes tout au long de la première année, puis suivi pendant deux ans.

On attend de cette recherche qu'elle permette de développer des arguments en faveur du développement à large échelle de la proposition du dépistage prénatal du VIH, au vu des changements comportementaux induits par cette proposition ; qu'elle apporte des informations sur la compatibilité entre les messages de prévention du VIH/sida, des maladies sexuellement transmises et les messages de planification familiale (informations quasi inexistantes en Afrique) ; qu'elle permette d'estimer le risque de contamination des messages concernant les alternatives à l'allaitement maternel chez les femmes VIH+, ce qui permettra de le minimiser ; enfin qu'elle donne des informations précises sur les conséquences de cette infection sur la fécondité, ce qui permettra d'affiner la connaissance de la dynamique de l'épidémie dans la ville d'Abidjan.

Parasitoses intestinales et microsporidioses au cours de l'infection par le VIH au Cameroun

Coordonnateur France

MOLINA Jean-Michel

Jeune Équipe 2151 - IFR Saint-Louis
Faculté de Médecine
15, rue de l'École de Médecine
75006 PARIS (France)

Coordonnateur pays du Sud

MPOUDI NGOLLE Eitel

IMPM Centre de Recherche médicale -
Projet PRESICA
BP 906
YAOUNDÉ (Cameroun)

Équipe associée

DELAPORTE Éric

IRD Laboratoire Rétrovirus
911, avenue Agropolis
34032 MONTPELLIER Cedex (France)

L'Afrique sub-saharienne est une région de forte endémie pour de nombreuses parasitoses intestinales, responsables de diarrhées aiguës et/ou chroniques et de malnutrition dans la population générale. Chez les patients infectés par le VIH, on peut certainement les incriminer dans l'étiologie des diarrhées chroniques, symptôme rapporté chez 40 à 50 % des patients dans plusieurs pays africains, mais leurs prévalences restent encore très mal connues en Afrique de l'ouest, notamment pour les protozooses opportunistes et les microsporidies.

L'objectif principal du projet est de renforcer la coopération entre la France et un pays d'Afrique sub-saharienne, le Cameroun, pour la formation au diagnostic des parasitoses intestinales chez les patients infectés par le VIH, l'évaluation de leur prévalence, des facteurs de risque de contamination et de leur morbidité.

Le projet repose sur une collaboration entre une équipe française spécialisée en parasitologie et maladies infectieuses (et plus spécifiquement dans les parasitoses opportunistes) et un centre africain ayant déjà mis en place un suivi de patients infectés par le VIH : l'hôpital militaire de Yaoundé (dans le cadre de l'étude PRESICA réalisée en collaboration avec l'IRD de Montpellier).

Ce projet comporte plusieurs étapes complémentaires :

- Formation de techniciens et de biologistes aux techniques de diagnostic parasitologique et en particulier à la recherche des microsporidies : elle sera assurée par des missions et des stages de formation diplômante en Afrique et en France.
- Renforcement des moyens techniques du laboratoire africain et mise en place d'un contrôle de qualité.
- Mesure de la prévalence des parasites intestinaux (helminthes et protozoaires) chez tous les patients suivis dans la cohorte camerounaise (270 patients). Une étude d'épidémiologie moléculaire des souches de microsporidies sera réalisée à partir des échantillons des patients, afin de mieux comprendre l'épidémiologie de l'infection et la distribution des génotypes parasitaires en milieu tropical.
- Évaluation des facteurs de risque de contamination (cryptosporidie, microsporidie, isosporose) évalué par un questionnaire et une enquête cas-témoin, tenant compte des conditions d'hygiène et des particularités socioculturelles du Cameroun.

Le projet, réalisé sur 2 ans, sera coordonné par un comité de pilotage du projet comprenant 2 membres de chacune des équipes participantes.

Les moyens de l'équipe française vont permettre de faire bénéficier l'équipe camerounaise d'un apport technologique et d'une formation importants, avec un bénéfice immédiat pour les patients et la possibilité de mettre en place une collaboration durable pouvant s'étendre à d'autres infections opportunistes et à une meilleure prise en charge thérapeutique des patients.

Variabilité génétique et diagnostic de l'infection à VIH au Cameroun

Coordonnateur France

PEETERS Martine

Laboratoire des Rétrovirus - IRD
911, avenue Agropolis
BP 5045
34032 MONTPELLIER Cedex (France)

Coordonnateur pays du Sud

ZEKENG Léopold

Laboratoire de Santé Hygiène mobile -
ministère de la Santé
BP 13.162
YAOUNDÉ (Cameroun)

L'objectif général est de réduire le propagation de l'infection à VIH au Cameroun en améliorant le dépistage des personnes infectées.

Les objectifs spécifiques : évaluer la capacité des différents tests de dépistage commercialisés au Cameroun à identifier correctement les personnes infectées par le VIH ; confectionner un panel de référence, représentatif dans la mesure du possible de la diversité génétique, fait d'échantillons bien caractérisés (VIH positifs et négatifs) pour évaluation continue des tests de dépistage ; identifier et caractériser de nouveaux variants VIH en circulation au Cameroun peu ou pas détectables par les tests usuels de dépistage ; transférer certaines techniques de biologie moléculaire permettant une caractérisation sur place des souches VIH. La pandémie à VIH/sida est un problème majeur de santé publique au Cameroun où elle représente une cause importante de mortalité. En l'absence de statistiques récentes, le nombre de cas cumulé était de 20 000 au 31 décembre 1999. La séoprévalence qui était de 0,5 % en 1985 était estimée à 7,5 % en 1999. Le dépistage correct des personnes infectées par le VIH est une stratégie majeure permettant de réduire considérablement la propagation de ce fléau. Au Cameroun, il est essentiellement sérologique basé sur l'utilisation des tests dits rapides dans la majorité des cas. La sécurité transfusionnelle reste inorganisée. Plusieurs études réalisées au Cameroun ont démontré la grande variabilité des souches de VIH qui y circulent.

La problématique : les tests utilisés pour le dépistage de l'infection à VIH n'ont pas été préalablement évalués en tenant compte de nos réalités avant leur commercialisation au Cameroun. De plus, certains de ces tests ne sont pas commercialisés dans leur pays de fabrication ; ces tests sont mis au point avec un prototype VIH-1 sous-type B alors que les VIH-1 sous-type non B sont ceux qui circulent surtout au Cameroun ; les infections à VIH-1 groupe O peu ou pas détectables par certains tests usuels de dépistage représentent 3 à 5 % des infections à VIH au Cameroun ; la très grande variabilité des souches VIH qui circulent au Cameroun fait de ce pays un endroit idéal pour l'émergence de nouveaux variants VIH pouvant avoir des implications sur le diagnostic.

La méthode : collecte des poches de sang VIH positives et négatives dans 6 banques de sang. Caractérisation sérologique (Elisa, Western blot, boucle V3) et évaluation de la capacité des différents tests commercialisés au Cameroun. Caractérisation génétique des échantillons (HMA et séquençage si nécessaire) pour confection d'un panel. Mise au point de stratégies alternatives au WB basé sur la combinaison de différents usuels, et mise au point d'un réseau de surveillance de variants VIH en testant différentes populations dans différents sites et en retenant certains sur la base de critères bien établis. Formation de chercheurs camerounais aux techniques de biologie moléculaire et transfert de technologies.

Résultats attendus : évaluation de la capacité des différents tests au Cameroun pour le dépistage des personnes infectées par le VIH ; confection d'un panel d'échantillons bien caractérisés servant à une évaluation continue des tests ; approfondissement des connaissances sur la diversité génétique du VIH au Cameroun ; transfert de certaines techniques de biologie moléculaire permettant un début de caractérisation génétique des souches VIH sur place ; mise au point de stratégies diagnostiques alternatives au western blot pour la périphérie ; identification de nouveaux variants VIH.

Projet d'étude transversale de maladies sexuellement transmissibles (MST), des infections au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et au virus de l'hépatite C (VHC) dans la population des prostituées de Tuléar, capitale du sud-ouest de Madagascar

Coordonnateur France

XUEREF Serge

Faculté de Médecine et de Pharmacie
8, avenue Rockefeller
69008 LYON (France)

Coordonnateur pays du Sud

RAYMOND Daniel

Direction inter-régionale de la Santé
Ministère de la Santé de Madagascar
(DIRDS)
BP 239
TULEAR 601 (Madagascar)

Équipe associée

SEIGNEURIN Jean-Marie

Laboratoire de Virologie
CHU Grenoble
38043 GRENOBLE Cedex 09 (France)

Madagascar reste l'un des rares pays africains dont la prévalence de l'infection par le VIH dans la population générale est faible (0,12 %), et ce malgré des facteurs favorisant la propagation du virus (tourisme, prostitution, MST). Or peu de données régionales sont disponibles, les dernières informations régionales qui concernent Tuléar, la capitale du sud-ouest de l'île rouge, datent de notre enquête de l'été 1998 où nous avons mis en évidence dans la population vulnérable et informative des 316 prostituées officielles de Tuléar une séroprévalence au VIH de 0 %. Par contre, cette population présentait un fort potentiel d'acquisition et de dissémination du VIH car 18,2 % des prostituées étaient positives à un test de dépistage de la syphilis (RPR test) et 80,2 % de ces femmes rapportaient des signes cliniques non spécifiques de MST, d'autant plus que nous avons pu mettre en évidence une faible utilisation du préservatif (49,8 % l'utilisaient mal, et 45,5 % ne l'utilisaient pas si le client le souhaitait).

Notre groupe coopératif malgache-français désirait estimer l'avancée de l'épidémie au VIH ainsi qu'apprécier certains des facteurs de propagation du VIH, à savoir la prévalence de MST (dont certaines n'ont jamais été étudiées à Tuléar) et un ensemble d'indicateurs démographiques, socio-comportementaux concernant l'état de santé de la population-cible. Ainsi notre nouvelle étude a pour objectifs généraux : de déterminer les prévalences des séropositivités au VIH, à la syphilis, à *Chlamydia trachomatis*, aux Herpès Simplex Virus types 1,2 et 8 et au virus de l'hépatite C ; de déterminer les prévalences du virus de l'hépatite B ; d'identifier les facteurs de risque d'acquisition de ces maladies infectieuses.

Une enquête transversale a été menée de juillet à août 2000 auprès de femmes enceintes consultant en consultation pré-natale (Centres de santé de base [CSB] Tsemenatse, Besakoa, Betania, Tanambao et Salfa) et des consultants MST (dispensaire Médecins du monde de Tuléar). Chaque CSB a pu également recruter des prostituées si celles-ci se présentaient. Nous noterons que notre étude, qui devait initialement être réalisée auprès des prostituées de la ville, a dû être modifiée en termes de recrutement car le dispensaire MST/sida qui suivait les prostituées est désormais fermé. Pour sa partie « terrain », notre étude a été menée par un Comité directeur regroupant les 15 principaux partenaires malgaches luttant contre les MST/sida à Tuléar. Chaque individu recruté avait le droit de refuser partiellement ou même totalement l'enquête.

Échéancier des travaux :

- préparation de l'étude : février à juin 2000
- recueil des prélèvements et des interrogatoires : juillet et août 2000
- réalisation des analyses biologiques : de septembre à décembre 2000
- analyses statistiques : janvier et février 2001
- diffusion des résultats : avril et mai 2001.

Résultats attendus : en plus d'obtenir des données régionales sur l'avancée de l'épidémie au VIH, les résultats que nous obtiendrons permettront de caractériser des sous-populations vulnérables vis-à-vis des pathologies infectieuses étudiées, ainsi que peut-être certaines lacunes dans les programmes d'IEC menés par les autorités sanitaires.

2. Contrats de recherche financés

• Sur le paludisme

Coordonnateurs

BASCO Leonardo

Évaluation des marqueurs génétiques de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* par rapport à la réponse clinique en Afrique centrale.

BEGUE Jean-Pierre

LE DINH CONG

Synthèse et développement préclinique de dérivés fluorés de l'artémisine à activité antimalarique prolongée.

BRASSEUR Philippe

MOYOU SOMO Roger

Formation à l'utilisation d'un nouveau test de chimiosensibilité colométrique sur le terrain en Afrique.

DESSEIN Alain

DOUMBO Ogobara

Recherche et caractérisation des gènes de susceptibilité au neuropaludisme dans les populations de Bamako (Mali) et Wad Medani (Soudan).

FIEVET Nadine

DANGOUE Jean-Marie

Paludisme chez la femme enceinte, conséquence sur les mécanismes immunologiques dans le placenta.

GRAS-MASSE Hélène

HERRERA Socrates

Évaluation en phase I chez le volontaire sain de la tolérance, de l'immunogénicité, et de l'induction de marqueurs de protection, par des lipopeptides dérivés de l'antigène LSA3 de *P. Falciparum*.

GYSIN Jürg

Nouvelles cibles thérapeutiques et vaccinales : la chondroïtine-sulfate A et les molécules d'adhésion de *Plasmodium falciparum*.

HOUGARD Jean-Marc

TRAORE-LAMIZANA Moumouni

Mise au point et évaluation de l'efficacité et l'acceptabilité d'un nouvel outil de lutte antivectorielle face aux moustiques résistants aux insecticides : la moustiquaire bi-imprégnée.

KOELLA Jacob

MSINDA Hassan

Population structure and local adaptation of malaria parasites and their mosquito vectors. Implications for control strategies.

LE HESRAN Jean-Yves

DIALLO Issakha

Recherche des déterminants culturels et socio-économiques responsables de la mauvaise utilisation des médicaments antipalustres chez l'enfant et la femme enceinte en zone rurale au Sénégal.

MALLIE Michèle

KONE Moussa

Substances naturelles à activité antimalarique : purification et pharmacomodulation de molécules antipaludiques nouvelles.

MANGUIN Sylvie

KENGNE Pierre

Développement de nouveaux outils moléculaires pour l'identification de vecteurs du paludisme en Afrique.

MAZIER Dominique

HENRY Marie-Claire

Analyse du rôle des molécules de transduction du signal dans la pathogénèse du neuropaludisme humain. Application à la compréhension de la pathogénicité des isolats de *P. falciparum* et à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

MERCEREAU-PUJALON Odile

TOURE BALDE Aissatou

Étude de l'influence du portage asymptomatique de plasmodies sur la prémunition contre le paludisme, en zone de transmission saisonnière.

PISON Gilles

SOKHNA Cheikh

Impact du paludisme chimiorésistant sur la mortalité et facteurs de diffusion des résistances. Une étude de cas en zone rurale du sud du Sénégal.

SALAMON Roger

TRAORE/COULIBALY Maminata

Efficacité d'une supplémentation en zinc - vitamine A sur l'incidence et la gravité des accès palustres. Essai clinique chez l'enfant de moins de 6 ans au Burkina-Faso.

SAUVAIN Michel

BRAVO José

Recherche de molécules antipaludiques : criblage à haut débit de la flore et de la faune tropicale.

SNOUNOU Georges

NOSTEN François

L'immunité naturelle contre les stades pré-érythrocytaires de *Plasmodium falciparum* : analyse épidémiologique de son influence sur le répertoire des épitopes B et T de la protéine circumsporozoïte, un candidat vaccin.

VIAL Henri

Chimiothérapie du paludisme via des effecteurs du métabolisme phospholipidique : optimisation d'une stratégie pro-drogue pour des composés actifs par voie orale.

Évaluation des marqueurs génétiques de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* par rapport à la réponse clinique en Afrique centrale

Coordonnateur pays du Sud

BASCO Leonardo

Laboratoire de Recherche sur le paludisme
IRD/OCEAC
BP 288
YAOUNDÉ (Cameroun)

Équipe associée

SOULA Georges

Laboratoire de Santé publique
IRD/OCEAC
BP 288
YAOUNDÉ (Cameroun)

Les programmes de lutte contre le paludisme doivent s'appuyer sur des données épidémiologiques fiables et constamment mises à jour pour être efficaces et appropriés. Ces données sont d'autant plus importantes que la situation de la chimiorésistance de *Plasmodium falciparum* change rapidement, à la fois dans le temps et dans l'espace. La description de l'épidémiologie de la chimiorésistance de *P. falciparum* était fondée, jusqu'à présent, sur deux méthodes complémentaires : le test *in vivo* chez les malades et le test de chimiosensibilité *in vitro*. Les progrès technologiques en biologie moléculaire et l'identification des gènes de résistance du parasite nous permettent, aujourd'hui, d'aborder le problème de la chimiorésistance par l'analyse des séquences nucléotidiques de ces gènes. L'approche moléculaire apporte plusieurs avantages sur les méthodes classiques, comme la rapidité du traitement de plusieurs dizaines d'échantillons à la fois, l'application des critères objectifs de la résistance et l'utilisation des équipements disponibles aux centres de recherche de référence en Afrique.

Les objectifs de notre projet sont :

- Valider la corrélation entre les marqueurs génétiques de résistance et la réponse clinique des malades impaludés africains.
- Décrire l'épidémiologie de la chimiorésistance du paludisme grâce à ces marqueurs génétiques, notamment sous forme de cartographie de la chimiorésistance.
- Constituer une base de données, *in vivo* et *in vitro*, pour guider la politique nationale d'utilisation des médicaments antipaludiques en Afrique centrale.

Cinq gènes de résistance seront analysés à partir des isolats de *P. falciparum* obtenus chez des malades traités à la chloroquine, à l'amodiaquine ou à l'association sulfadoxine-pyriméthamine : cg2 et cg10 (pour la résistance à la chloroquine), dhfr (pour la résistance à la pyriméthamine et au cycloguanil) et dhps (pour la résistance à la sulfadoxine). En parallèle, le niveau de sensibilité ou résistance *in vitro* à ces médicaments (et à la quinine) sera déterminé chez les isolats de Yaoundé. Le cinquième gène de résistance, pfm1, sera étudié par rapport à la résistance *in vitro* à la quinine, aux amino-alcools (méfloquine et halofantrine) et aux dérivés de l'artémisinine (l'efficacité *in vivo* de la quinine ne sera pas étudiée, car cela nécessite l'hospitalisation des malades durant au moins 7 jours).

Le test de l'efficacité thérapeutique, qui consiste à traiter et à suivre les malades jusqu'à J14 selon le protocole clinique standardisé par l'Organisation mondiale de la santé, sera appliqué chez les malades recrutés dans quatre sites-sentinelles au Cameroun. Les études cliniques seront réalisées en collaboration avec le ministère de la Santé camerounais dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre le paludisme. Le test de chimiosensibilité *in vitro* dans sa version isotopique, standardisé par Desjardins et coll., sera utilisé, comme dans nos études antérieures. Les conditions optimales de PCR, ainsi que les techniques de séquençage, ont été décrites dans nos publications antérieures.

Quatre sites sentinelles seront étudiés au Cameroun en 2001. Le projet démarrera au Cameroun dès janvier 2001. Les études *in vivo* et *in vitro* seront réalisées en parallèle. Le séquençage d'ADN sera effectué lors des missions en France. Lorsque la première étape de ce projet, à savoir l'établissement du lien entre les génotypes (séquences des gènes de résistance) et les phénotypes (réponses *in vivo* et *in vitro*), sera validée, la deuxième étape se consacrera à la mise au point des techniques de

.../...

.../...

biologie moléculaire simplifiées et rapides, dans un but de traiter plusieurs dizaines d'échantillons à la fois et de dresser la cartographie de la chimiorésistance. Nos résultats *in vivo*, *in vitro* et moléculaires apporteront des données épidémiologiques indispensables pour la meilleure définition de la politique nationale d'utilisation des médicaments antipaludiques dans le cadre des programmes nationaux de lutte contre le paludisme. Enfin, cette étude permettra de développer une nouvelle approche de la surveillance épidémiologique de la chimiorésistance du paludisme en s'appuyant sur les tests de biologie moléculaire.

Synthèse et développement préclinique de dérivés fluorés de l'artémisinine à activité antimalarique prolongée

Coordonnateur France

BEGUE Jean-Pierre

BIOCIS, UPRES A Cnrs 8076
Faculté de Pharmacie
5, rue J.-B. Clément
92296 CHÂTENAY-MALABRY Cedex
(France)

Coordonnateur Pays du Sud

LE DINH CONG

National Institute of Malariology,
Parasitology, and Entomology
NIMPE
B. C. 10200 - Tu Liem
HANOI (Vietnam)

Équipes associées

TRUONG DINH Thac

Institut de Chimie industrielle
2, rue Pham Ngu Lao
HANOI (Vietnam)

PARZY Daniel

Unité de Parasitologie
Institut de Médecine tropicale
Service de Santé des armées
La Pharo - BP 46
13998 MARSEILLE ARMÉES (France)

Mc LEAN Graham

Department of Pharmacology and
Therapeutics
Ashton Street Medical School
University of Liverpool
LIVERPOOL L69 3GE (Royaume-Uni)

ASHTON Michael

Department of Biopharmacy and
Pharmacokinetics
Faculty of Pharmacy
Uppsala University
Biomedicum Box 580
Husargatan 3/B7, Plan B475123
UPPSALA (Suède)

Le développement rapide du phénomène de résistance aux anti-malariques est particulièrement alarmant du fait de ses conséquences importantes en Afrique et en Asie du sud-est. Il est urgent de découvrir de nouveaux médicaments pour le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* multidrogue-résistant. Les dérivés de l'artémisinine (ART) sont apparus comme des médicaments prometteurs contre ces souches résistantes ; leur efficacité est cependant limitée par une demi-vie plasmatique très courte, et une faible activité par voie orale. Ces composés subissent en effet une biotransformation très rapide par les enzymes à cytochrome P450, en dihydroartémisinine (DHA), elle-même métaboliquement très instable. En prenant en compte les propriétés spécifiques apportées par la présence de groupements fluorés (Rf), nous avons conçu et synthétisé des analogues fluorés de la DHA en introduisant un groupe fluoroalkylé sur le carbone stratégique C-10, pour protéger les dérivés de l'artémisinine du métabolisme (oxydation, hydrolyse et glucuronidation). Ces dérivés sont plus actifs que l'artémisinine et que l'artéméther *in vivo* sur la souris. Le taux de survie est de 100 %, et aucun retour de parasitémie n'est observé. Les résultats sont confirmés en administration orale.

L'objectif de ce projet franco-vietnamien tripartite (BIOCIS-Châtenay, NIMPE-Hanoi, ICI-Hanoi) est de faciliter et d'accélérer les études précliniques du/des composés les plus prometteurs en vue d'un développement industriel au Vietnam. Il concerne les études suivantes : modes et doses d'administration, optimisation du traitement ; études sur la pharmacocinétique et la biodisponibilité ; études de toxicologie aiguë et subaiguë, neurotoxicologie ; transfert de la technologie de synthèse des composés vers le Vietnam.

Formation à l'utilisation d'un nouveau test de chimio-sensibilité colorimétrique sur le terrain en Afrique

Coordonnateur France

BRASSEUR Philippe

Laboratoire de Parasitologie expérimentale
Faculté de Médecine-Pharmacie
22, boulevard Gambetta
76183 ROUEN (France)

Coordonnateur pays du Sud

MOYOU SOMO Roger

IMPM - Medical Research Center
BP 193
YAOUNDÉ (Cameroun)

Équipe associée

DOUMBO Ogobara

Département d'Épidémiologie des
affections parasitaires
Faculté de Médecine
BP 1805 - Point G
BAMAKO (Mali)

Ce projet a pour objectif essentiel d'améliorer le contrôle de la résistance aux antipaludiques pour adapter à temps les traitements et les prophylaxies et avoir ainsi un impact sur la morbidité et la mortalité due au paludisme. Le choix d'un traitement efficace nécessite des données récentes sur la sensibilité du parasite aux antipaludiques et dans les pays endémiques ces données sont souvent incomplètes ou anciennes. Nous proposons ici la formation à l'utilisation d'un nouveau test colorimétrique pour déterminer la chimiosensibilité *in vitro*, le DELI-test basé sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre des épitopes de la LDH de *Plasmodium falciparum*. Ce test est plus facile à utiliser sur le terrain que le test classique utilisant des isotopes et il est d'un prix modique. Les résultats obtenus sont parfaitement corrélés avec ceux de la méthode isotopique. Des techniciens de terrain seront formés à la pratique du test qui sera standardisé dans ces conditions. Ceci permettra d'obtenir régulièrement et en temps réel des données sur la chimiorésistance dans 2 sites-pilotes en Afrique, au Cameroun et au Mali.

En combinant les résultats ainsi obtenus avec ceux de l'étude des marqueurs moléculaires de résistance déterminés parallèlement on pourra évaluer l'impact des traitements d'associations d'antipaludiques ou de traitements alternés sur la survenue et l'évolution de la chimiorésistance.

Une étude sociologique sera associée pour disposer d'informations indispensables, en particulier sur le comportement des populations africaines face au paludisme et leurs habitudes médicamenteuses.

Ce projet ne constitue que la phase initiale d'un plus vaste programme de surveillance qui, étendu à toutes les régions endémiques de paludisme, pourrait évaluer en temps réel l'évolution des chimiorésistances.

Recherche et caractérisation des gènes de susceptibilité au neuropaludisme dans les populations de Bamako (Mali) et Wad Medani (Soudan)

Coordonnateur France

DESSEIN Alain

INSERM U399 Immunologie et
Génétique des maladies parasitaires
Faculté de Médecine
27, boulevard Jean Moulin
13385 MARSEILLE Cedex 5 (France)

Coordonnateur pays du Sud

DOUMBO Ogobara

Département des Affections parasitaires
DEAP - Faculté de Médecine
BP 1805
BAMAKO (Mali)

Équipes associées

KHALAFALLA SAEED Osman

WHO Blue Nile Research and Training
Institute
PO Box 101
WAD MEDANI (Soudan)

ABEL Laurent

Génétique humaine des maladies
infectieuses
Faculté de Médecine Necker
156, rue de Vaugirard
75730 PARIS Cedex 15 (France)

TROYE-BLOMBERG

Department of Immunology Wenner
Gren Institute Stockholm University
10691 STOCKHOLM (Suède)

Les infections par *Plasmodium falciparum* causent chez certains individus, souvent de jeunes enfants, des complications graves dont le neuropaludisme et les anémies sévères. Diverses observations indiquent que ces formes cliniques graves surviennent chez des individus présentant un terrain génétique favorable, lequel a été peu étudié à ce jour. Ce projet se propose d'analyser les principaux facteurs de prédisposition génétique et d'identifier les gènes (allèles) conférant une susceptibilité accrue au neuropaludisme. Au plan méthodologique, une analyse globale du génome de plusieurs centaines de paires de germains ayant présenté un neuropaludisme sera effectuée afin d'identifier des régions de susceptibilité. Dans ces régions, les polymorphismes dans les gènes candidats seront évalués par analyse d'association utilisant le test de déséquilibre de transmission qui n'introduit pas de biais dans la sélection des contrôles. Le choix des gènes candidats à évaluer sera basé sur les résultats publiés et sur les observations effectuées dans une étude immuno-physiologique que nous réaliserons sur les mêmes patients. Cette partie immunologique ne fait pas partie de la présente demande. Ce programme sera conduit dans deux populations génétiquement très différentes, soudanaise et malienne, afin de déterminer quelles observations ont une valeur générale et quelles sont celles qui sont spécifiques à l'une ou l'autre population.

Les équipes participant à ce projet sont celles d'O. Doumbo (Mali), O. Dafallah (Soudan), M. Troye-Blomberg (Suède), L. Abel et A. Dessein (France) dont les compétences, très complémentaires, permettront une approche multidisciplinaire intégrant épidémiologie, clinique, génétique et immunologie. Ces équipes collaborent déjà dans l'analyse du déterminisme génétique des pathologies causées par les schistosomes au Soudan et au Mali. Une importante composante formation a été associée à ce projet, elle permettra de renforcer et amplifier un programme de formation liant déjà l'université de Gézira, la faculté de Médecine et de Pharmacie de Bamako, les groupes français de l'Inserm et suédois du Karolinska Institute.

En conclusion, l'identification des facteurs de prédisposition génétique au neuropaludisme permettra de décrypter les mécanismes pathogéniques car les gènes de susceptibilité codent des molécules qui interviennent à des étapes-clés de ce processus. Ces étapes identifiées, de nouvelles thérapies pourront être développées.

Ce projet a 4 objectifs principaux : rechercher les principales régions du génome où sont localisés des gènes qui déterminent la susceptibilité au neuropaludisme ; identifier dans ces régions les gènes (allèles) associés à un risque accru de neuropaludisme (compléter cette étude par une analyse des gènes-candidats non inclus dans ces régions mais dont l'implication dans les mécanismes pathogéniques a été suggérée ou établie par ailleurs) ; renforcer les capacités de recherche en immuno-génétique de nos équipes et plus particulièrement des équipes soudanaise et malienne.

Paludisme chez la femme enceinte, conséquences sur les mécanismes immunologiques dans le placenta

Coordonnateur France

FIEVET Nadine

UR Santé de la mère et de l'enfant - IRD
BP 1386
DAKAR (Sénégal)

Coordonnateur pays du Sud

DANGOUE Jean-Marie

Laboratoire d'Anatomie et Cytologie-
Pathologie
UCAD - Faculté de Médecine
DAKAR (Sénégal)

Équipe associée

TOURE BALDE Aissatou

Unité d'Immunologie - Institut Pasteur
BP 220
DAKAR (Sénégal)

Le paludisme reste, malgré les stratégies de chimioprophylaxie mises en place, un problème majeur pour la femme enceinte et le nouveau-né. Ce problème est aggravé par l'existence de chimiorésistances de *P. falciparum* aux principaux antipaludiques. De nouvelles études sont nécessaires pour mieux comprendre l'épidémiologie du paludisme pendant la grossesse, les mécanismes immunologiques et le phénomène de séquestration de souches de *P. falciparum* dans le placenta. Cela permettrait de proposer aux décideurs de nouvelles perspectives pour élaborer des stratégies de lutte. Dans cet objectif, nous nous proposons d'étudier de façon approfondie les différents mécanismes immunologiques mis en jeu dans la relation femme enceinte-parasite.

La séquestration de souches plasmodiales spécifiques dans le placenta chez les femmes impaludées est liée à la présence d'un récepteur placentaire, la chondroïtine sulfate A. À la surface de l'hématie, les parasites des femmes enceintes expriment des ligands particuliers, différents de ceux des autres parasites. Cependant, cette spécificité souche/tissu ne suffit pas à expliquer la présence de parasites à des taux exceptionnellement élevés dans le placenta. Les mécanismes de régulation de la cytoadhérence, de même que les modifications du syncytiotrophoblaste induites par la présence des parasites et/ou de monocytes restent encore mal connus. C'est dans le placenta que se trouverait l'origine de l'immunosuppression générale nécessaire à l'intégrité foeto-placentaire.

Nous nous proposons d'explorer les répercussions de l'immunosuppression sur les réponses immunologiques du placenta à *P. falciparum* selon 2 hypothèses de travail :

- L'altération de la fonction de présentation d'antigène : la présence de pigment malarique dans les monocytes affecte les fonctions du macrophage en altérant l'expression du CMH classe II, du CD54 et du CD11c. De plus, les cytokines présentes dans l'environnement placentaire peuvent moduler la fonction de présentation de l'antigène en inhibant ou en augmentant l'expression de différentes molécules à la surface des monocytes. En effet, l'expression des molécules CMH II sur les monocytes est augmentée par l'IL13, l'IFN-gamma et par le TNF-alpha. À l'inverse, cette expression est inhibée par l'IL10.
- L'anergie et l'apoptose des lymphocytes ou du syncytiotrophoblaste : l'infection par *P. falciparum* peut entraîner une augmentation sensible de la mort des cellules par apoptose. De plus, le parasite a la capacité d'induire une anergie importante des cellules mononucléées par un mécanisme apparemment indépendant de celui de l'apoptose. La diminution de l'immunité et la permissivité placentaire au parasite pourraient donc être en rapport avec une destruction ou une anergisation spécifique et ciblée de populations cellulaires.

Pour aborder ces mécanismes et les différents acteurs : cellules mononucléées du sang intervilleux et du tissu placentaire (monocytes et lymphocytes), syncytiotrophoblaste et parasites, trois approches méthodologiques seront développées :

- *in vitro*, par des co-cultures de monocytes issus du placenta ou du sang périphérique avec les lymphocytes autologues ; par l'étude d'une anergie ou de l'induction d'une apoptose précoce avec une stimulation par des antigènes spécifiques de *P. falciparum* sur les lymphocytes des compartiments placentaire et circulant.
- *Ex vivo*, par cytométrie de flux pour la mesure de l'expression de molécules de surface.
- *In situ* par immunohistochimie sur des biopsies cryoconservées pour

.../...

.../...

déterminer l'organisation fonctionnelle de la réponse placentaire aux parasites et de localiser les cellules impliquées.

Notre étude sera réalisée sur des femmes présentant une infection placentaire à *P. falciparum* et sur des femmes enceintes ne présentant pas d'infection placentaire. L'ensemble des études proposées dans ce projet s'intègre dans le cadre d'un réseau où sont impliquées plusieurs équipes de recherche du « Nord » et du « Sud » travaillant au Sénégal. Elle comprend un important volet de formation aux techniques d'immunologie et permettra le développement à Dakar dans une équipe de l'université Cheikh-Anta-Diop d'une compétence nouvelle en immunohistochimie.

Sur un même placenta, les informations complémentaires provenant des différentes approches développées, *in vitro*, *ex vivo* et *in situ* devraient permettre de mesurer l'importance relative des différents mécanismes responsables de la séquestration de *P. falciparum* dans le placenta. La comparaison entre les femmes enceintes présentant un placenta infecté ou non permettra de déterminer si il y a une association entre l'immuno-suppression de la réponse spécifique à *P. falciparum* et l'infection placentaire. Ce programme complétera les observations épidémiologiques en fournissant des interprétations biologiques à la plus grande susceptibilité au paludisme des femmes enceintes, notamment les primigestes, et offrira des nouvelles voies pour l'élaboration de stratégies de lutte ou de prévention comme le vaccin.

Évaluation en phase I chez le volontaire sain de la tolérance, de l'immunogénicité et de l'induction de marqueurs de protection, par des lipopeptides dérivés de l'antigène LSA3 de *P. falciparum*

Coordonnateur France

GRAS-MASSE Hélène

UMR 8525 Cnrs - Lille II - Institut Pasteur Lille
Institut de Biologie de Lille
1, rue Calmette
BP 447
59021 LILLE Cedex (France)

Coordonnateur pays du Sud

HERRERA Socrates

Department of Microbiology, Universidad del Valle
Faculty of Health
Universidad del Valle
AA 2188 - CALI (Colombie)

Équipes associées

DRUILHE Pierre

Laboratoire de Parasitologie biomédicale
Institut Pasteur
28, rue du Docteur Roux
75724 PARIS Cedex 15 (France)

BOUZIDI Ahmed

SEDAC THERAPEUTICS
Institut de Biologie de Lille
1, rue Calmette
BP 447
59021 LILLE Cedex (France)

SPERTINI F.

Division of Immunology and Allergy
Centre Hospitalier universitaire Vaudois
CH-1011 LAUSANNE (Suisse)

Le présent projet d'essais cliniques de Phase-I résulte de l'aboutissement de 2 lignes de recherche, l'une portant sur les mécanismes de défense et l'immunité induite contre les stades pré-erythrocytaires de *Plasmodium falciparum*, l'autre portant sur la chimie des formulations lipopeptidiques à des fins vaccinales.

Ayant atteint le point où nous avons obtenu :

- un faisceau d'arguments convergents en faveur du potentiel vaccinal de la molécule LSA3 de *P. falciparum* en utilisant 4 modes d'immunisation distincts, y compris par voie sub-linguale ;
- une protection constante par des formulations lipopeptidiques simples, bien tolérées, ne nécessitant aucun adjuvant, chez le modèle animal le plus proche de l'être humain ;
- qu'il existe une expertise préalable de formulations lipopeptidiques évaluées en phase-I clinique chez l'homme ;
- et la mise au point de nouveaux procédés de synthèse de lipopeptides, il nous semble qu'il est devenu légitime de procéder à la vérification de l'intérêt de cette formulation en phase-I.

Il s'agit en pratique :

- de transférer une technologie récemment acquise et brevetée pour réaliser un lot clinique des peptides et lipopeptides requis, en accord avec les bonnes pratiques de fabrication ;
- de réaliser les contrôles du produit fini, les études de pharmacotoxicologie, le protocole des essais cliniques, la brochure investigateur ;
- de demander l'agrément du Comité d'éthique pour un essai d'immunisation sub-linguale ;
- d'évaluer l'intérêt de ces formulations pour l'homme en fonction de 3 critères, à savoir leur innocuité clinique, leur immunogénicité générale et en particulier leur capacité à générer les mêmes réponses que celles obtenues dans le modèle 98,6 % homologue à l'être humain, le chimpanzé, et enfin à vérifier en particulier l'induction des réponses immunitaires considérées comme les plus vraisemblablement responsables de l'état de protection chez le chimpanzé
- de contribuer à la formation du groupe de Cali, en Colombie à la pratique d'essais cliniques.

Nouvelles cibles thérapeutiques et vaccinales : la chondroïtine-sulfate A et les molécules d'adhésion de *Plasmodium falciparum*

Coordonnateur France

GYSIN Jürg

Unité de Parasitologie expérimentale
Faculté de Médecine
27, boulevard Jean-Moulin
13385 MARSEILLE Cedex 5 (France)

Équipes associées

TRAORE Boubacar

Faculté de Médecine, de Pharmacie et
d'Odonto-Stomatologie
BAMAKO (Mali)

KOUYATE Bocar B.

Centre de Recherche en santé
NOUMA (Burkina Faso)

SCHERF Artur

Laboratoire de Biologie des interactions
hôte-parasite
CNRS URA 361
Institut Pasteur
25, rue du Docteur Roux
75274 PARIS Cedex 15 (France)

PARZY Daniel

Unité de Parasitologie
IMTSSA
Jardin du Pharo
Boulevard Charles Livon
13998 MARSEILLE ARMEES (France)

La cytoadhérence d'hématies parasitées par *P. falciparum* sur des récepteurs de l'hôte est à l'origine de la séquestration des formes matures au niveau de l'endothélium des microvaisseaux et des syncytiotrophoblastes dans le placenta. Ce phénomène joue un rôle important dans la survie du parasite, mais est également considéré comme un facteur inducteur d'une physiopathologie importante comme le neuropaludisme et les complications foeto-maternelles au cours de la grossesse.

L'infection à *P. falciparum* a des conséquences cliniques plus graves chez la femme primigeste en étant notamment responsable d'un retard de croissance du fœtus qui débouche sur un poids réduit à la naissance avec un risque de mortalité post natale accru même dans le cas où la mère avait une certaine préimmunité envers le parasite. Chez la femme primigeste, un nombre important d'hématies parasitées (HP) séquestrent au niveau du compartiment maternel du placenta en adhérant à la chondroïtine sulfate A (CSA) récepteur de cytoadhérence récemment décrit par notre laboratoire. Le ligand de *P. falciparum* correspondant a été identifié et cloné dans notre laboratoire. Des anticorps développés par la femme multigeste indépendamment du lieu géographique sont directement responsables d'une diminution des HP séquestrées dans le placenta en inhibant spécifiquement l'interaction entre HP et CSA. Ceci suggère que la protection est induite par un antigène parasitaire qui doit être conservé.

Le présent projet propose deux approches distinctes pour supprimer l'adhérence d'HP sur CSA. La première approche va être le développement d'une structure minimale de CSA capable d'inhiber la cytoadhérence *in vivo* en tant que compétiteur avec les chaînes CSA portées par les protéoglycanes exprimés par les cellules endothéliales et les syncytiotrophoblastes. La faisabilité technique de cette approche a déjà été apportée par des études de déséquestration de ce phénotype d'HP *in vivo* chez le *Saimiri* infecté par *P. falciparum* et *ex vivo* sur placentas humains infectés. La deuxième approche est le développement d'un vaccin anti-maladie. Nous avons montré qu'une région spécifique du gène *var* exclusivement exprimé dans les parasites cytoadhérant sur CSA, induit l'interaction avec la CSA, ce qui fait de ce domaine appelé DBL-3, un candidat potentiel d'un vaccin anti-maladie. Le domaine fonctionnel du domaine DBL-3 qui interagit avec la CSA sera produit comme protéine recombinante dans différents systèmes d'expression hétérologues (protéine fusion-GST dans des bactéries, et comme protéine recombinante marquée à l'histidine dans le baculovirus et les cellules CHO). Des anticorps seront développés contre ces molécules. On essaiera aussi l'approche vaccinale par l'ADN en utilisant l'insert cloné de DBL-3 dans un plasmide approprié. Les anticorps obtenus seront évalués pour leur pouvoir inhibiteur de la cytoadhérence et activité déséquestrante. La meilleure construction sera évaluée *in vivo* en utilisant le modèle *Saimiri sciureus*. Ce projet va nous indiquer la faisabilité de développer des molécules qui induisent une protection chez les femmes primigestes contre une pathologie foeto-maternelle et toute autre physiopathologie induite par les HP du phénotype CSA.

Mise au point et évaluation de l'efficacité d'un nouvel outil de lutte antivectorielle face aux moustiques résistants aux insecticides : la moustiquaire bi-imprégnée

Coordonnateur France

HOUGARD Jean-Marc

Laboratoire de Lutte contre les insectes nuisibles (LIN), IRD
911, avenue Agropolis
BP 5045
34032 MONTPELLIER Cedex (France)

Coordonnateur pays du Sud

TRAORE-LAMIZANA Moumouni

Unité de Recherches et de Lutte contre les vecteurs - Institut Pierre Richet
BP 1500
BOUAKÉ (Côte d'Ivoire)

Équipes associées

NIANGUE Joseph

Programme national de lutte contre le paludisme
Ministère de la Santé publique
BP V4
ABIDJAN (Côte d'Ivoire)

BALDET Thierry

Centre Muraz
BP 153
BOBO-DIOULASSO (Burkina Faso)

AKOGBETO Martin

Centre de Recherche entomologique
06 BP 2604
COTONOU (Bénin)

BOAKYE Daniel

Nogushi Institut
PO Box LG581
Legon
ACCRA (Ghana)

KONE Blaise

Institut national d'hygiène publique
Ministère de la Santé publique
BP V14
ABIDJAN (Côte d'Ivoire)

L'efficacité entomologique et épidémiologique des moustiquaires imprégnées d'insecticides pyréthrinoides est désormais reconnue. Cette stratégie de prévention, qui fait déjà partie intégrante des programmes nationaux de lutte contre le paludisme, devrait se développer davantage dans les toutes prochaines années avec l'arrivée sur le marché de moustiquaires dont l'efficacité insecticide se maintient aussi longtemps que la durée de vie de la moustiquaire (concept d'imprégnation permanente).

Les nombreuses expériences montrent cependant que les moustiquaires imprégnées, malgré les campagnes de promotion, ne sont pas encore utilisées avec la fréquence souhaitée. La question majeure reste : pourquoi ?

Jusqu'à présent, cet aspect a été surtout abordé sous l'angle économique. Nous pensons qu'il devrait plutôt être abordé sous l'angle sociologique et entomologique en s'articulant autour de deux interrogations :

- 1) Les gens ne veulent pas de la moustiquaire imprégnée parce que ce qui leur est proposé ne convient pas à leurs attentes et leurs goûts ?
- 2) Les gens ne veulent pas de la moustiquaire imprégnée parce qu'elle n'apparaît pas, dans sa forme actuelle, suffisamment efficace contre les moustiques qui perturbent leur vie nocturne ?

La première question, d'ordre sociologique, fera l'objet d'une étude ultérieure qui sera présentée à l'occasion d'un prochain appel d'offre. La seconde question, d'ordre entomologique, fait l'objet de la présente étude. Elle est motivée essentiellement par l'extension géographique de la résistance des populations d'*An. gambiae* aux pyréthrinoides en Côte d'Ivoire, au Bénin, au Burkina Faso et, pour *An. funestus*, en Afrique du sud. Il est de plus vraisemblable qu'elle sera décelée ailleurs lorsque les enquêtes s'étendront. Elle a aussi déjà été largement notée chez *Culex quinquefasciatus*, moustique urbain et importante source de nuisance nocturne.

Dans ce contexte, nous proposons d'améliorer l'efficacité des moustiquaires imprégnées en les traitant avec deux familles d'insecticides à mode d'action différent : les pyréthrinoides (insecticides habituels) et les carbamates dont des représentants (respectivement la bifenthrine et le carbosulfan) ont tous deux démontré leur efficacité lors de récentes études en cases-pièges en Côte d'Ivoire.

Plusieurs tests classiques sont prévus, en laboratoire et sur le terrain, en France et dans quatre pays africains, pour évaluer les meilleures combinaisons entre les deux produits et avoir ainsi un « outil » efficace à la fois contre les anophèles et les *Culex* résistants : la moustiquaire bi-traitée.

Cette étude fédérera plusieurs équipes de France, de Côte d'Ivoire, du Bénin, du Ghana et du Burkina Faso regroupées dans un premier temps en un réseau d'études de l'efficacité des moustiquaires imprégnées. Elle servira de cadre à la formation de chercheurs et d'opérateurs assurant ainsi un réel renforcement des capacités nationales en matière de lutte contre le paludisme.

Population structure and local adaptation of malaria parasites and their mosquito vectors. Implications for control strategies

Coordonnateur France

KOELLA Jacob

Laboratoire d'Écologie, CC237
Université P. et M. Curie
7, quai Saint Bernard
75252 PARIS Cedex 5 (France)

Coordonnateur pays du Sud

MSHINDA Hassan

Ifakara Health Research and Development
Centre
Box 53
IFAKARA (Tanzanie)

Équipes associées

RAYMOND Michel

Laboratoire de Génétique de l'adaptation
Institut des Sciences de l'évolution
Université Montpellier II
34095 MONTPELLIER Cedex 1 (France)

RENAUD François

Centre d'Étude sur le polymorphisme
des micro-organismes
CEPM/UMR Cnrs-ORSTOM 9926
911, avenue Agropolis
BP 5045
34032 MONTPELLIER Cedex 1 (France)

PAUL Richard

Laboratoire de Biochimie et Biologie
moléculaire des insectes
Institut Pasteur
25, rue du Docteur Roux
75724 PARIS Cedex 15 (France)

VAHULE John

Vector Biology and Control Research
Center
Kenyan Institute of Medical Research
KISUMU (Kenya)

OFULLA Ayub

Department of Zoology
Maseno University
MASENO (Kenya)

Le paludisme est l'un des problèmes de santé les plus graves et complexes auxquels l'humanité ait été confrontée au cours du XX^e siècle. Chaque année, à travers le monde, la maladie contamine environ 300 millions d'individus et en tue 2 à 3 millions. Les méthodes efficaces actuellement sont encore limitées : moustiquaires imprégnées d'insecticides, pulvérisations d'insecticides persistants, prophylaxie chimique (principalement chez les femmes enceintes) et traitement précoce de la maladie. Malheureusement l'efficacité de ces mesures est vouée au déclin, à mesure que devraient se développer des résistances aux médicaments et aux insecticides disponibles pour les habitants des régions touchées par le paludisme. La lutte contre le paludisme requiert donc de toute urgence de nouvelles techniques. Plusieurs sont en cours de développement : vaccins, moustiques génétiquement modifiés, etc. Mais avant que celles-ci ne soient opérationnelles, il convient de rationaliser l'usage des médicaments et des insecticides afin d'arrêter, ou au moins de ralentir, l'essor des résistances. À mesure que de nouveaux outils seront disponibles, les conditions dans lesquelles ils seront efficaces devront être déterminées. Ce travail devra s'appuyer sur des bases théoriques solides incluant des modèles évolutifs et épidémiologiques ainsi qu'une connaissance détaillée de l'épidémiologie de la maladie et de la dynamique de transmission du parasite.

Nous projetons de renforcer ces bases en nous intéressant à un aspect négligé de l'épidémiologie du paludisme : la structure des populations de parasites et de moustiques-vecteurs. Des modèles théoriques feront appel à l'approche écologique des métapopulations (dans laquelle les populations de parasites et de moustiques sont structurées spatialement). Les bases empiriques et l'estimation de paramètres critiques de ces modèles (concernant notamment la dispersion entre populations et l'adaptation locale) seront fournies par un travail de terrain, réalisé dans différents villages sur la côte du lac Victoria près de Kisumu, Kenya.

L'estimation des structures des populations à l'aide de marqueurs génétiques neutres apparaît particulièrement adaptée. Nous utiliserons ainsi les marqueurs microsatellites mis au point récemment pour le parasite et les deux principaux moustiques-vecteurs. Nous comparerons la structure de population des parasites obtenue ainsi et celle obtenue à l'aide de marqueurs soumis à différentes formes de sélection (antigènes, résistance aux médicaments). Nous capturerons des moustiques pour extraire des oocystes de leurs parois intestinales. Étant donné le grand nombre d'analyses microsatellites à réaliser, nous prévoyons de confier ce travail à un laboratoire privé, tandis que nous analyserons les marqueurs sélectionnés sur place.

Recherche des déterminants culturels et socio-économiques responsables de la mauvaise utilisation des médicaments antipalustres chez l'enfant et la femme enceinte en zone rurale au Sénégal

Coordonnateur France

LE HESRAN Jean-Yves

Laboratoire de Paludologie
UR Santé mère/enfant en milieu tropical
BP 1386
DAKAR (Sénégal)

Coordonnateur pays du Sud

DIALLO Issakha

ISED/UCAD
Institut Santé et Développement
Université Cheikh-Anta-Diop
BP 16390, Fann
DAKAR (Sénégal)

Équipes associées

FALL Abdou Salam

Laboratoire de Civilisations orales
Institut fondamental d'Afrique noire
BP 206
IFAN, Université de Cheikh-Anta-Diop
DAKAR (Sénégal)

LALOU Richard

Santé et Population
IRD, Centre de Belair
BP 1386
DAKAR (Sénégal)

Objectifs : baisser la morbidité et la mortalité palustre et diminuer les risques de diffusion de la chimiorésistance par l'amélioration de l'utilisation des antipaludiques par les populations-cibles et l'adaptation des stratégies de lutte aux populations. Pour cela : rechercher et comprendre les déterminants culturels et socio-économiques qui entravent l'accès aux soins et la bonne utilisation des traitements dans les deux principaux groupes à risque pour le paludisme : les enfants (curatif) et les femmes enceintes (préventif) ; proposer aux décideurs des messages d'éducation adaptés aux habitudes socio-culturelles des populations.

De récentes études réalisées par notre équipe dans la même zone de Niakhar ont montré que l'accès aux soins des enfants n'était pas uniquement lié à la disponibilité des médicaments Demba Anta Dione (1999), J.-Y. LE HESRAN et V. DELAUNAY, (1999), ont montré qu'en cas de fièvre les parents envoyaient dans près de 30 % des cas les enfants chez le guérisseur. De plus, les résultats de cette étude suggèrent que, en cas de symptomatologie persistante, les parents n'hésitent pas à changer de filière de soins, passant du guérisseur au dispensaire ou inversement. Chez les femmes enceintes qui ont déclaré prendre une chimioprophylaxie, le contrôle de la chloroquinurie a donné un résultat négatif dans près de 40 % des cas (LE HESRAN, non publié). Ces premières données montrent que l'observance thérapeutique et les itinéraires thérapeutiques suivis par les parents répondent à des choix guidés par l'expression de la maladie mais aussi son évolution, influencée par des facteurs culturels, socio-économiques ainsi que l'ont décrit Fournier et Addad (1995).

De plus, pour ce qui concerne le paludisme, le phénomène de chimiorésistance a modifié la perception de « médicaments miracles » attribuée à la chloroquine. Le traitement n'est plus toujours efficace mais les messages n'ont pas changé.

Suite aux informations déjà collectées sur le sujet et grâce aux données socio-démographiques déjà disponibles sur la population de la zone de Niakhar, nous nous proposons dans ce projet d'étudier les déterminants culturels ou/et socio-économiques qui empêchent les enfants d'accéder rapidement aux systèmes de soins modernes ou de suivre correctement leur traitement, et les femmes enceintes de suivre correctement une chimioprophylaxie.

Le projet comporte trois modules complémentaires :

- Étude qualitative socio-anthropologique participative visant à documenter les modes de représentation du paludisme, à découvrir avec les acteurs les logiques sociales qui structurent les attitudes face à cette maladie. Ceci se fera à travers des enquêtes collectives (ECRIS), des entretiens semi-dirigés et des focus group dans deux groupes de hameaux, l'un proche d'un centre de santé, l'autre dans une zone éloignée.
- Étude quantitative socio-démographique des facteurs liés à l'utilisation des systèmes de santé modernes ou traditionnels sur 500 enfants ayant présenté une fièvre dans le mois (interrogatoire des parents sur les attitudes suivies en fonction des données socio-démographiques) et auprès de 300 femmes enceintes.
- Étude médicale auprès des parents des enfants consultants dans les dispensaires et chez les tradipraticiens sur les motifs, le service attendu. Ces patients seront revus 15 jours après pour étudier l'observance du

.../...

traitement et les autres recours thérapeutiques utilisés. Une enquête sera également menée auprès des femmes enceintes fréquentant les consultations prénatales. Une enquête par sondage sera réalisée auprès des enfants des écoles pour connaître le niveau de connaissance des enfants scolarisés, vecteurs importants de l'information. Enfin, à partir des données d'autopsies verbales, nous étudieront les caractéristiques socio-démographiques des familles où un enfant est décédé comparées à celles de familles-témoins tirées au sort dans la zone. Durant toute l'année, un suivi des registres des dispensaires et des maternités avec contrôle des gouttes épaisses et appositions placentaires réalisées dans ces structures sera mené afin d'estimer la pression du paludisme sur les habitants de la zone.

Les modules 1, 2 et 3 se dérouleront simultanément les deux premières années (septembre 2000 – décembre 2002). La 3^e année sera consacrée au recueil d'informations complémentaires et à l'analyse des données (2003).

Ces données devraient permettre de mieux adapter les protocoles et les messages d'information et d'éducation sanitaire aux habitudes socio-culturelles des populations. Une meilleure connaissance par les utilisateurs de la maladie et des stratégies de lutte antipalustre devrait permettre d'augmenter l'observance et l'efficacité des stratégies mises en place et de retarder l'émergence des chimiorésistances.

Substances naturelles à activité antimalarique : purification et pharmacomodulation de molécules antipaludiques nouvelles

Coordonnateur France

MALLIE Michèle

Laboratoire d'Immunologie et
Parasitologie - EA 2413
Faculté de Pharmacie
15, avenue Charles Flahault
34060 MONTPELLIER Cedex 2 (France)

Coordonnateur Pays du Sud

KONE Moussa

Laboratoire de Parasitologie
Faculté de Pharmacie
Université de Cocody
BPV 34
ABIDJAN (Côte d'Ivoire)

Équipe associée

PELISSIER Yves

Laboratoire de Pharmacognosie - EA-2036
Faculté de Pharmacie
15, avenue Charles Flahault
34060 MONTPELLIER Cedex 2 (France)

Les médicaments utilisables dans le traitement du paludisme sont en nombre limité. De plus, leur efficacité est de nos jours remise en cause en raison de l'apparition progressive des phénomènes de résistance dont l'extension compromet gravement la vie des sujets vivant en zone endémique. Cette situation inquiétante renforce l'intérêt du recours à des moyens thérapeutiques complémentaires ou alternatifs, comme notamment l'utilisation de plantes médicinales à propriétés antipaludiques. Ces plantes, utilisées en première intention par plus de 80 % de la population mondiale, ont largement démontré leur efficacité. Les médecines traditionnelles peuvent donc servir de base pour obtenir des molécules actives contre le parasite, soit seules, soit en association avec des médicaments déjà existants dans le but d'obtenir une action synergique ou reversante de la résistance.

Notre équipe composée des laboratoires d'Immunologie et Parasitologie, de Pharmacognosie, UFR des Sciences pharmaceutiques et biologiques, Montpellier, et des laboratoires de Parasitologie de la faculté de Pharmacie d'Abidjan, du CHU de Cocody et de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, met à profit cette association dans un projet visant à évaluer *in vitro* l'activité antipaludique de substances naturelles et de certains « tradimédicaments » couramment utilisés en Côte d'Ivoire et, plus largement, en Afrique de l'ouest. Les plantes les plus efficaces issues de ces tradimédicaments serviront de base à une purification bio-dirigée, les molécules obtenues feront alors l'objet de pharmacomodulation.

La première étape du projet consiste à cribler l'activité antiplasmodiale *in vitro* de préparations traditionnelles ou de plantes médicinales africaines. Les extraits obtenus par différentes techniques sont testés sur des cultures *in vitro* de *Plasmodium falciparum*. Ceux ayant la meilleure activité sont ensuite fractionnés, purifiés et soumis à un deuxième criblage de leur activité ainsi qu'à la détermination de leur cytotoxicité. Une telle approche devrait permettre, grâce à des séjours de moyenne durée d'étudiants ivoiriens en France, la mise en place progressive, à la faculté de Pharmacie d'Abidjan, d'une plate-forme technologique. Ce plateau technique sera capable d'évaluer des plantes susceptibles de pallier les phénomènes de polyrésistance et de créer localement un pôle fiable d'estimation du statut des parasites vis-à-vis de la chloroquine et des autres antimalariques dans la région.

Il convient, dans ce but, de former les cadres ivoiriens nécessaires à l'accomplissement de ce projet. Des étudiants ivoiriens de 3^e cycle seront donc accueillis dans les laboratoires et les formations doctorales de Montpellier. De plus, des missions de formation seront effectuées en Côte d'Ivoire par des enseignants-chercheurs français afin d'assurer le transfert de technologie afférent. À échéance du projet, le pôle ainsi conçu devra être capable de participer à des études multicentriques internationales et de gérer à terme la mise en place d'une production locale susceptible de mettre à la disposition des populations les plus démunies, et notamment celles des zones d'endémie palustre des pays de la zone, des médicaments réputés efficaces sous des formes pharmaceutiques simples et peu coûteuses. En parallèle, la purification bio-dirigée des molécules actives sera effectuée et les produits purs obtenus seront testés *in vitro* et *in vivo* sur *P. falciparum* ainsi que sur des *Plasmodium* murins. Des essais de toxicité (*in vitro* et *in vivo*) des molécules les plus intéressantes seront effectuées. Pour ces mêmes molécules, des essais de pharmacomodulation (adjonction ou retrait de groupes pharmacophores) seront effectués de manière à détecter les sites les plus efficaces et tenter d'élucider, au moins partiellement, le mode d'action des molécules obtenues. Il paraît raisonnable de penser qu'à terme des trois ans du projet, plusieurs nouvelles molécules à propriétés antimalariques pourraient être caractérisées.

Développement de nouveaux outils moléculaires pour l'identification de vecteurs du paludisme en Afrique

Coordonnateur France

MANGUIN Sylvie

IRD

911, avenue Agropolis

BP 5045

34032 MONTPELLIER Cedex 1 (France)

Coordonnateur pays du Sud

KENGNE Pierre

Laboratoire d'Entomologie médicale

IRD-OCEAC

BP 288

YAOUNDÉ (Cameroun)

En Afrique, le paludisme est transmis, sur une vaste échelle géographique, par trois vecteurs majeurs : deux espèces du complexe *Anopheles gambiae* (*An. gambiae* s.s. et *An. arabiensis*) et *An. funestus*. Plus localement, d'autres vecteurs peuvent également jouer un rôle prépondérant dans la transmission de cette maladie, tels qu'*An. moucheti* et *An. nili*. Si le complexe *An. gambiae* est sans conteste celui qui a été le plus étudié au monde, en revanche les autres vecteurs africains ont, jusqu'à présent, fait l'objet de travaux insuffisants.

La présente étude vient en complément du projet VIHPAL, coordonné par D. FONTENILLE, concernant les « anophèles d'Afrique : améliorer la lutte contre le paludisme par la caractérisation biologique et génétique des populations de vecteurs ». Ces deux études conjointes permettront la caractérisation des populations de vecteurs, particulièrement d'*An. funestus*, *An. moucheti* et *An. nili*, sur le plan de leur biologie, leur capacité vectorielle et leur niveau de sensibilité/résistance aux insecticides. Sur la base de ces perspectives de recherche, le présent projet repose sur trois objectifs principaux :

- Développement de nouveaux outils moléculaires pour étudier le statut taxonomique de chaque population au sein de l'espèce concernée et évaluer des flux géniques interpopulationnels par techniques moléculaires.
- Étude de(s) mécanisme(s) moléculaire(s) de résistance aux pyréthri-noïdes et évaluation du niveau de résistance des populations.
- Transfert des technologies développées à l'IRD de Montpellier aux partenaires situés dans les différents laboratoires africains impliqués dans ce projet.

La méthodologie utilisée comprend :

- Identification génétique des populations d'*An. funestus*, *An. moucheti* et *An. nili*, provenant d'Afrique continentale (Sénégal, Côte d'Ivoire, Burkina Faso, Cameroun) et de Madagascar, au moyen de techniques moléculaires développées dans le cadre de ce projet et basées sur la comparaison de :
 - 1) SCARs (« Sequence Characterized Amplified Region ») à identifier à partir de marqueurs individuels de type RAPD-PCR (« Random Amplified Polymorphism DNA-Polymerase Chain Reaction ») étudiés dans le projet VIHPAL cité précédemment ;
 - 2) séquences spécifiques situées sur l'ADN ribosomal (IGS, ITS2) qui permettront une étude plus fine des espèces jumelles.
- Évaluation moléculaire du niveau de résistance des populations aux pyréthri-noïdes et caractérisation de la résistance de type « knock down » (*kdr*) avec recherche de mutation(s) impliquée(s) si différente(s) de celle trouvée chez *An. gambiae*.

La démarche novatrice de ce projet repose sur la validation d'outils moléculaires permettant le diagnostic, à large échelle géographique, des espèces de vecteurs efficaces du paludisme en Afrique pour lesquels les connaissances actuelles sont encore très fragmentaires.

Cette étude propose le développement d'outils moléculaires jamais utilisés pour l'identification précise et l'évaluation du niveau de résistance aux pyréthri-noïdes de ces trois anophèles, *An. funestus*, *An. moucheti* et *An. nili*. Compte tenu des connaissances actuelles, souvent parcellaires en entomologie et en épidémiologie, les programmes de lutte antivectorielle, utilisant entre autres des moustiquaires imprégnées de pyréthri-noïdes, pourraient bien de ne pas avoir l'impact souhaité, lorsqu'ils ne sont pas basés sur des études approfondies du ou des vecteurs présents, de leur comportement et de leur rôle dans la transmission. La présente étude, en lien direct avec le projet VIHPAL « Anophèles d'Afrique », apportera des éléments complémentaires pour une meilleure connaissance des vecteurs, ce qui permettra d'orienter et d'améliorer l'efficacité des programmes de lutte antivectorielle.

Analyse du rôle des molécules de transduction du signal dans la pathogénèse du neuropaludisme humain. Application à la compréhension de la pathogénicité des isolats de *P. falciparum* et à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques

Coordonnateur France

MAZIER Dominique

Inserm U511
« Immunobiologie cellulaire et moléculaire des infections parasitaires »
CHU Pitié-Salpêtrière
91, boulevard de l'Hôpital
75013 PARIS (France)

Coordonnateur pays du Sud

HENRY Marie-Claire

Laboratoire de Parasitologie
du paludisme/IPR
Institut Pierre Richet (OCCGE)
BOUAKÉ (Côte d'Ivoire)

Équipes associées

PLO KOUIE Jeannot

Service de Pédiatrie
CHU de Bouaké
01 BP 1174
BOUAKÉ (Côte d'Ivoire)

HIBERT Marcel

UMR 7081
Faculté de Pharmacie
74, route du Rhin
BP 24
67400 ILLKIRCH (France)

AMEISEN Jean-Claude

EMI-U9922 Inserm
CHU Bichat-Claude Bernard
46, rue Henri Huchard
75877 PARIS Cedex 18 (France)

NIANGUE Joseph

Programme national de lutte contre le paludisme
06 BP 861
ABIDJAN (Côte d'Ivoire)

La gravité des formes cérébrales résultant d'une infection à *P. falciparum* est largement dépendante de la capacité des Globules rouges parasités (GRP), à adhérer à l'endothélium des micro-vaisseaux, entraînant leur quasi-occlusion. L'activation de la cellule endothéliale qui fait suite à l'adhésion des érythrocytes infectés est caractérisée par une augmentation de l'expression de divers médiateurs et peut également contribuer au processus pathologique. Bien que manifeste, le rôle joué par la cellule endothéliale dans la genèse du neuropaludisme reste insuffisamment étudié. L'application de la technique des micro-arrays, technique maintenant au point dans l'unité Inserm U511 a montré son intérêt dans un modèle de co-culture cellules endothéliales primaires humaines/*P. falciparum*. En effet l'adhésion des GRP aux cellules endothéliales perturbe profondément l'expression de certaines molécules de transduction du signal chez ces dernières, aboutissant à une souffrance/mort cellulaire causée par ces perturbations dans la signalisation cellulaire.

L'objectif principal est d'approfondir notre compréhension de la pathogénicité neurologique de *Plasmodium falciparum* afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Dans cette perspective, deux protagonistes essentiels de la pathologie cérébrale seront étudiés : le parasite et la cellule endothéliale. Un premier objectif spécifique sera de rechercher, à partir d'isolats prélevés à Bouaké, Côte d'Ivoire, chez des patients impaludés (neuropaludisme, accès simple, asymptomatique), une corrélation entre l'état clinique du patient chez qui l'isolat aura été prélevé et les modifications endothéliales induites par les isolats testés dans notre modèle *in vitro* de cyto-adhérence. D'autre part l'expression différentielle, entre ces mêmes isolats, de gènes plasmodiaux codant pour des molécules de transduction du signal sera recherchée. Un deuxième objectif spécifique sera de prévenir/limiter, grâce à l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques des voies de signalisation impliquées, la souffrance/mort cellulaire.

Méthodes :

- Analyse par micro-arrays du transcriptome différentiel de cellules endothéliales humaines co-cultivées avec des isolats prélevés chez des patients impaludés présentant divers tableaux cliniques (neuropaludisme, accès simple, asymptomatique). Différents « arrays » sont déjà en cours d'utilisation dans l'U511, contenant chacun plusieurs centaines de fragments de gènes codant pour des molécules de transduction du signal, des cytokines, des molécules impliquées dans l'apoptose et des régulateurs du cycle cellulaire.
- Analyse par micro-arrays du transcriptome différentiel de différents clones et isolats de *P. falciparum*. L'hybridation sera faite sur un array en cours de réalisation dans l'U511, constitué d'une centaine de gènes plasmodiaux potentiellement impliqués dans la multiplication et la différenciation du parasite. Dans un premier temps, seront analysés les transcriptomes différentiels de clones cyto-adhérents ou non, à différentes étapes du cycle. Dans un deuxième temps, les transcrits identifiés seront recherchés dans les isolats frais de patients ivoiriens.
- Screening des inhibiteurs des voies de signalisation impliquées dans le neuropaludisme. Les inhibiteurs potentiels (UMR 7081 et Chimiothèque nationale), seront testés :
 - 1) *ex vivo* (primo-cultures de cellules endothéliales humaines/*P. falciparum* en condition statique et en flux), et
 - 2) *in vivo*, dans un modèle de neuropaludisme expérimental.

Étude de l'influence du portage asymptomatique de plasmodies sur la prémunition contre le paludisme, en zone de transmission saisonnière

Coordonnateur France

MERCEREAU-PUJALON Odile

Unité d'Immunologie moléculaire des parasites
Institut Pasteur
25, rue du Docteur Roux
75015 PARIS (France)

Coordonnateur pays du Sud

TOURE-BALDE Aissatou

Unité d'Immunologie
Institut Pasteur
36, avenue Pasteur
BP 220
DAKAR (Sénégal)

Équipes associées

DIEYE Alioune

Laboratoire d'Immunologie
Faculté de Médecine, Pharmacie et
d'Odontologie
Université Cheikh-Anta-Diop
DAKAR (Sénégal)

SPIEGEL André

Laboratoire d'Épidémiologie
Institut Pasteur
36, avenue Pasteur
BP 220
DAKAR (Sénégal)

TRAPE Jean-François

Laboratoire de Paludologie
IRD Dakar
BP 1386
DAKAR (Sénégal)

L'objectif de cette étude est de préciser en zone de transmission saisonnière, l'influence du portage asymptomatique de plasmodies pendant la saison sèche sur le contrôle de l'infection palustre au cours de la saison de transmission. À l'inverse, un traitement antimalarique systématique suppressif de ce portage asymptomatique modifie-t-il l'évolution clinique et la tolérance des sujets au cours de la saison de transmission du paludisme. Ce traitement systématique initial modifie-t-il également la complexité des isolats et la diversité génétique des parasites lors de la repositivation et de l'accès palustre ?

Pour répondre à cette question, nous proposons de comparer l'évolution clinique des sujets au cours de la saison de transmission, selon qu'ils aient été débarrassés ou non de leurs plasmodies par un traitement en début de saison sèche pour créer une « fenêtre » d'absence de parasites pendant les mois de non transmission. L'étude concernera la population de Ndiop. Les sujets volontaires seront divisés en deux groupes dont l'un sera traité juste après la fin de la saison de transmission. Avant la saison de transmission, les sujets non traités en janvier seront alors traités de façon systématique pour pouvoir définir un temps de repositivation parasitologique et ainsi comparer les deux groupes constitués en février.

L'étude se déroulera comme suit :

- Un groupe de sujets éligible sera constitué à partir des habitants volontaires du village.
- Deux groupes seront constitués par tirage au sort des concessions en février 2001.
- Le premier groupe de 150 sujets sera traité par une cure radicale de Fansidar. Les autres ne recevront aucun traitement.

Pendant les six mois de saison sèche, les sujets seront suivis pour dépister la survenue d'accès palustres et rechercher une éventuelle parasitémie asymptomatique (réalisation d'une GE tout les mois). Pendant cette période, les sujets traités en février présentant une repositivation parasitologique (ou un accès clinique) ainsi que les sujets non traités en février nécessitant un traitement antipaludique, seront exclus de l'étude.

Un prélèvement de sang veineux sera réalisé début juillet (2001).

Trois groupes seront constitués en juillet :

- À partir des sujets traités en février de 40 enfants et 40 adultes seront tirés au sort parmi les sujets non exclus pendant la saison sèche et négatifs à la PCR en juillet (PCR pour le gène de l'ARNr 18S). Ce groupe 1A sera considéré comme sans parasite.
- À partir des sujets non traités en février, porteurs de parasites pendant la période février-juillet (au moins une GE positive parmi les GE mensuelles), non exclus pendant cette période (pas de traitement anti-malarique), 40 enfants et 40 adultes seront appariés sur l'âge avec ceux du groupe précédent. Ce groupe 2A est traité par une cure radicale de Fansidar.
- Le reste des sujets du groupe non traité en février et ayant présenté au moins une GE positive au cours des mois précédents sera suivi sans être traités en juillet. Ces sujets (groupe 2B) n'auront donc pas subi de modification de leurs populations parasitaires naturelles.

Trois critères épidémiologiques seront étudiés :

- Le délai de ré-infection parasitologique des sujets au cours de la saison de transmission chez les sujets indemnes de parasites en juillet (les sujets appartenant au groupe 1A et au groupe 2A (réalisation hebdomadaire d'un F/GE et d'un dépôt de sang sur buvard).

.../...

.../...

- Le jour d'apparition de la première fièvre avec parasites puis du premier accès clinique.
- Le nombre d'accès palustres.

Le premier critère reflète l'effet de l'immunité pré-érythrocytaire et de la première barrière anti-parasitaire ; les deux autres critères sont liés à l'immunité clinique.

Une étude simultanée des différents déterminants de l'immunité anti-parasitaire et anti-maladie sera réalisée ainsi que l'étude du polymorphisme des parasites aux différents temps de l'étude, à la recherche d'une modification des populations parasitaires en faveur de mécanismes d'échappement.

Impact du paludisme chimiorésistant sur la mortalité et facteurs de diffusion des résistances. Une étude de cas en zone rurale du sud du Sénégal

Coordonnateur France

PISON Gilles

Unité Population et Développement
INED
133, boulevard Davout
75980 PARIS Cedex 20 (France)

Coordonnateur pays du Sud

SOKHNA Cheikh

Laboratoire de Paludologie
IRD
BP 1386
DAKAR (Sénégal)

Équipes associées

BRASSEUR Philippe

Laboratoire de Parasitologie
expérimentale
Faculté de Médecine-Pharmacie
22, boulevard Gambetta
76183 ROUEN (France)

CISSE Moustapha

Circonscription médicale du
Département d'Oussouye
Hôpital d'Oussouye
Région de Ziguinchor
OUSSOUYE (Sénégal)

Ce projet a pour objectif de contribuer à la définition d'approches thérapeutiques nouvelles contre le paludisme en mesurant l'impact du paludisme chimiorésistant sur la morbidité et la mortalité palustre dans la population d'une zone rurale du sud du Sénégal, Mlomp. Le projet est basé sur la poursuite du recueil et de l'analyse d'un ensemble de données démographiques, épidémiologiques, biologiques et cliniques dans la population de la zone d'étude.

La diffusion rapide de la résistance à la chloroquine en Afrique pose un grave problème de santé publique qui nécessite de façon urgente la recherche de nouvelles stratégies de lutte. L'éradication du paludisme n'étant actuellement envisageable dans aucune région d'Afrique tropicale, la recherche de nouvelles stratégies préventives et curatives doit s'appuyer sur une connaissance approfondie des facteurs de l'hôte, du parasite, du vecteur et du milieu qui déterminent la gravité potentielle de l'infection. Les observations effectuées dans des communautés entières suivies sur de longues périodes sont précieuses dans ce cadre. Un ensemble d'informations a été ainsi assemblé dans l'observatoire de population créé en 1984 par l'Institut national d'études démographiques à Mlomp, dans le sud du Sénégal. Cette communauté rurale comptait 7 888 habitants au 1^{er} janvier 1999, d'après notre dernier recensement. Les événements démographiques (naissances, décès, mariages, migrations) et les causes de décès y ont été enregistrées de façon systématique depuis 15 ans. Des données spécifiques sur le paludisme y ont été également recueillies en collaboration avec l'IRD, l'université Cheikh-Anta-Diop de Dakar et l'université de Rouen. Ce programme a déjà permis de connaître les conséquences de la montée de la chloroquino-résistance, apparue en 1990 dans la zone, sur le niveau d'endémie palustre et les niveaux et causes de mortalité générale et spécifique.

Pendant trois ans, nous proposons de mener trois opérations liées entre elles :

- Poursuivre le suivi démographique et épidémiologique de la population de l'observatoire de Mlomp et analyser l'évolution de la mortalité générale et celle spécifique au paludisme.
- Recueillir des informations sur les niveaux de chimiorésistances à la chloroquine et la mettre en parallèle avec l'évolution de la mortalité.
- Utiliser les données recueillies pour définir les modalités d'évaluation de l'impact du remplacement de la chloroquine par l'association artésunate plus amodiaquine, utilisée comme traitement de première intention des accès palustres chez les enfants de moins de 5 ans.

Les crédits demandés dans le cadre du présent appel d'offre VIH PAL serviront à financer la moitié des enquêtes démographiques et une fraction des examens cliniques et biologiques et des tests de chimiorésistance. Ils seront complétés par des crédits venant des institutions partenaires (Institut national d'études démographiques, Muséum national d'histoire naturelle, IRD) ainsi que de l'OMS.

Efficacité d'une supplémentation en zinc-vitamine A sur l'incidence et la gravité des accès palustres. Essai clinique chez l'enfant de moins de 6 ans au Burkina Faso

Coordonnateur France

SALAMON Roger

Inserm U330
146, rue Léo Saïgnat
33076 BORDEAUX Cedex (France)

Coordonnateur pays du Sud

TRAORE-COULIBALY Maminata

Institut de Recherche en sciences de la santé
Centre Muraz
01 BP 153 ou 545
BOBO-DIOULASSO 01 (Burkina Faso)

Équipes associées

GUIGUEMDE T. Robert

Laboratoire de Parasitologie
Centre Muraz
BP 153
BOBO-DIOULASSO (Burkina Faso)

CHEVALIER Philippe

IRD
Laboratoire de Nutrition - UR
d'Épidémiologie et Prévention
BP 5045
34032 MONTPELLIER (France)

BARENNE Hubert

Unité de Vaccinologie et d'Épidémiologie
d'intervention
Centre Muraz
BP 153
BOBO-DIOULASSO (Burkina Faso)

OUEDRAOGO Jean-Basco

Délégation régionale de l'IRSS
01 BP 545 BOBO-DIOULASSO
(Burkina Faso)

Le paludisme est responsable de la mort de 1,5 à 3 millions de personnes par an dans les pays en voie de développement. La lutte antipalustre est confrontée aux problèmes de l'absence de vaccins disponibles, de l'extension de la résistance du parasite aux traitements antimalariques, et de celle du vecteur aux insecticides. Une nouvelle voie de recherche axée sur l'amélioration du potentiel de défense de l'enfant permettrait de réduire la létalité due au paludisme.

Les objectifs de l'étude sont d'évaluer l'efficacité de la supplémentation en zinc-vitamine A dans la lutte antipalustre par la réduction de l'incidence des accès chez les enfants de 1 à 5 ans, la diminution de la gravité des accès et l'amélioration de l'état nutritionnel.

Dans un pays en développement comme le Burkina Faso, où s'associent une prévalence élevée de la carence en vitamine A et une hyper-endémicité palustre, les enfants sont soumis à la fois aux conséquences des carences en micronutriments et aux risques des accès palustres. L'acquisition de l'immunité antipalustre (prémunition) chez l'enfant de moins de 5 ans se fait au prix d'une létalité élevée (5 à 10 pour 1 000). Dans ce contexte, une double supplémentation en zinc-vitamine A basée sur les propriétés anti-infectieuses de la vitamine A et immunostimulante du zinc, en améliorant le potentiel de défense de l'enfant, pourrait réduire efficacement l'incidence des accès palustres dans la population des enfants de moins de 5 ans et diminuer la létalité liée à l'acquisition de cette prémunition.

Par ailleurs, la chimiothérapie systématique des cas fébriles préconisée par l'OMS se heurte aux difficultés de compliance du traitement anti-malarique et à l'apparition d'une résistance du parasite. L'orientation actuelle privilégie l'utilisation d'associations thérapeutiques afin de réduire la durée et la gravité des accès palustres.

Méthodologie : un essai clinique randomisé en double aveugle sera réalisé en zone rurale de l'ouest du Burkina Faso durant la période de haute transmission : il s'agira d'un essai de chimioprophylaxie zinc-vitamine A versus placebo chez 1 000 enfants de 1 à 5 ans.

Les paramètres suivants seront étudiés : statut nutritionnel (anthropométrie, état clinique, signes de carence, rétinol et zinc sériques), parasitologie (densités parasitaires, culture *in vitro*), hématologie (hémoglobine, numération-formule sanguine, trait drépanocytaire). Ces paramètres feront l'objet d'un contrôle de qualité.

Les critères principaux d'appréciation seront : incidence et délais de survenue des accès palustres confirmés, des accès fébriles pondérés par leur gravité, évolution des parasitémiés et des indicateurs nutritionnels la durée et la gravité des accès.

Le 2^e trimestre de la première année sera consacré à la préparation du matériel, aux contacts administratifs, à la formation du personnel, la constitution des équipes et l'échantillonnage. L'intervention et le suivi se dérouleront à partir du 3^e trimestre, l'analyse et la présentation des résultats le premier semestre de la deuxième année.

Les bénéfices attendus sont les suivants :

- diminution de l'incidence des accès palustres et de leur gravité,
- détermination des seuils pyrogènes de parasitémie selon la classe d'âge,
- diminution de la charge parasitaire des enfants supplémentés,
- détermination et amélioration de la prévalence de la malnutrition et des carences en micronutriments,
- détermination et amélioration de l'état nutritionnel.
- définition de stratégies de prévention et de prise en charge des accès palustres,

.../...

.../...

- formation des agents de santé et du personnel médical en milieu rural au diagnostic et à la prise en charge des accès palustres et de la malnutrition.

Autres bénéfices : formation diplômante des chercheurs burkinabés engagés dans l'étude, formation du personnel de laboratoire, acquisition d'un équipement permettant une compétence technique à vocation régionale.

À plus long terme, des résultats positifs sur l'état immuno-nutritionnel pourraient être exploités dans un contexte d'immunodépression (malnutrition, VIH, tuberculose) pour diminuer la susceptibilité aux infections opportunistes.

Recherche de molécules antipaludiques : criblage à haut débit de la flore et de la faune tropicales

Coordonnateur France

SAUVAIN Michel

Laboratoire de Pharmacochimie des substances naturelles
Faculté de Pharmacie
35, chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE Cedex 4 (France)

Coordonnateur pays du Sud

BRAVO José

Instituto de Investigaciones Químicas
Universidad Mayor de San Andres
Cota Cota calle 27
Campus Universitario
CP 303
LA PAZ (Bolivie)

Équipes associées

AUSSEIL Frédéric

Centre de criblage pharmacologique
(Laboratoire commun Pierre Fabre-Cnrs)
IPBS-Cnrs
205, route de Narbonne
31077 TOULOUSE Cedex 04 (France)

MASSIOT Georges

Centre de Recherche sur les substances naturelles et UMR 1973 Cnrs-Pierre Fabre
Parc technologique du Canal
3, rue Ariane
31527 RAMONVILLE Cedex (France)

DOERIG Christian

U511 INSERM
Laboratoire d'Immunobiologie cellulaire et moléculaire des infections parasitaires
CHU Pitié-Salpêtrière
91, boulevard de l'Hôpital
75013 PARIS (France)

Le projet de recherche « Recherche de molécules antipaludiques : criblage à haut débit de la flore et de la faune tropicales » a pour objectif d'isoler et d'identifier des molécules naturelles extraites de la biodiversité tropicale, de structure chimique originale, actives contre le paludisme en s'appuyant sur un système de criblage à débit élevé.

Depuis la découverte des quinoléines antipaludiques et leurs nombreuses déclinaisons de synthèse, peu de structures chimiques originales ont été proposées par les quelques équipes de recherche qui maintiennent une activité de criblage contre le paludisme. Nous citerons notamment l'utilisation médicamenteuse de l'artémisinine et ses dérivés, des sesquiterpènes lactones isolées d'une plante médicinale chinoise. L'inventaire des différentes espèces végétales ou animales, bien que très ancien, est une tâche lourde et loin d'être terminée, surtout dans les régions tropicales. L'unité de recherche (R043) « Pharmacochimie des substances naturelles » de l'IRD proposante a accumulé une connaissance importante sur la chimiodiversité du monde tropical et a l'expérience de la recherche de substances naturelles bioactives à partir de résultats de criblages pharmacologiques en particulier dans le domaine parasitaire.

La sélection des organismes susceptibles d'être évalués repose sur la constitution d'une chimiothèque représentative de la plus grande biodiversité terrestre et marine.

Les extraits et molécules sont testés sur des cibles moléculaires inédites choisies en fonction de l'originalité des mécanismes biochimiques mis en jeu. Pour cela nous proposons des essais adaptés au criblage à haut débit en collaboration avec les laboratoires de biologie moléculaire compétents comme le laboratoire d'immunobiologie cellulaire et moléculaire des infections parasitaires (U511 Inserm). Les nombreux extraits ainsi préparés seront principalement criblés sur des systèmes pharmacologiques à haut débit au centre de criblage pharmacologique (laboratoire commun Cnrs-IPBS / Pierre Fabre) à Toulouse.

La valeur pharmacologique des molécules isolées à partir des démarches précédentes sera ensuite confirmée sur des modèles cellulaires et animaux maîtrisés dans le groupe de recherche proposant.

Les molécules seront caractérisées par les chercheurs du laboratoire « Pharmacochimie des substances naturelles » de l'IRD localisé à la faculté de Pharmacie de l'université de Toulouse en collaboration avec un laboratoire du Sud (Institut de Recherche en chimie de l'université de La Paz en Bolivie) et en partenariat avec l'UMR 1973 Cnrs-Pierre Fabre à Ramonville.

Les six premiers mois de chaque année (trois ans à partir de janvier 2001) que durera le projet seront consacrés à la réalisation d'un criblage (mise au point et essais) et les douze mois suivants à l'exploitation des résultats des essais pharmacologiques sur la cible sélectionnée.

La première cible en provenance de l'unité 511 de l'Inserm a été sélectionnée en janvier 2001 par le centre de criblage pharmacologique. Sa miniaturisation et sa robotisation sont en cours de réalisation. Pour répondre aux finalités du programme VIHPAL et de l'IRD, un transfert des technologies de criblage est prévu en Nouvelle-Calédonie et en Bolivie dans la mesure des possibilités techniques présentes sur place.

Le résultat attendu de cette recherche est la proposition de quelques molécules actives de structure originale, têtes de série susceptibles d'amélioration de leur activité par la chimie médicinale. Les pharmacophores caractérisés seront proposés pour un développement. De nouvelles cibles seront soumises tout le long du projet. L'outil de criblage mis en place sera quant à lui susceptible d'évaluer la valeur pharmacologique d'autres chimiothèques.

L'immunité naturelle contre les stades pré-érythrocytaires de *Plasmodium falciparum* : analyse épidémiologique de son influence sur le répertoire des épitopes B et T de la protéine circumsporozoïte, un candidat vaccin

Coordonnateur France

SNOUNOU François

Unité de Parasitologie biomédicale
Institut Pasteur
25-28, rue du Docteur Roux
75724 PARIS Cedex 15 (France)

Coordonnateur pays du Sud

NOSTEN François

Shoklo Malaria Research Unit
PO Box 46
63110 MAE SOT (Thaïlande)

Équipes associées

KHUSMITH Srisin

Faculty of Tropical Medicine
Mahidol University
420/6 Rajvithi Road
BANGKOK 1040 (Thaïlande)

RENIA Laurent

INSERM U455
Institut Cochin de Génétique moléculaire
Université René Descartes
Bât. Gustave Roussy
27, rue du Faubourg Saint-Jacques
75014 PARIS (France)

Des réponses immunes humorales et cellulaires contre des protéines exprimées aux stades pré-érythrocytaires de *Plasmodium falciparum* ont été décrites. Cependant la contribution de ces réponses à l'immunité naturellement acquise n'est pas connue. La protéine circumsporozoïte (CS) de *P. falciparum* est quasi exclusivement exprimée lors de ces stades où elle est impliquée dans la pénétration du sporozoïte dans l'hépatocyte, et elle fait l'objet d'études vaccinales. Des résultats récents et encourageants de vaccinations (formulation RTS,S) semble indiquer que la protection induite par la vaccination (6 volontaires sur 7) corrélée avec la présence de cellules T CD4 spécifiques d'un épitope T situé dans une région très polymorphe de la partie C-terminale de la molécule. Cet aspect est un point fondamental pour le développement d'un vaccin. Si cette région polymorphe de la protéine CS est une cible de réponses immunes protectrices dans des conditions naturelles, l'exposition progressive à plusieurs variants de la protéine CS va induire une réponse immune spécifique et permettre une prévention contre de nouvelles infections par des parasites porteurs de ces variants. On peut en déduire que la complexité des infections vis-à-vis du répertoire des variants de la protéine CS chez des personnes immunes sera plus faible que chez des personnes non-immunes. Si ce n'est pas le cas, ceci impliquerait que dans des conditions naturelles, la protéine CS n'induit pas de réponses protectrices.

Nous proposons d'utiliser la diversité génétique de la protéine CS comme marqueur épidémiologique de l'efficacité de l'immunité pré-érythrocytaire, et donc de tester l'hypothèse ci-dessus chez l'homme. Nous réaliserons une étude longitudinale du répertoire des variants épitopiques T et B de la protéine CS, par amplification PCR et hybridation avec des sondes spécifiques des différents variants, des parasites circulants chez des groupes de personnes ayant un statut immunitaire défini et vivant dans trois régions qui diffèrent par le degré de transmission palustre (1 site au Sénégal et 2 en Thaïlande), et qui font l'objet de suivis épidémiologiques détaillés. Le protocole proposé est un des rares permettant de vérifier les indications obtenues expérimentalement sur l'immunité pré-érythrocytaire.

Chimiothérapie du paludisme via des effecteurs du métabolisme phospholipidique : optimisation d'une stratégie pro-drogue pour des composés actifs par voie orale

Coordonnateur France

VIAL Henri

UMR 5539 Cnrs
Laboratoire de Dynamique moléculaire
des interactions membranaires
Université Montpellier II
Case 107
Place E. Bataillon
34095 MONTPELLIER Cedex 05 (France)

Équipes associées

CALAS Michèle

UMR-Cnrs 5810 Laboratoire des
Aminoacides, Peptides et Protéines
Université Montpellier II - CC 22
Place Eugène Bataillon
34095 MONTPELLIER Cedex 05 (France)

BRESOLLE Françoise

Laboratoire de Pharmacocinétique
clinique
Faculté de Pharmacie
15, avenue Charles Flahault
34060 MONTPELLIER Cedex 2 (France)

ESCALE Roger

Laboratoire de Chimie organique
pharmaceutique
Faculté de Pharmacie
15, avenue Charles Flahault
34060 MONTPELLIER Cedex 2 (France)

L'extension progressive de la chimio-résistance et de la polychimio-résistance rend urgent le développement de nouvelles molécules antipaludiques avec, si possible, un mode d'action original. Ce programme concerne une nouvelle chimiothérapie des paludismes à *P. falciparum* et *P. vivax* et concerne le métabolisme phospholipidique mis en place par *Plasmodium*, afin de répondre quantitativement à sa néogenèse membranaire au cours de son développement intraérythrocytaire. L'approche développée concerne le blocage du transporteur de choline, étape limitante qui fournit au parasite le précurseur de la phosphatidylcholine.

Les synthèses chimiques (3 générations de composés) ont conduit à un niveau d'activité égal ou même supérieur à celui des antipaludiques d'usage courant. L'absence de résistance croisée avec les antipaludiques actuels, l'absence d'induction de résistance après de longues périodes de pression en drogue et la capacité de guérir des singes infectés par *P. falciparum* et *P. cynomolgi* (parasite très proche de *P. vivax*) — (39 singes traités) à haute parasitémie (parfois > 20 %) et sans recrudescence ont fait de ces approches les plus attractives (rôle crucial de la cible pour le parasite et spécificité par rapport à l'hôte). L'absorption orale des composés, plus que leur toxicité (l'index thérapeutique est satisfaisant dans le modèle singe / parasite humain), a constitué un problème majeur de l'approche. Une stratégie prodrogues neutres, capables de générer des composés bis-cationiques *in vivo*, a été mise en place en 1997 pour l'utilisation des composés par voie orale et rendre appropriés les paramètres de biodisponibilité. Cette partie s'est développée de façon importante et, probablement décisive, comprenant l'obtention de composés originaux actifs contre *P. falciparum* chez le singe Aotus et surtout actifs par voie orale chez le singe Rhesus infectés par *P. cynomolgi* (guérison rapide, complète, et absence de recrudescence). Ceci marque une étape dans notre progression, et nous fait plus qu'espérer être en mesure de proposer une molécule pour des études précliniques dans un délai maintenant proche.

Le présent programme est un projet à deux ans dont les objectifs essentiels sont l'optimisation de produits tête de série (série TE et TS) afin de choisir un composé pour des études précliniques.

Il nous appartient d'optimiser les molécules en terme de paramètres de biodisponibilité et de pharmacocinétiques et probablement en termes de paramètres physicochimiques afin de limiter au maximum les risques d'échec lors de ces études coûteuses.

Cela implique donc la synthèse chimique de nouveaux bioprécurseurs d'analogue de la choline, leur évaluation *in vitro* (sur clones et isolats polypharmacorésistants) et *in vivo* (modèle murin et paludisme humain chez le singe), et la discrimination des composés sur la base de leurs propriétés pharmacologiques et de leur disponibilité par voie orale. Dans le même temps, les méthodes de dosage des composés dans les milieux biologiques seront mises au point et nous effectuerons des études exploratoires sur la toxicité des composés. Le projet entre dans une phase de pré-développement.

Le programme comporte 4 sections complémentaires les unes des autres :

- L'optimisation de la stratégie prodrogue pour l'obtention des meilleurs composés actifs par voie orale et une optimisation des propriétés physico-chimiques des composés.
- La synthèse d'au moins 3 molécules radioactives (2 prodrogues -série TE et TS- et 1 drogue, T4 possible) destinées à caractériser l'effet prodrogue des molécules [compartiments de transformation,

.../...

.../...

enzymes impliqués et cinétiques de transformation] et leurs propriétés pharmacocinétiques et de métabolisation chez l'animal, [et aussi leurs propriétés d'interaction avec l'érythrocyte impaludé, non pris en charge par le présent programme].

- L'évaluation et la caractérisation des activités biologiques et pharmacologiques des composés. Les composés seront discriminés en tout premier lieu pour leur activité contre le paludisme de rongeur (1 injection par jour pendant 4 jours), puis, pour un ou deux composés retenus, évalués contre les paludismes humains chez le singe. Cette section inclut également des études de sensibilité des isolats de terrain aux composés et des essais de combinaison de drogues.
- La mise au point de méthodes analytiques pour le dosage des composés dans les liquides biologiques et les tissus et la détermination des paramètres pharmacocinétiques, en particulier les propriétés de biodisponibilité des composés.

Les impératifs prioritaires du programme sont de rapidement choisir un composé qui présente suffisamment de sécurité pour initier les études précliniques. L'objectif final et unique est d'aboutir à un antipaludique de type nouveau dont le mécanisme d'action diffère des produits actuellement commercialisés.

3. Attribution d'allocations de recherche en soutien au programme

Laboratoires d'accueil des allocataires de recherche :

D. BOUT

Faculté de Pharmacie
Immunologie des Maladies infectieuses
31, avenue Monge
37200 TOURS

Une approche de la neurotoxoplasmose du sidéen.

M. DANIS

CHU Pitié-Salpêtrière
Laboratoire de Parasitologie-Mycologie
47, boulevard de l'Hôpital
75013 PARIS

Étude des microsporidioses intestinales chez les enfants et les patients adultes infectés par le VIH à Bamako (Mali).

A. LERY

CEPED
15, rue de l'École de Médecine
75270 PARIS

Impact du sida sur la fécondité en Afrique subsaharienne.

M. TARDIEU

Faculté de Médecine
Hôpital Bicêtre
Virus neurone et immunité
63, rue Gabriel Péri
94178 KREMLIN-BICÊTRE

Étude des cellules réservoirs du VIH chez les patients traités par trithérapie.

M. CAPRON

Institut Pasteur de Lille
Communications cellulaires, mécanismes effecteurs et régulateurs
1, rue du Professeur Calmette
59019 LILLE Cedex

Rôle des chimiokines dans les formes graves de paludisme expérimental et humain.

J-M HOUARD

(S. MANGUIN)

IRD
Laboratoire de Lutte contre les insectes nuisibles
911, avenue Agropolis - BP 5045
34032 MONTPELLIER Cedex 1

Outils moléculaires permettant l'étude d'un complexe d'espèces, *Anopheles sundaicus*, vecteur du paludisme en Asie du sud-est, une meilleure connaissance des vecteurs du paludisme consiste en l'amélioration de l'efficacité de la lutte antivectorielle grâce au ciblage des vecteurs impliqués.

J. MARTINEZ

UMR 5810 Cnrs
Laboratoire des Aminoacides, Peptides et Protéines
Université Montpellier II - LAPP
Place Eugène Bataillon
34095 MONTPELLIER Cedex 5

Développement d'un modèle pharmacologique basé sur une inhibition du métabolisme phospholipidique de *Plasmodium*.

D. MAZIER

CHU Pitié-Salpêtrière
U 511 Inserm
Immunobiologie cellulaire et moléculaire des infections parasitaires
91, boulevard de l'Hôpital
75643 PARIS Cedex 13

Utilisation de la technique des micro-arrays pour l'étude du transcriptome différentiel de cellules endothéliales humaines au contact d'hématies parasitées ou non par *Plasmodium falciparum*.

O. PUJALON

Institut Pasteur
Unité d'Immunologie moléculaire des parasites
25-28, rue du Docteur Roux
75724 PARIS Cedex 15

Facteurs régulant l'immunité contre le paludisme chez l'homme, en particulier les réponses acquises précocement.

M. TIBAYRENC

Centre IRD de Montpellier
CEPM UMR Cnrs/IRD 9926
911, avenue Agropolis BP 5045
34032 MONTPELLIER Cedex 1

Étude génétique des populations de *Plasmodium falciparum* (Polymorphisme génétique).

H. VIAL

Université de Montpellier II
Département Biologie Santé
UMR Cnrs 5539
Bât. 24 CC
107, place Eugène Bataillon
34095 MONTPELLIER

Concrétisations de notre approche pharmacologique antipaludique.

4. Valorisation de la recherche

• Animation de la recherche : mise en place des ateliers

1. Atelier « Contrôle des vecteurs »

Animation : François RODHAIN, Pierre GUILLET, Didier FONTENILLE

• **1^{re} réunion du réseau « Anophèles d'Afrique » : Améliorer la lutte contre le paludisme en Afrique par la caractérisation biologique et génétique des populations de vecteurs, Yaoundé, Cameroun, 4-7 avril 2000**

Organisateur : Didier Fontenille

L'objectif général du projet est d'étudier la biologie et la génétique des populations de vecteurs majeurs ou locaux importants du paludisme en Afrique, mais jusqu'à présent insuffisamment étudiés : *An. funestus*, *An. nili*, *An. moucheti* et *An. Mascarensis* (implication de ces vecteurs dans la transmission du paludisme, caractérisation morphologique, biologique et génétique de leurs populations, polymorphisme génétique et gènes de résistance aux insecticides).

En raison de la forte hétérogénéité de la transmission palustre, cette recherche est multicentrique, le choix des zones d'études étant fait de manière à couvrir différents contextes de transmission palustre africains.

À ce projet sont associés différentes structures françaises ainsi que des instituts de recherche africains et des collaborateurs internationaux.

Les objectifs de l'atelier sont de développer, pour la première fois, un réseau essentiellement francophone centré sur les vecteurs, de former de jeunes chercheurs nationaux dans les pays des chantiers géographiques, y compris par des stages en Europe si nécessaire, et de favoriser leur insertion scientifique, enfin de développer des transferts de technologies nord-sud et sud-sud entre les partenaires du projet.

Dans chaque chantier géographique il s'agit :

- d'étudier la biologie, le rôle vectoriel, la sensibilité aux insecticides et la génétique des populations des vecteurs présents,
- d'utiliser et de développer les meilleurs outils moléculaires en fonction du contexte et des informations déjà disponibles, pour l'étude génétique des espèces vectrices.

Ces recherches se font à un niveau local (polymorphisme d'une espèce dans une station, variations au cours du temps), régional (comparaison de différentes populations dans un pays) et à l'échelle continentale pour *An. funestus* et *An. nili* (et éventuellement *An. moucheti*).

Initialement étaient associés au projet :

- l'OCEAC-IRD à Yaoundé (Cameroun), l'IRD à Dakar (Sénégal), l'Institut Pierre Richet à Bouaké (Côte d'Ivoire), le Centre Muraz à Bobo Dioulasso (Burkina Faso), l'Institut Pasteur et l'IRD à

Antananarivo (Madagascar), l'IRD à Montpellier, l'université de Montpellier II - Cnrs à Montpellier et l'Institut Pasteur à Paris (France), le SAIMR à Johannesburg (Afrique du sud), l'Institut supérieur de la santé et l'université « La Sapienza » à Rome (Italie).

Des équipes ont rejoint le groupe en 2001 : l'université de Buea (Cameroun), le CREC de Cotonou (Bénin).

La tenue de l'atelier avait pour objectif de :

- préciser les personnes ressources et définir des méthodologies d'échantillonnage et d'analyse communes ;
- parfaire les connaissances de chacun au contact des spécialistes présents ;
- affermir le réseau d'entomologistes médicaux en permettant aux participants de mieux se connaître, en particulier pour les jeunes scientifiques africains (thésards et post-doctorants).

L'atelier, qui s'est tenu à l'OCEAC, s'est déroulé en 3 phases :

D'abord, une séance d'ouverture, en présence du président du Comité scientifique et de la Direction du programme VIH PAL, des représentants des organismes de recherche camerounais concernés par le paludisme (Centre Pasteur, OCEAC, IRD, université de Yaoundé¹, ministère de la Santé) et des représentants des ambassades d'Italie et de France.

Puis le Directeur du programme a rappelé les objectifs de VIH PAL et les participants ont assisté à deux conférences : « Les grands axes du programme national de lutte contre le paludisme au Cameroun », par le Pr. Same Ekobo, coordonnateur du programme national de lutte contre le paludisme au Cameroun ; et « Caractérisation biologique et génétique des Anophèles en Afrique : quel intérêt pour la lutte contre le paludisme » par D. Fontenille, coordonnateur du projet « Anophèles d'Afrique ».

Ensuite, au cours de deux jours et demi de tables rondes, les participants ont présenté des exposés et longuement discuté leurs résultats préliminaires sous leurs aspects théoriques et méthodologiques.

Enfin, une sortie d'un jour sur le terrain a également eu lieu dans deux stations d'étude des anophèles, de l'équipe du Cameroun.

• **2^e réunion : Groupe de travail « Socio-Anthropologie appliquée à la prévention du paludisme » (Cotonou, Bénin, 4-8 décembre 2000)**

Organisateur : Martin Agokbeto

L'objectif général est d'installer un groupe de travail sur le volet socio-anthropologique du projet de développement d'un nouveau type de moustiquaires bi-imprégnées destiné à améliorer l'efficacité de cet outil vis-à-vis des moustiques résistants aux pyrèthrinoides.

Cet atelier s'est déroulé à Cotonou, dans les locaux du Centre de recherche en entomologie de Cotonou (CREC), puis dans un village en bord de lagune et dans un quartier de la ville.

Les objectifs spécifiques de cette réunion étaient de :

- préparer un projet de recherche en socio-anthropologie complétant un projet déjà financé par VIH PAL, portant sur la mise au point de moustiquaires bi-imprégnées avec une combinaison d'insecticides ;
- définir les bases méthodologiques qui, dans le cadre de ce projet, permettraient d'associer les communautés et les utilisateurs de ces moustiquaires à la conception même de cet outil ainsi qu'à son évaluation et sa diffusion ;
- installer en Afrique de l'ouest un réseau de socio-anthropologues et de responsables de la lutte contre le paludisme capable de s'impliquer dans les projets de recherche sur la prévention et le traitement du paludisme. Ce réseau doit renforcer la capacité des États de l'Afrique de l'ouest dans le domaine de la socio-anthropologie appliquée à la prévention du paludisme et rendre cette expertise accessible aux programmes nationaux de lutte contre le paludisme.

L'atelier s'est déroulé en trois étapes :

- Une séance d'ouverture à laquelle étaient conviés des représentants des autorités de Santé du Bénin, de l'Ambassade de France, de l'OMS, a permis à la Direction de VIH PAL de présenter le programme, ses objectifs et ses modalités de fonctionnement. Les autorités béninoises ont exprimé leur pleine satisfaction devant un programme de recherche dont la finalité est de répondre aux besoins et aux demandes de leur pays. En effet, une politique de mise à disposition de moustiquaires aux familles est envisagée par les autorités locales. Mais compte tenu des barrières socio-culturelles, il est impératif d'en évaluer l'efficacité et l'acceptabilité par les populations.
- Trois journées de tables rondes, en séance restreinte au groupe de chercheurs invités, au cours desquelles s'est engagée une discussion sur : la place des sciences sociales dans les projets de recherche, les comportements de la population vis-à-vis des moustiquaires, la conception et l'évaluation des outils.
- Des journées d'enquête sur le terrain au village de Kéténu (6 000 habitants) et dans un quartier de Cotonou. Celles-ci avaient été précédées d'une réflexion approfondie sur la méthodologie de l'enquête, les procédures d'observation et d'entretien et l'élaboration collective d'un guide provisoire d'enquête. Pour ces enquêtes, les participants accompagnés d'un guide/traducteur béninois ont interrogé la population lors d'entretiens individuels ou semi-collectifs. Une attention particulière a été portée à l'observation des lieux, des habitations, des matériaux, des moustiquaires et à l'activité des villageois. Les participants ont ensuite procédé à une analyse des résultats de l'enquête et envisagé l'organisation d'un réseau de recherche en socio-anthropologie.

En conclusion, ces journées ont permis un important travail de réflexion, de terrain et de confrontation

d'expériences. Une volonté réelle de collaboration s'est manifestée entre ces personnalités scientifiques de domaine de compétences et de nationalités différentes pour une réflexion concertée au plan socio-anthropologique, sur l'importance des moustiquaires dans le contrôle des vecteurs et le rôle que peut jouer le développement de nouveaux types de moustiquaires.

2 Atelier « Médicaments et chimio-résistances »

Animation : Yves CHAMPEY, Martin DANIS, Nicole MOREAU, Jean-Daniel BRION, Marie-Annick MOURIES, Daniel PARZY, Henri VIAL

L'objectif de l'atelier est d'initier une réflexion sur deux axes de recherche jugés prioritaires, la recherche pharmaceutique à encourager pour trouver de nouveaux médicaments à activité antipaludique et les nouvelles stratégies médicamenteuses pour contrôler le développement des chimiorésistances.

Deux groupes de travail sont donc mis en place :

- L'un est chargé d'une réflexion sur « Médicaments et chimiorésistances » : il s'agit d'un groupe de chercheurs qui échange et communique régulièrement et se réunira formellement dans le cadre de la séance plénière de l'atelier.
- L'autre cible son action sur « Chimie et substances naturelles » et doit permettre des échanges entre équipes françaises et équipes partenaires Sud sur les problèmes rencontrés pour développer de nouvelles molécules et l'aide que le programme pourrait apporter dans ce domaine.

• 1^{re} Réunion : groupe de réflexion « Chimie et substances naturelles », Paris, 24 novembre 2000

Cette première réunion a mis en contact les équipes françaises impliquées dans la recherche en chimie thérapeutique afin de permettre des échanges d'information sur l'activité des laboratoires, leur démarche, leurs objectifs, leur programme de recherche et la méthodologie disponible enfin faire connaître les compétences technologiques qui pourraient être mises à disposition de la communauté scientifique.

• 2^e Réunion plénière de l'atelier « Médicaments et chimiorésistances », Marseille (mise en place avril 2001)

Organisateurs : Daniel PARSY et Henri VIAL

L'objectif de la première réunion plénière des deux sous-groupes de l'atelier, prévue à l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées, Le Pharo, Marseille, a pour but de rassembler des chercheurs de disciplines différentes (chimistes, biologistes, cliniciens) dont la finalité de la recherche est la même, afin de proposer des solutions thérapeutiques nouvelles pour contrôler le paludisme.

L'atelier doit rapprocher des équipes partenaires Sud (d'Afrique sub-saharienne, d'Amérique latine et d'Asie du sud-est) et françaises pour animer les deux thématiques de réflexion. Les discussions porteront :

- pour l'action Médicaments et chimiorésistances : sur la mesure de la chimiorésistance, l'application des

outils de la génomique à l'évaluation de la résistance, l'épidémiologie et la répartition géographique enfin les stratégies de recours ;

- pour l'action Chimie et substances naturelles : sur l'identification des besoins, le renforcement du partenariat France/Sud en particulier dans le domaine des substances naturelles et la mise en place dans le Sud d'une plate-forme technologique.

L'atelier de Marseille doit ainsi permettre de jeter les bases d'une réflexion pour une compétitivité française dans la lutte internationale, à la lumière des problématiques de terrain et compte tenu des ressources de notre pays.

Ces journées doivent conduire à dégager les priorités de recherche à soutenir, en gardant l'esprit de PAL+, à savoir que l'expérience de terrain doit inspirer les grands projets et en s'appuyant sur les questions qui se posent aux pays du Sud.

3 Atelier « Aspects socio-culturels et socio-économiques d'acceptabilité des mesures de contrôle du paludisme »

Animation : Aissatou BALDE TOURE, Ariane DELUZ, Bertrand GACHOT, Jean-Yves LE HESRAN

• **1^{re} Réunion du réseau « Réflexion sur les déterminants culturels et socio-économiques responsables de la mauvaise utilisation des médicaments antipalustres chez l'enfant et la femme enceinte en zone rurale », Dakar (mise en place avril 2001)**
Organisateur : Jean-Yves Le Hesran

En zone de paludisme endémique, deux groupes de sujets sont les cibles principales des stratégies de lutte : les enfants pour le traitement des accès palustres et les femmes enceintes pour la prévention. Or les différentes stratégies curatives ou préventives n'ont pas permis de contrôler le paludisme et les études récentes montrent une aggravation depuis quelques années des indices de morbidité et de mortalité.

Des études réalisées en zone rurale au Sénégal indiquent que l'accès aux soins des enfants n'est pas uniquement lié à la disponibilité des médicaments et que le suivi des stratégies officielles de prévention du paludisme chez la femme enceinte est très incertain.

Cette utilisation anarchique des traitements a abouti à l'émergence et à la diffusion de la chimiorésistance de *P. falciparum* aux antipaludiques. L'apparition de cette chimiorésistance a modifié la perception qu'ont les populations, des traitements distribués par les dispensaires.

Les objectifs généraux de la recherche sont de contribuer à la baisse de la morbidité et la mortalité palustre et diminuer les risques de diffusion de la chimiorésistance par l'amélioration de l'utilisation des antipaludiques par les patients. Pour cela, il est nécessaire d'améliorer l'efficacité des stratégies de lutte proposées par les programmes nationaux de lutte contre le paludisme (PNLP) en adaptant ces stratégies et les messages d'éducation et d'information sanitaire aux conditions socioculturelles des populations.

Il est donc proposé de :

- comprendre les déterminants culturels et socio-économiques qui conditionnent l'accès aux soins et la bonne utilisation des traitements dans les deux principaux groupes à risques pour le paludisme, les enfants (curatif) et les femmes enceintes (préventif) ;
- chercher à adapter et améliorer le fonctionnement des structures de soins et les messages d'éducation sanitaire et d'information délivrés aux populations lors de la mise en œuvre de nouvelles stratégies.

L'objectif de l'atelier est de former un réseau de chercheurs de différentes disciplines (anthropologues, socio-démographes, cliniciens) développant des recherches dans le domaine du recours aux soins, pour mener une réflexion prospective sur les actions à mener et les méthodologies à mettre en œuvre pour

renforcer la connaissance sur la pratique des soins à domicile, la perception des patients et des personnels de santé sur le système de soins officiel et le rôle du tradipraticien dans le processus de recours aux soins, notamment en zone rurale.

Le réseau « aspects socio-culturels et socio-économiques d'acceptabilité des mesures de contrôle du paludisme » est nouveau et doit permettre le développement de programmes de recherche encore trop peu nombreux dans ce domaine en favorisant les collaborations entre disciplines relevant de la santé et celles relevant des sciences humaines afin de partager problématiques et méthodologies.

• Soutien aux chercheurs pour participation à des réunions scientifiques

- *Meeting de la Multilateral Initiative on Malaria (MIM) / TDR (OMS) : « MIM insecticide resistance networking meeting », HARARE, Zimbabwe, 5-9 Mars 2001*
- **Thierry BALDET**
Laboratoire de Parasitologie-Entomologie,
Centre Muraz, BOBO DIOULASSO, (Burkina Faso)
- **Ibrahima DIA**
Laboratoire IRD de Zoologie médicale,
Institut Pasteur, DAKAR, (Sénégal)
- **Abdoulaye DIABATE**
Laboratoire de Parasitologie-Entomologie,
Centre Muraz, BOBO DIOULASSO, (Burkina Faso)
- **Josiane ÉTANG**
OCEAC YAOUNDÉ, (Cameroun)
- **Didier FONTENILLE**
IRD – OCEAC, YAOUNDÉ, (Cameroun)
- **Alphonsine KOFFI**
Institut Pierre Richet, Unité de lutte anti-vectorielle,
BOUAKÉ, (Côte d'Ivoire)
- **Martin AKOGBETO**
Centre de Recherche entomologique,
COTONOU, (Bénin)
- **Michel RAYMOND**
Laboratoire Génétique et Environnement,
Institut des Sciences de l'évolution,
MONTPELLIER, (France)
- **3^e Réunion biennale de Parasitologie « Des gènes au terrain », LILLE, 13-15 mars 2001**
– **Session spéciale consacrée au paludisme (sous l'égide du programme VIHPAL)**
- **Sarah BONNET**
Laboratoire d'Écologie des systèmes vectoriels,
Institut Pasteur, PARIS, (France)
« Analyse moléculaire de la réponse d'*Anopheles gambiae* au cours du développement sporogonique précoce de *Plasmodium falciparum* ».
- **Ibrahima DIA**
Laboratoire IRD d'Entomologie médical, Institut Pasteur, DAKAR, (Sénégal)
« Polymorphisme chromosomique d'*An. Funestus* au Sénégal et au Cameroun ».
- **Tamsir DIALLO**
U547 Inserm, Institut Pasteur de Lille, LILLE, (France)
« Étude de l'influence de la co-infection par *S. haematobium* sur la réponse immune spécifique anti-palustre dans une population infectée par *P. falciparum*. ».
- **Alphonsine KOFFI**
Institut Pierre Richet (OCCGE), BOUAKÉ,
(Côte d'Ivoire)
« Résistance d'*An.gambiae* aux pyréthrinoïdes en Côte d'Ivoire ».
- **Herintsoa RAFATRO**
Laboratoire de Phytochimie et de Pharmacologie cellulaire et parasitaire, Institut malgache de Recherches appliquées, ANATANANARIVO, (Madagascar)
« Recherche de substances naturelles à vocation antipaludique ».
- **Rachida TAHAR**
Laboratoire d'Écologie des systèmes vectoriels,
Institut Pasteur, PARIS, (France)
« Analyse moléculaire de la réponse d'*Anopheles gambiae* au cours du développement sporogonique précoce de *Plasmodium falciparum* ».

- Soutien à l'organisation de colloques

- **1^{er} Colloque « Stratégies d'intervention sur l'infection VIH dans les pays en développement »**
PARIS, (France), 23-24 juin 2000.

- *XII AIDS Conference,*
DURBAN, (Afrique du Sud), 9-14 juillet 2000.
Numéro spécial « Sciences au Sud », journal de l'IRD, consacré au sida en Afrique.

- **3^e Réunion biennale de Parasitologie, « Des gènes au terrain »,**
LILLE, (France), 13-15 mars 2001.

V - Perspectives 2001

Nouvelle orientation de l'Action Concertée Incitative

Nouvelle orientation de l'action concertée incitative : le programme PAL+

Programme PAL+ : recherche sur le paludisme et autres maladies transmissibles associées, pour les pays en développement

■ Objectif de l'action

En 2001, l'ACI prend une orientation nouvelle et devient le programme PAL+, une action de recherche en santé pour les pays en développement, sur le paludisme et son association avec les autres maladies transmissibles qui lui sont associées et qui posent des problèmes majeurs de santé publique. Le domaine de l'infection par le VIH est intégralement confié à l'Agence nationale de recherches sur le sida (Anrs).

Cette nouvelle configuration permet de renforcer l'engagement de la France dans le domaine des maladies tropicales.

Le programme PAL+ sera marqué par un renforcement de l'intervention française sur les maladies infectieuses vers la forme nouvelle de collaboration mise en place par VIHPAL. La philosophie demeure qui veut que la recherche menée par la France pour le Sud soit alimentée par des problématiques de terrain et s'appuie sur une politique volontaire pour pérenniser les actions mises en place, en association avec les autorités locales.

Le programme concerne :

- Le paludisme, la prévention de sa transmission et son traitement. Il soutiendra des initiatives nouvelles en chimie médicinale (en vue d'une coopération éventuelle avec la recherche privée) ; des recherches d'approches thérapeutiques nouvelles, de cibles thérapeutiques et vaccinales ; des recherches sur le contrôle des vecteurs.

La connaissance « génome/post-génome » de l'anophèle étant indispensable pour comprendre la relation entre parasite et transmission de la maladie, PAL+ sera partenaire du programme de séquençage du génome de l'anophèle qui doit être lancé en 2001.

- Les maladies transmissibles associées au paludisme : le programme s'inscrit dans une volonté d'améliorer la connaissance de l'histoire naturelle de ces maladies (notamment la tuberculose) et des mécanismes de propagation des agents pathogènes. Il engagera des programmes de recherche et de formation dans une perspective d'adaptation des mesures préventives et thérapeutiques. Un accent particulier sera donné à l'étude des associations morbides.

La nouvelle dimension du programme met l'action de la France en harmonie avec les grands courants internationaux puisqu'elle recoupe notamment les grandes priorités de soutien assignées par l'OMS et l'Union européenne.

Cet engagement de la France doit permettre de renforcer la politique de coopération scientifique et technique

par des collaborations spécifiques sur des problèmes infectieux et parasitaires spécialement préoccupants, mettant en place entre la France et les pays en développement un dispositif durable dédié à la recherche en infectiologie.

■ Moyens d'intervention

• Un appel à propositions

En 2001, PAL+ privilégiera les programmes de recherche en réseaux, tout en encourageant les projets innovants ou menés par des équipes nouvellement impliquées dans le domaine, lesquelles seront, à terme, intégrées aux réseaux de recherche.

• Animation de la recherche

PAL+ donnera une priorité aux actions de coordination et de formation à la recherche en renforçant l'action à travers les ateliers mis en place et en installant de nouveaux ateliers dans les domaines émergents. Coordonnés par les chercheurs bénéficiant d'un contrat de recherche qui agissent en interaction avec des membres du Comité de pilotage, les ateliers doivent permettre de rapprocher les chercheurs du Sud et les chercheurs français.

• Aide aux jeunes chercheurs

PAL+ soutiendra des projets favorisant l'émergence de nouvelles équipes interdisciplinaires pour sensibiliser les jeunes chercheurs à la recherche en infectiologie et dynamiser une recherche opérationnelle.

Le ministère de la Recherche poursuivra sa politique de soutien aux jeunes chercheurs. À ce titre, le lancement de thèses de doctorat qui se rattachent aux priorités du programme sera pris en considération à l'occasion de l'attribution d'allocations de recherche. Un certain nombre d'allocations seront affectées au programme PAL+ à cette fin.

• Organisation de réunions scientifiques

PAL+ organisera des rencontres thématiques dans le cadre des contrats de recherche financés.

Un colloque réunira l'ensemble des acteurs de VIHPAL et PAL+ pour un bilan des recherches menées dans le cadre de l'Action concertée incitative lancée en 1999 par le ministère de la Recherche.



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE
DE
LA 
RECHERCHE

Ministère de la Recherche
Direction de la Recherche
1, rue Descartes - 75231 Paris Cedex 05
www.recherche.gouv.fr
TÉL. : 01 55 55 99 43 - Fax : 01 55 55 89 87