Conférence

RECHERCHE SUR LE PALUDISME POUR LES PAYS EN DEVELOPPEMENT : LE PROGRAMME PAL+

F. AGID

Med Trop 2003; 63: 236-240

RESUME • En dépit des engagements multiples nationaux et internationaux, le paludisme et autres grands fléaux qui touchent dramatiquement les pays en développement n'ont guère connu de progrès spectaculaires dans leur contrôle. Pour répondre à la nécessité de poursuite et d'amplification de l'effort de recherche, le Ministère de la Recherche a installé en 1999 le programme PAL+, une action concertée incitative de «Recherche sur le paludisme et les maladies transmissibles associées, pour les pays en développement». Le Programme a eu pour ambition d'être une action opérationnelle en faveur des pays en développement (Afrique sub-saharienne, Asie du Sud-est, Amérique latine), avec pour finalité le développement de nouveaux outils de prévention et de traitement. Le cheminement scientifique s'est accompagné d'une détermination à (i) apporter les moyens d'une coordination nationale et d'une animation scientifique de la recherche sur le paludisme en France (ii) renouveller l'esprit et les procédures qui caractérisent les démarches de coopération entre la France et les pays du Sud. Cette vision nouvelle de la coopération passe par 2 notions : celle de programmes intégrés où la composante de formation et de transfe rt occupe une place essentielle ; celle des projets partagés où l'animation permanente de réseaux par des séminaires opérationnels contribue à un dialogue permanent du Nord et du Sud. Des champs de recherche prioritaires ont été encouragés pour répondre aux problématiques de santé publique, avec une volonté d'équilibre entre intervention de terrain et développement de la connaissance : (i) meilleure prise en charge des populations face au développement des chimiorésistances : parvenir à l'identification de nouveaux médicaments et à la définition de nouvelles stratégies thérapeutiques ; (ii) compréhension de la pathogenèse et de la physiopathologie des manifestations graves du paludisme et des perspectives de leur prévention par le développement d'un vaccin ; (iii) amélioration de la lutte contre le paludisme p

MOTS-CLES • Paludisme - Recherche - Lutte - Coopération - France.

PROMOTING RESEARCH ON MALARIA AFFLICTING DEVELOPING COUNTRIES: THE PAL+ PROGRAM

ABSTRACT • Despite extensive national and international intervention, little progress has been made in controlling malaria and other communicable diseases afflicting many developing countries in the worl d. In response to the need to pursue and enhance investigation, the French Ministry of Research launched the PAL+ program in 1999 with the purpose of promoting concerted "research on malaria and other communicable diseases afflicting developing countries". The program is focused on developing methods of prevention and treatment for countries in Sub-Saharan Africa, Southeast Asia, and Latin America. Advancement of these scientific goals is further by a determined efforts (i) to provide means for national coordination and scientific organization of malaria research in France and (ii) to revive the spirit and mechanisms that characterized previous operations of cooperation between France and countries in the southern hemisphere. This new vision of cooperation is based on two organizational approaches. The first involves integrated programs in which training and transfer of knowledge are essential. The second involves joint projects in which networks maintained by a continuous exchange in operational seminars contribute to establishing a permanent dialogue between the North and South. Priority research areas have been encouraged to respond to pecific public health issues with emphasis on establishing a balance between work in the field and development of knowledge. The priority areas include (i) responding to the increasing incidence of drug resistance by identifying of new antimalarial drugs and defining new therapeutic strategies; (ii) understanding the implications of the pathophysiology and physiopathology mechanisms underlying severe malaria manifestations for development of a malaria vaccine; (iii) finding new opportunities for prevention of malaria based on more effective vector control; (iv) using social anthropology to factor population behaviour and habits into the design of effective malaria control meas

KEY WORDS • Malaria - Research - Control - Cooperation - France.

En dépit des efforts déployés, les maladies infectieuses, et le paludisme en paticulier, n'ont guère connu de progrès spectaculaire dans leur prévention et leur traitement et demeurent un pro blème important de santé publique dans les pays en développement.

Travail de la Directrice du programme PAL+ (F.A., Directrice de recherche à l'INSERM) Ministère de la Recherche et des Nouvelles Technologies, Paris, France.

[•] Correspondance: F. AGID, Direction de la Recherche, Direction des Programmes, Ministèrede la Recherche et des Nouvelles Technologies, 1, rue Descartes, 75231 Paris cedex 05 • Fax.: 33 1 55 55 89 87 • Email: france.agid@recherche.gouv.fr •

Pour répondre à la nécessité de poursuite et d'amplification de l'effort de recherche, le programme PAL+, «Recherche sur le paludisme et son association à d'autres maladies transmissibles, pour les pays en éveloppement», a été installé en 1999 par le Ministère chargé de la Recherche. Cette action concertée incitative marque le besoin de développement compétitif de la contribution française à l'effort dans le domaine des maladies infectieuses a ffectant ces pays et de rénovation de la coopération entre la France et les pays partenaires Sud d'Afrique sub-sahanienne, d'Amérique latine, d'Asie du Sud-est.

Le programme PAL+ a eu pour ambition d'être une action opérationnelle en faveur des pays du Sud, marquée par la qualité scientifique, avec pour finalité le développement de nouveaux outils de prévention et de traitement.

Les actions menées se sont marquées par une volonté:

- d'apporter les moyens d'une coordination nationale de la recherche sur le paludisme en France et ceux d'une animation scientifique afin de structurer une recherche en réseaux. L'objectif était de faire travailler en partenari at les acteurs de la recherche française publique (IRD, Instituts Pasteur, CNRS, INSERM, Universités, Service de Santé des Armées) et privée (industrie pharmaceutique);
- de renou veler l'esprit et les procédures qui caractérisent actuellement les démarches de coopération entre la France et les pays en développement. A ce titre, le programme a mené une politique de formation des équipes des pays partenaires du Sud et de partenari at entre les chercheurs des laboratoires français et ceux des pays partenaires du Sud.

Aussi le Programme a-t-il été créé sur une vision renouvelée de la coopération qui passe par deux notions essentielles : celles de programmes intégrés où la composante de formation et de transfert occupe une place essentielle, celle de projets part agés où l'animation régulière de réseaux par des séminaires opérationnels contribue à un dialogue permanent entre les communautés scientifiques du Nord et du Sud.

LES MOYENS D'INTERVENTION

Le programme PAL+, action financée sur des crédits en provenance du Fonds National de la Science (FNS), a essentiellement soutenu la conduite de projets de recherche dans le cadre d'appels à propositions amuels, d'actions de formation des jeunes en particulier des jeunes chercheurs des pays partenaires du Sud et d'animation scientifique.

Soutien à la recherche

Le niveau d'équilibre recherché entre intervention de terrain et développement de la connaissance s'est traduit dans la répartition des champs de recherche encouragés autour de quat re domaines prioritairs: (i) meilleure prise en charge des populations face au développement des chimiorésistances: parvenir à l'identification de nouveaux médicaments et à la définition de nouvelles stratégies thé-

rapeutiques; (ii) compréhension de la pathogenèse et de la physiopathologie des manifestations graves du paludisme et des perspectives de leur prévention par le développement d'un vaccin; (iii) amélioration de la lutte contre le paludisme par le contrôle des vecteurs; (iv) intégration de la composante socio-anthropologique, dans les facteurs d'efficacité des mesures de contrôle du paludisme.

Les orientations de la recherche ont permis de coordonner et structurer une recherche qui réponde aux questions de santé qui se posent aux responsables de santé publique.

Elles ont conduit à identifier les équipes françaises engagées dans la recherche sur le paludisme, à installer des interactions avec celles de nombreux pays du Sud et européens enfin à attirer de nouvelles équipes susceptibles de jouer un rôle dans le champ.

Les recherches ont généré de nombreuses collaborations :

- le Programme a recensé la contribution de 96 équipes des établissements de recherche français : IRD (20 équipes); Institut Pasteur et le Réseau International des Instituts (20); Institut Pasteur Lille (4) ; Universités (25); INSERM (10); CNRS (10); Muséum National d'Histoire Naturelle (3) ; Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées (2) ; INED (1) et CEA (1);
- le partenari at avec les pays du Sud a impliqué les équipes (56) d'Universités ou d'Instituts de Recherche : 35 dans 11 pays d' A frique subsaharienne francophone : Bénin (1), Burkina Faso (5), Cameroun (4), Congo (2), Côte d'Ivoire(4), Gabon (1), Guinée (1), Madagascar (1), Mali (2), République Centrafricaine (1), Sénégal (13). Un partenari at s'est installé également avec les équipes des pays d'Afrique subsaharienne anglophone : Afrique du Sud (1), Gambie (1), Ghana (2), Kenya (4), Malawi (1); d'Amérique I atine : (Bolivie (2), Brésil (1), Colombie (1), Venezuela (1) et d'Asie du Sud Est : (Cambodge (1), Laos (1), Thaïlande (2), Vietnam (3);
- le programme PAL+ a permis de renforœr les interactions avec la Belgique (1), l'Espagne (1), l'Italie (1), les Pays Bas (1), le Portugal (1) et la Suède (1).
- Enfin, deux groupes de l'industrie phamaceutique (Sanofi Synthélabo et Sedac Thérapeutic) sont partenaires dans des projets de recherche de chimie thérapeutique ou vaccinale.

Soutien à la formation

La politique déterminée à former des jeunes chercheurs notamment ceux des pays partenaires du Sud et à aider ces pays à accroîtreleur capacité de recherche, a pri s la forme :

- d'attribution d'allocations de re che rche pour le lancement de thèses de doctorat se rattachant aux pri o rités de PAL+, une mesure forte qui devait contri buer à relancer la reche rche en paludologie dans notre pays.
- d'organisation de cours de haut niveau à l'initiative de chercheurs de l'IRD, à l'intention de chercheurs Nord et Sud :

- « Génétique des populations appliquée aux Anophèles Vecteurs du Paludisme » (Montpellier, du 24 au 29 septembre 2001). L'objectif était de rendre le plus compétentes possible les équipes, pour l'analyse de leurs propres données sur le polymorphisme génétique des vecteurs du paludisme;
- «Form ation pratique en anthro p o l ogie de la santé» (Con a krydu 26 octobre au 2 novembre 2002). Le but était de définir des indicateurs sur les conceptions populaires de la maladie, des soins, de la prévention et du handicap, mais aussi former des responsables sanitaires au recueil et à l'utilisation de données socioculturelles pour améliorer l'off re de santé;
- d'aide aux jeunes chercheurs, notamment à des jeunes chercheurs des pays du Sud, pour qu'ils participent à des réunions scientifiques internationales. Le programme PAL+ a pris en charge leur mission, pour qu'ils présentent leurs travaux de recherche dans le cadre de réunions scientifiques internationales.

Soutien à l'animation scientifique : les « Ateliers de PAL+ »

Le programme Pal+ a eu la volonté de regrouper les équipes en réseaux thématiques Nord-Sud pour susciter échanges et réflexion autour de discussions sur des domaines prioritaires. Ce cadre scientifique a été le support de réunions régulières de cherche urs venant de France et de divers pays d'Afrique subsaharienne, d'Asie du Sud-est, d'Amérique latine et de la Communauté Européenne.

Dans leur conception, ces « Ateliers de PAL+» se voulaient des lieux de rencontre pour susciter discussions, interactions, actions interdisciplinaires, information, enseignement, réflexion prospective. Leur valeur formatrice ex ceptionnelle s'est révélée un élément essentiel de l'action de PAL+, notamment pour la mise en place dans les pays du Sud d'une capacité de recherche nationale durable mais aussi pour une confrontation des chercheurs du Nord aux problématiques de santé auxquelles la recherche doit répondre.

Ouatre ateliers ont ainsi été installés :

- en matière de recherche sur le «Contrôle des ve cteurs», l'atelier a reposé sur deux réseaux. Le réseau «Anophèles d'Afrique» s'est consacré à la connaissance biologique et génétique des populations de vecteurs. Le réseau «Acceptabilité des moustiquaires imprégnées» a jeté les bases d'une capacité en Afrique de l'Ouest dans le domaine de la socio-anthropologie appliquée à la préve ntion du paludisme et rendu cette expertise accessible aux responsables des Programmes Nationaux de Lutte contre le Paludisme.;
- l'atelier « Médicaments et chimiorésistances » a été crée pour stimuler des actions fédératrices dans deux axes essentiels : la recherche pharmaceutique à encourager pour trou ver de nouveaux médicaments à activité antipaludique et la recherche de nouvelles stratégies pour contrôler le développement des chimiorésistances;
- un atelier sur l'« Approche socio-anthropologique des mesures de lutte contre le paludisme » a répondu à la

volonté du programme d'améliorer l'articulation entre les recherches cliniques et les recherches en sciences sociales, afin de mieux prendre en compte la réalité culturelle, sociale et économique dans la perspective d'assurer l'efficacité des programmes de lutte par la prévention et le traitement;

- l'atelier consacré à la «Pathogénèse, physiopathologie et prévention des formes graves du paludisme » a eu pour objet de regrouper immunologistes, épidémiologistes, diniciens, méthodologistes autour des problèmes de paludisme grave avec une composante de recherche fondamentale (fonction génétique, mécanisme de la réponse immunitaire) et un prolongement en épidémiologie et recherche clinique sur le terrain, dans une perspective de structuration des recherches dans ce vaste domaine.

RETOMBEES POUR LES LABORATOIRES

Le programme PAL+ a permis de fortement dynamiser les recherches sur le paludisme. Son impact est conséquent dans la structuration de la recherche et dans le domaine scientifique, lisible au niveau international.

Il a déjà témoigné de sa capacité à développer un esprit novateur d'intervention et des modes nouveaux de collaboration scientifique et technique. Suntout, ces collaborations au sein des projets ont appris aux équipes et aux chercheurs à mieux se connaître et à travailler ensemble.

Enfin, les actions du programme PAL+ ont montré leur efficacité à trave rs la mobilisation des chercheurs, l'afflux de projets, la participation de jeunes chercheurs à des rencontresinternationales, l'audience de plus en plus grande de l'action PAL+ au niveau des instances nationales des pays du Sud.

Certaines caractéristiques font l'ori ginalité du programme PAL+ :

La structuration de la recherche

La détermination à mettre en place des ateliers de réflexion multidisciplinaires a été un succès largement reconnu en terme de straté gie scientifique. Ces ateliers ont permis une structuration de la recherche grâce à des réseaux fédérant des chercheurs travaillant dans le même domaine rendant ainsi possible une harmonisation et une coordination.

Regroupant des équipes françaises et de nombreuses équipes du Sud autour de questions fondamentales de santé publique, ils ont ouvert un dialogue entre les chercheurs qui dorénavant se connaissent et se consultent.

Ainsi, l'objectif, longtemps pours u ivi dans le passé, de créer de véri t ables réseaux de re che rche est donc deve nu une réalité.

Cette ori ginalité de l'action du programme a abouti à l'apparition d'une dynamique et d'une émulation sans précédent et finalement à l'émergence d'un véritable «esprit PAL+» auquel ont adhéré tous les scientifiques mais peutêtre avec plus d'enthousiasme ceux du Sud qui voyaient ainsi se rompre leur isolement scientifique.

Le renforcement de la coopération France / pays du Sud

Le programme PAL+ a permis de mettre en pratique une vision renouvéée de la collaboration Nord-Sud en s'inscrivant dans une démarche novatrice partant des problématiques de terrain et des priorités de santé publique des pays concemés.

Cette nouvelle forme de collab o ration s'est appuyée sur la volonté de privilégier les collaborations effectives entre chercheurs français et chercheurs du Sud, la formation de jeunes chercheurs du Sud mais aussi de jeunes chercheurs du Nord abordant le domaine de l'infectiologie, enfin l'interdisciplinanté.

Une des particularité du Programme a été la volonté clairement ex primée que la mise en place des projets soit l'occasion d'une réelle participation du partenaire Sud permettant d'aider à l'émergence de nouvelles compétences et/ou la mise en place de nouvelles plate-formes technologiques. La conséquence en a été une meilleure intégration des équipes nationales des pays du Sud au sein des projets et une meilleure prise en compte du volet formation, en comparaison à d'autres programmes dassiques.

Ainsi, ont pu être menées des réflexions et des actions communes bénéfiques aussi bien pour les équipes du Nord qui généralement travaillaient chacune de leur côté, que pour les équipes du Sud qui se heurtaient souvent à une insuffisance de moyens pour approfondir certains domaines de réflexions.

Ainsi, des laboratoires de pays partenaires du Sud ont trouvé reconnaissance et encouragement auprès de leurs homologues du Nord, tandis que ceux-ci bénéficiaient d'une ouverture vers la recherche de terrain.

Les avancées scientifiques

Dans le domaine de la chimie thérapeutique, les équipes françaises ont progressé vers l'établissement de principes actifs susceptibles de conduire à un développement en médicaments.

En témoignent les résultats obtenus par 3 équipes fortement soutenues par le programme PAL+, dont le rapprochement avec l'industrie pharmaceutique pour le développement des molécules est aujourd'hui engagé.

Par ailleurs, les interventions de PAL+ ont permis le rapprochement entre chercheurs académiques et partenaires industriels (Aventis, Pierre Fabre Médicaments, Sanofi Synthélabo). Il ouvre des perspectives prometteuses et donne une impulsion nouvelle et ambitieuse à la recherche en chimie thérapeutique.

Le contrôle de lachimiorésistance, outre un soutien à des essais cliniques pour évaluer de nouvelles stratégies thérapeutiques, a bénéficié du regroupement d'équipes de notre pays et de celles de pays d'Afrique subsaharienne et d'Asie du Sud-Est, pour installer le premier « Réseau interactif de centres d'expertise sur la chimiosensibilité aux antipaludiques ».

Par ses objectifs méthodologiques (standardisation des méthodes d'évaluation), ce réseau aidera à promouvoir

la production de données de qualité sur la chimiosensibilité des Plasmodiums.

Les problèmes que soulèvent les manifestations du paludisme a mobilisé une recherche interdisciplinaire depuis sa composante fondamentale jusqu'à son prolon gement sur le terrain (pathogénèse, immunologie/vaccinologie, génétique parasitaire et de l'hôte, épidémiologie).

Les approches les plus récentes dans l'analyse des mécanismes physiopathologiques ont été privilégiées, comme par exemple les études du transcriptome à l'aide de puces à ADN, les approches de génétique, la recherche ou la caractéris ation des facteurs de virulence parasitaire.

Pa rmi les avancées, il faut citer l'action conjointe de la DGA et du programme PAL+ pour installer une coordination nationale de la reche rche post génomique sur *P. fal cipanun* dont les retombées cognitives et thérapeutiques peuvent être prometteuses.

Ces approches associées à l'immunologie et à une bonne analyse clinique permettront d'identifier les étapes clés des mécanismes pathogéniques.

L'étude des altérations pathologiques du placenta dans l'infection palustre a mis en évidence deux récepteurs placentaires dont la caractérisation moléculaire ouvre la voie à des tentatives de protection contre le « paludisme du nouveau-né » par vaccination contre ces déterminants.

Les approches vaccinales ont visé en particulier à immuniser contre les stades sanguins ou érythrocytaires du parasite. Deux essais chez l'homme avec deux familles (LSA et MSP) de molécules parasitaires sont en cours, auxquels participe le programme PAL+.

Enfin, les études sur le médicament ont cherché à définir un traitement adjuvant des formes graves en utilisant des médicaments classiques. Le programme a tenu à marquer son intérêt pour les recherches qui associent à l'analyse physiopathologique une réfl exion thérapeutique conduite dans le cadre d'essais cliniques de qualité.

Dans le domaine de la lutte contre les vecteurs, les recherches ont touché d'une part à l'amélioration des connaissances sur la génétique, la bio-écologi e, la phy siologie et les compétences vectorielles des espèces et populations d'anophèles, y compris le développement d'outils moléculaires d'étude, d'autre part au développement et à l'évaluation entomologique, épidémiologique et sociologique de méthodes améliorées de prévention de la transmission par les moustiquaires imprégnées.

Les objectifs étaient les mêmes dans les deux domaines : améliore l'efficacité des méthodes de lutte antivectorielle et de prévention de la transmission par une caractéris ation affinée des populations cibles et une précision accrue dans la sélectivité des outils et des interventions.

Les programmes entomologiques menés sous l'égide de PAL+ ont eu en commun d'associer aux re che rches de terrain qu'impliquent ces objectifs appliqués, la contri bution des disciplines les plus fondamentales de la biologie (exemples de la génomique avec le rapprochement entre le programme PAL+, le Génoscope d'Evry et la Génopole de l'Institut Pasteur pour les activités de séquençage et post-séquençage d'Anopheles gambiae ou entre le

p rogramme PAL+ et le CNRS pour l'application à la génétique des anophèles, des connaissances acquises par ailleurs sur la génétique de la drosophile).

Une autre originalité de ces recherches a été d'inté grer également les disciplines des sciences sociales qui prennent en compte les différentes attitudes et comport ements de l'homme et des sociétés à l'égard de la maladie, des vecteurs, de leur contrôle et des soins qui sont offerts.

Enfin, les interventions du programme PAL+ pour intégrer l'ap p ro che socio-anthro p o l ogique dans la réflexion sur les mesures de lutte contre le paludisme devaient conduire à mieux prendre en compte les comportements individuels et collectifs comme facteurs responsables de l'efficacité ou la non-efficacité des mesures de contrôle du paludisme.

Déjà par ses actions de terrain auprès des médecins des pays du Sud, le Programme a incité à une analyse des situations existantes et à une réflexion pour proposer des solutions réalistes de changements progressifs et concrets lesquels dev ront précéder les grandes réformes de santé.

CONCLUSION

Au total, créé dans une perspective renouvelée de la coopération reposant sur trois principes essentiels : une vision intégrée, une action coordonnée et des programmes partagés, le programme PAL+ a profondément marqué l'effort de recherche national en faveur des pays en développement.

L'intégration réussie des composantes de formation et de transfert au sein des programmes de recherche, la dynamique de part age générée par la tenue de nombreux ateliers sur les sites mêmes d'intervention, la coordination effective réalisée au sein de l'ensemble des réseaux, en même temps que la réalité d'un partenariatex primé par une participation massive des chercheurs du Sud, en fin l'émergence d'une nouvelle communauté scientifique fédérée par un partenariat fort vers un objectif majeur de santé publique, et qui ouvre la voie à un renouveau des initiatives de coopération scientifique avec les pays en développement, constituent en eux mêmes, des témoignages objectifs d'une action exemplaire.

Au plan national, le soutien apporté par le programme à des rech e rches de haut niveau, en les plaçant dans un cadre d'animation scientifique multidisciplinaire, a permis en les restructurant de fédérer les efforts consacrés à un problème majeur de santé publique mondiale, permettant ainsi à la France de conserver son expertise reconnue en médecine tropicale.

Au plan international, le Programme est l'occasion pour la France (i) d'affi rmer son engagement pour une nouvelle politique de santé publique mondiale, valorisant l'acquis des pôles de compétences français développés en France et dans le pays du Sud, (ii) d'assurer la cohésion de la position française dans les instances internationales (OMS, MIM, EDCTP) et la pertinence de sa politique de coopération dans le domaine du paludisme.

A tous ces titres, PAL+ marque une étape nouvelle et décisive, dans la réussite longtemps recherchée d'une authentique coopération scientifique Nord-Sud vers un objectif de Santé Publique dans les Pays en Développement.

Le chemin ainsi ouvert, en confortant l'identité nationale dans un domaine d'intervention hautement compétitif, ouvre la voie à un renouveau des initiatives de coopération scientifique avec les pays en développement