

30 JAN 1996

O.R.S.T.O.M. Fonds Documentaire

N° : 43804

Cote : B ex 1

Actualité du paludisme

par M. Gentilini*, J. Mouchet** et P. Druilhe*

I. RÉSURGENCE DU PALUDISME

< Le paludisme existe encore ? > Naïvement, la question est parfois posée, tandis que des centaines de millions de sujets survivent dans des régions où les méthodes de lutte antipaludique sont devenues inefficaces, ou inapplicables en raison de leur coût.

1. Un redéploiement géographique.

Après la Deuxième Guerre mondiale, l'avènement de la chloroquine, drogue efficace, bien tolérée et peu onéreuse, et des insecticides rémanents (DDT, HCH), avaient conduit à tenter l'éradication mondiale de la maladie. Après des succès rapides, en particulier en zone tempérée et insulaire, les difficultés d'application des insecticides, notamment en zone intertropicale, et l'apparition d'insectes résistant aux organochlorés ont conduit à substituer au concept d'éradication des objectifs plus limités.

L'aire de répartition géographique du paludisme s'était certes rétrécie, mais concernait toujours de vastes zones (carte 1) parmi les plus peuplées du monde. Dans ces zones, la croissance démographique a fait que la prévalence mondiale demeurait inchangée, tandis que le nombre de sujets exposés au risque d'impaludation augmentait en valeur absolue.

Depuis le milieu des années 1970, on assiste à un redéploiement géographique de la maladie et à l'épuisement progressif des moyens de lutte disponibles. Il n'est pas exagéré de prétendre que la situation s'aggrave, puisque la lutte antivectorielle est de moins en moins utilisée et l'extension géographique des chimiorésistances du parasite est rapide. Le paludisme réapparaît en force dans des régions où il avait été maîtrisé, comme à Ceylan (Sri Lanka) ou en Turquie, tandis que le nombre de cas augmente

dans des zones autrefois bien contrôlées, telle d'Inde et plusieurs pays d'Amérique du Sud. En Europe, malgré l'information dispensée aux voyageurs, le nombre de cas importés a augmenté au cours des dix dernières années. De ces divers problèmes, celui des chimiorésistances est sans doute le plus préoccupant et doit conduire à accorder la priorité en matière de recherches à celle de nouvelles drogues.

2. Les difficultés de la lutte antivectorielle.

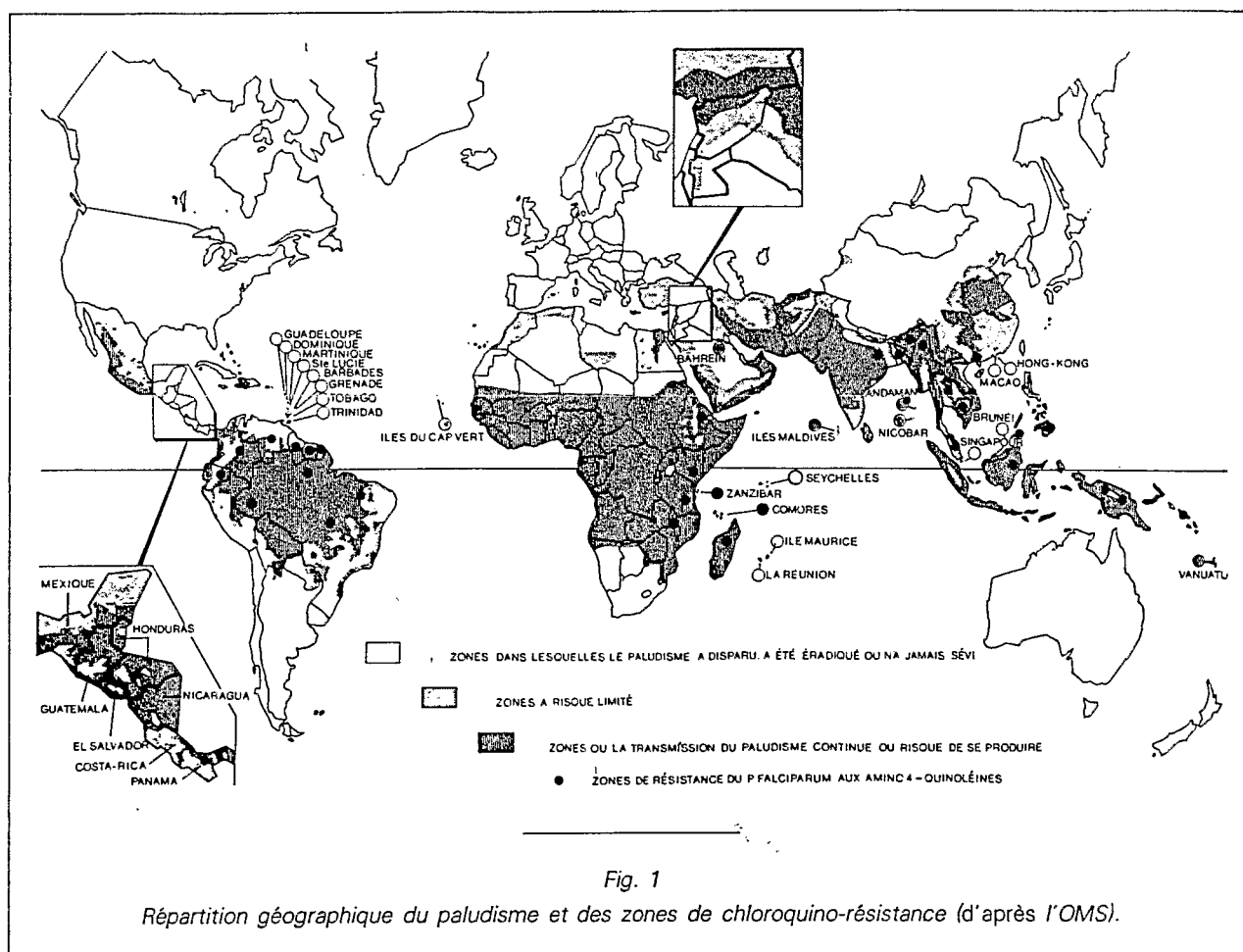
Le programme d'éradication du paludisme fut basé initialement sur la lutte contre l'anophèle (moustique vecteur du paludisme) par traitement de l'intérieur des habitations, le plus souvent avec du DDT.

La résistance des anophèles aux insecticides organochlorés qui apparut dès 1953, ainsi que des difficultés logistiques, voire politiques, conduisirent soit à l'abandon de cette méthode de lutte, soit à son remplacement dans les pays les plus nantis par d'autres classes d'insecticides 4 à 10 fois plus chers, et à l'association de mesures chimiothérapeutiques et chimioprophylactiques contre le parasite. Actuellement, 47 espèces d'anophèles sont résistantes à la diéldrine, 30 au DDT et à la diéldrine, et 10 à ces deux insecticides, ainsi qu'aux organophosphorés. Vis-à-vis de certaines espèces, la lutte est devenue impossible ; c'est le cas d'*Anopheles albimanus* en Amérique centrale (ce qui s'est traduit par une reprise épidémique au Nicaragua). La triple résistance d'*A. saccharovi* est un sérieux obstacle à la lutte contre la recrudescence survenant actuellement en Turquie. Il en est de même pour *A. sinensis* en Chine et *A. stephensi* en Inde et au Pakistan.

Même pour les espèces qui restent sensibles aux organophosphorés et aux carbamates, **le coût de**

* Département de parasitologie et médecine tropicale, pavillon Laveran, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris.

** ORSTOM, 70, route d'Aulnay, 93140 Bondy.



ces produits et de leur application en rend l'usage prohibitif pour les modestes budgets des services de santé des pays d'endémie palustre, notamment ceux des Etats africains subsahariens.

D'autres aspects de la bio-écologie des anophèles ont posé des problèmes de lutte antipaludique ; notamment l'exophilie de certaines espèces, à l'origine d'une transmission à l'extérieur des maisons (donc échappant à l'impact des insecticides intradomestiques), ou encore l'effet irritant de certains insecticides pour le moustique qui l'incite à quitter trop rapidement les surfaces traitées.

L'impossibilité technique ou/et financière d'obtenir l'arrêt de la transmission ou, lorsqu'il avait été obtenu, de le maintenir, a amené l'OMS, en 1968, à changer sa politique en matière de paludisme et substituer au concept d'éradication celui de lutte qui se propose de diminuer la mortalité et la morbidité du paludisme en utilisant toutes les ressources dont disposent les pays d'endémie.

3. Le développement des chimiorésistances.

En conséquence, dans de nombreux pays, les drogues antipaludiques sont devenues le principal, sinon l'unique, moyen de lutte contre la maladie.

Historiquement, le concept de chimioprévention, c'est-à-dire de thérapie continue par un schizontocide, a été appliqué en utilisant la quinine naturelle ; mais c'est après l'avènement d'antipaludiques synthétiques (avant tout les amino-4 quinoléines) que la prévention médicamenteuse a été développée à grande échelle. Actuellement, plus de vingt ans après l'apparition des premières chloroquinorésistances en Asie du Sud-Est (1960), on ignore toujours si, comme il semble, celles-ci sont la conséquence d'une pression médicamenteuse.

A l'heure où la quinine redevient, parmi les drogues commercialisées, l'ultime recours face aux chimiorésistances, il n'est pas inutile de rappeler que

les premières résistances ont été signalées vis-à-vis de ce médicament avant même que la chloroquine ait été synthétisée.

Dans la péninsule indochinoise où elles ont été décrites initialement, la presque totalité des souches de *Plasmodium falciparum* sont résistantes aux amino-4 quinolines ; toutefois, il ne s'agit souvent que d'une résistance partielle (RI ou RII). Ces chimio-résistances se sont étendues vers l'Est : Indonésie, Philippines, Papouasie Nouvelle-Guinée, Vanuatu (Nouvelles-Hébrides) puis, plus récemment, à l'Ouest, au continent indien. En Amérique du Sud, la sélection de parasites chloroquinorésistants s'est produite aussi précocement (1960) ; mais leur répartition est restée plus clairsemée et le niveau de résistance demeure apparemment plus modéré.

Alors que chacun formulait des vœux depuis vingt ans pour que cette chloroquino-résistance n'atteigne pas l'Afrique intertropicale, principal foyer d'endémie à *P. falciparum*, cette crainte s'est matérialisée il y a cinq ans. La gravité de cette situation tient au fort niveau de transmission existant en Afrique, aux taux de mortalité et de morbidité parmi les plus lourds du monde, et enfin à la fragilité des infrastructures sanitaires qui rendront les solutions de remplacement plus difficiles à appliquer. Certains épidémiologistes optimistes avaient espéré que le haut niveau de protection immunitaire existant chez les adultes africains ralentirait la progression des chimio-résistances. Les données recueillies depuis trois ans ne tendent pas à confirmer cette hypothèse. Après avoir pris pied en Tanzanie, des isolats chloroquinorésistants ont à présent été signalés avec une fréquence croissante dans neuf pays d'Afrique de l'Est. Toutefois, en 1984, ils ne constituent encore qu'une fraction relativement faible de l'ensemble des souches transmises dans cette région.

Parallèlement, en Asie du Sud-Est, l'utilisation devenue fréquente du Fansidar* (association de sulfamide et pyriméthamine) a rapidement conduit à la sélection de souches plasmodiales résistant à cette drogue (jusqu'à 70 à 90 p. 100 des cas dans certaines régions de Thaïlande). Dans ces foyers de multirésistances (frontière Cambodge-Thaïlande), on assiste de plus, depuis trois ans, à une diminution de sensibilité à la quinine qui conduit à l'utilisation de l'association quinine-tétracycline.

A ces difficultés techniques s'ajoutent des problèmes financiers aigus : les drogues de substitution, lorsqu'elles demeurent efficaces étant, comme les insecticides de remplacement, d'un coût nettement plus élevé que les amino-4 quinolines.

4. Une désaffectation de la recherche sur le terrain.

La tentative d'éradication commencée dans les années 1950, si elle n'a pas éliminé la maladie, a néanmoins permis d'éradiquer les paludologues spécialistes de terrain.

Depuis une dizaine d'années, la gravité des problèmes posés a réactivé la recherche, en particulier grâce au programme TDR* de l'OMS et de la Banque mondiale. La diversité des recherches nécessaires et la sophistication des méthodes en biologie, ont conduit à une « hyperspécialisation » des chercheurs, probablement nécessaire, au détriment de la prise en charge des problèmes réels qui se posent quotidiennement aux populations exposées.

De plus, la recherche d'un vaccin (considéré à tort comme le seul espoir de parvenir un jour à maîtriser la maladie) a rejeté l'épidémiologie de terrain au rang de science désuète, sevrée de vocations... et de crédits. En conséquence, la situation du paludisme est souvent mal connue dans de vastes régions du monde, même en ce qui concerne le problème pourtant actuel et préoccupant de la chimiorésistance.

II. ACQUISITIONS RÉCENTES (OU ENCORE « QUE PEUT-ON ATTENDRE DE LA RECHERCHE ? »)

Depuis une dizaine d'années, la recherche s'est diversifiée et de nombreux travaux portant sur chacun des stades du développement du parasite (la forme injectée par le moustique, les stades de multiplication dans le foie, puis dans les globules rouges, les stades sexués), ont permis d'améliorer les connaissances concernant la morphologie, l'ultrastructure, la biochimie, l'immunologie, la biologie moléculaire et la chimiothérapie du paludisme. Ces progrès ne signifient pas nécessairement que des solutions applicables sur le terrain aient encore été trouvées.

1. Mieux connaître le parasite.

A une connaissance restée longtemps morphologique, a succédé **une approche biologique** du parasite, facilitée par

* Tropical Disease Research : programme spécial de recherche et de formation sur les maladies tropicales. Il concerne 6 maladies : paludisme, bilharzioses, filarioses, trypanosomiasés, leishmanioses et lèpre.

l'amélioration de son « maniement » au laboratoire grâce à l'avènement de techniques d'entretien du parasite *in vitro* et de nouveaux modèles *in vivo* chez l'animal.

Effective depuis 1976, la culture des stades sanguins de *P. falciparum* s'est révélée être un outil d'investigation remarquable pour l'étude du parasite, de ses relations avec la cellule-hôte (le globule rouge), des mécanismes immunitaires et des facteurs nutritionnels ou chimiques. Ainsi, de façon plus directe, l'avantage sélectif que semble procurer la drépanocytose a été étayé *in vitro* à basse pression d'oxygène.

L'analyse biochimique du parasite et de ses voies métaboliques a pu être entreprise et devrait, à terme, être riche en retombées immunologiques et pharmacologiques. Les mécanismes de la pénétration des mérozoïtes dans les érythrocytes ont été abordés et les récepteurs globulaires, nécessaires à ce processus, identifiés (glycophorine A).

La culture a aussi permis d'améliorer les tests de chimiosensibilité du parasite aux médicaments qui sont devenus de pratique courante. La notion de souche plasmodiale, qui demeurerait un concept vague, sera bientôt mieux définie ; les « isolats » (population parasitaire présente chez un individu) sont en fait constitués de mélanges hétérogènes de parasites qui diffèrent sur le plan de leur antigénicité, de leurs enzymes et de leur sensibilité aux drogues. La séparation de ces populations par clonage et l'étude de leurs caractéristiques, a été entreprise.

L'adhérence des globules parasités aux cellules endothéliales, sans doute responsable de la séquestration du parasite dans les capillaires profonds (en particulier cérébraux), a été reproduite *in vitro* et l'on a démontré l'interférence d'anticorps spécifiques de souche avec cette liaison.

Récemment, la **production in vitro des stades sexués** de *P. falciparum* a été améliorée et l'on a défini, sans les comprendre, les conditions d'obtention au laboratoire de gamétocytes infectieux pour le moustique, étape essentielle pour la mise au point de vaccins antigamètes (*cf. infra*) et antisporezoïtes.

On a également appris que les parasites subissent des modifications profondes, révélant leur plasticité, au cours de leur adaptation aux conditions de culture (par exemple : perte des protubérances de la membrane globulaire, modification de chimiosensibilité) ; aussi, les résultats des tests effectués avec des souches de culture doivent-ils être interprétés avec prudence.

A ce jour, les conditions de culture des trois autres espèces plasmodiales parasites de l'homme n'ont pu encore être définies alors que plusieurs plasmodiums de primates, très proches ont pu être cultivés (par exemple : *P. cynomolgi* proche de *P. vivax*). Après des essais infructueux, la multiplication *in vitro* de *P. berghei* a été obtenue et constitue un outil plus précieux qu'il ne paraît, dans la mesure où l'immunité de ce parasite de rongeurs est mieux connue que celle des plasmodies humaines.

Parallèlement, de rares équipes se sont consacrées à l'**obtention in vitro du cycle sporogonique** (reproduction sexuée chez le moustique) **et surtout du cycle hépatique** (reproduction de la schizogonie asexuée dans le foie avant envahissement des globules rouges). Après une phase de mise au point à l'aide de parasites de rongeurs, le cycle complet de *P. vivax* a été obtenu en 1983 dans des hépatocytes humains, étape essentielle du développement du parasite, demeurée la plus mal connue.

Ces méthodes permettront peut-être de clarifier la controverse concernant l'origine des rechutes. Les accès à *P. vivax* ou *P. ovale*, survenant des mois ou des années après la piqûre infectieuse, avaient été attribués à un cycle secondaire dit « exo-érythrocytaire » intra-hépatique silencieux. L'hypothèse inverse d'une cellule « dormante » avait été émise également ; des preuves expérimentales ont été apportées en faveur de cette deuxième hypothèse ; certains sporozoïtes pourraient d'emblée donner naissance à des schizontes hépatiques tandis que d'autres se transformeraient en cellules uninucléées dormantes, ou « hypnozoïtes », susceptibles de se « réveiller » après plusieurs mois ou années d'incubation. L'hypnozoïte a pu être individualisé d'abord avec un plasmodium de primate, *P. cynomolgi*, puis, plus récemment, pour *P. vivax*, chez le chimpanzé. Par contre, l'origine des rechutes dues à *P. malariae* est actuellement attribuée à la persistance d'une faible parasitémie, non décelable par examen du sang, et ne serait pas d'origine hépatique.

In vivo, de nouveaux modèles animaux sont disponibles pour l'étude des plasmodiums humains. Pour le cycle érythrocytaire, l'utilisation du singe *Saimiri*, développée par l'Institut Pasteur en Guyane avec *P. falciparum* et *P. vivax*, offre des moyens d'étude plus abordables que le chimpanzé ou l'*Aotus*, en voie de disparition. Pour le développement intra-hépatique, la spécificité d'hôte semble plus large que pour les stades sanguins et plusieurs espèces de singes sud-américains doivent pouvoir être utilisées au laboratoire.

L'ère de la biologie moléculaire parasitaire vient de commencer. On peut penser qu'elle aura des retombées aussi importantes que l'immunologie dans les années passées. Les plasmodiums ont éveillé l'intérêt des biologistes moléculaires tant par leur étonnante capacité d'adaptation, qui suppose une régulation extrêmement souple de la commande génétique, que par la nécessité de produire des molécules vaccinales. A l'aide d'un outillage biochimique de plus en plus précis, on a déjà constitué des banques de DNA plasmodial, isolé l'ARN messager de plusieurs protéines des stades sanguins, synthétisé par recombinaison génétique dans des colibacilles la protéine circum-sporozoïte de plasmodiums animaux et des antigènes du stade érythrocytaire de *P. falciparum*.

2. Comprendre la réponse immunitaire aux divers antigènes plasmodiaux.

L'immunologie du paludisme n'a plus un, mais trois axes de recherche, selon le stade étudié. Les antigènes des stades sporozoïtes et gamètes sont maintenant mieux connus, tandis que ceux des stades érythrocytaires apparaissent les plus complexes.

Pour chacun de ces stades, la compréhension des mécanismes immunologiques demeure limitée par deux facteurs :

— d'une part, les études réalisables chez l'homme sont nécessairement limitées et ne permettent, le plus souvent, qu'une approche globale d'une somme de mécanismes qui sont intriqués ;

— d'autre part, les modèles expérimentaux, recourant à des plasmodiums humains ou animaux, ne sont pas nécessairement représentatifs des relations immunitaires hôte-parasite prévalant chez l'homme. Malgré la somme d'expériences accumulées, on ne sait toujours pas répondre à une question-clé : pourquoi faut-il de nombreuses années d'exposition quotidienne à des piqûres infectantes de moustique pour acquérir une protection incom-

plète, appelée prémunition ? On ignore si les antigènes l'induisant sont peu immunogènes, ou s'il est nécessaire d'acquérir une succession de réponses spécifiques contre des antigènes variants, ou si les phénomènes immuno-pathologiques sont tels qu'ils entravent l'acquisition d'une protection efficace.

Tant au niveau des sporozoïtes, des stades sanguins asexués, que des stades sexués, il est à présent clair que la *composante protectrice de la réponse immunitaire est spécifique de stade et d'espèce parasitaire*, et que les *antigènes impliqués sont probablement des antigènes de surface*. Une protection peut être obtenue *in vitro* comme *in vivo* en utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre de tels antigènes. Pour les sporozoïtes, un seul antigène, constituant près de 30 p. 100 du parasite, serait impliqué. En revanche, plusieurs anticorps dirigés contre des antigènes de gamètes distincts semblent nécessaires à la protection. Les stades sanguins sont peut-être ceux pour lesquels le plus de doute persiste ; des anticorps monoclonaux dirigés contre la surface du mérozoïte, ou encore contre une structure nécessaire à sa pénétration dans l'hématie, sont capables de bloquer la multiplication *in vitro* ; il demeure possible que des antigènes variants, exprimés au niveau de la membrane du globule parasité, soient impliqués dans la protection.

Toutefois, la signification des expériences faisant appel à des anticorps monoclonaux n'est pas univoque ; il s'agit d'anticorps artificiels, et les méthodes d'évaluation *in vitro* sont extrêmement délicates à interpréter. Aussi, l'information la plus précieuse concernant les mécanismes de défense de l'homme contre les stades sanguins provient-elle encore des anciennes expériences de transfert passif d'immunoglobulines de sujets immuns et dont l'effet protecteur avait été démontré. Des expériences conduites *in vitro* permettent de penser que ces immunoglobulines n'agissent pas seules mais en coopération avec des cellules non sensibilisées, en particulier de la lignée macrophagique. Malgré de nombreux travaux d'analyse, le ou les antigènes impliqués dans l'induction de cette production d'anticorps protecteurs n'ont pu encore être désignés sans ambiguïté. *A l'heure où le génie génétique offre les moyens de produire les antigènes nécessaires, on ignore encore, paradoxalement, celui à retenir.*

Par ailleurs, on a pris conscience de l'étendue et de la diversité des phénomènes immuno-pathologiques induits par le parasite, capable de modifier profondément le fonctionnement du système immunitaire. Des substances mitogéniques peuvent induire une prolifération anarchique des lymphocytes, tandis que des substances immuno-suppressives et des altérations de la fonction immunitaire des macrophages, bloquent la chaîne des réactions consécutives à l'introduction d'un nouvel antigène. Aussi est-il essentiel d'identifier ces substances, qui ont probablement pour but de favoriser la survie du parasite, au moins pour les exclure des préparations vaccinales. Le rôle des auto-anticorps produits en abondance demeure imprécis ; leur implication dans la survenue de l'anémie palustre n'est pas définitivement prouvée mais on est allé jusqu'à proposer l'hypothèse subversive que ces anticorps pouvaient être impliqués dans la protection.

Au plan diagnostique, l'apport de l'immunologie n'a pas été considérable. En pratique, les tests disponibles (immunofluorescence, électrosynérèse ou ELISA) détectent des anticorps témoins qui apparaissent tardivement ; dans cette maladie évoluant sur un mode aigu, ils ne peuvent supplanter la recherche directe du parasite. La détection des antigènes circulant dans le sérum au moment de l'accès, ou encore du parasite lui-même, par les

méthodes immunologiques, n'est ni assez spécifique ni assez sensible, même en utilisant des anticorps monoclonaux, pour constituer une alternative dans l'avenir immédiat.

3. Quel vaccin ? Tous !

Trois types de vaccins, ayant des spécificités distinctes, sont développés en parallèle à partir du *sporozoïte* (élément inoculé par le moustique), du *mérozoïte* (forme extra-globulaire de la phase sanguine) et du *gamète* (forme sexuée présente chez le moustique). La protection contre un stade n'induit pas de protection contre les autres stades. Après une ère d'essais de vaccination avec des extraits bruts ou des parasites irradiés, on est heureusement entré dans l'ère des antigènes synthétiques ou purifiés bien définis. Cependant, malgré les progrès réalisés, il est encore impossible de prédire si un ou des vaccins antipaludiques utilisables chez l'homme seront disponibles à moyenne ou lointaine échéance.

a) Au niveau des *stades sanguins*, la nouveauté la plus remarquable est d'avoir prouvé que les molécules bien caractérisées, purifiées, étaient capables d'induire un certain degré de résistance chez des hôtes expérimentaux (*P. yoelii* chez la souris et *P. falciparum* chez le singe Saimiri). Néanmoins, les parasitemies des animaux vaccinés demeurent élevées en comparaison de celles observées en pathologie humaine.

b) L'exemple du vaccin anti-sporozoïte est peut-être le plus significatif.

Après les succès spectaculaires de la vaccination par sporozoïtes irradiés chez la souris et des résultats moins convaincants (mais néanmoins positifs) chez l'homme, la démarche scientifique suivie apparaît d'une rigueur irréprochable ; elle a tiré parti de toutes les nouvelles technologies disponibles dès leur avènement y compris, bien entendu, celle des hybridomes produisant des anticorps protecteurs et celle du génie génétique produisant la protéine circum-sporozoïte sous forme pure. Les années ou les mois à venir seront décisifs pour savoir si cette approche a été rentable. On ignore en effet si la protéine circum-sporozoïte, de structure chimique remarquablement simple, est capable d'induire une immunité stérilisante.

Néanmoins, comme l'immunité est spécifique de stade, c'est-à-dire ne protège pas contre les stades sanguins pathogènes, un seul sporozoïte qui échapperait aux défenses immunitaires pourrait donner lieu à une infection sanguine aussi sévère que chez un non vac-

ciné. Pour cette raison, avant même de connaître les limites du vaccin anti-sporozoïte, on est déjà conduit à envisager de l'associer à des molécules vaccinales contre les autres stades.

c) **Le vaccin antigamète** est moins bien connu, mais non moins intéressant. L'immunisation de diverses espèces animales par des gamètes issus de gamétocytes sanguins induit des anticorps capables de bloquer le cycle sexué chez le moustique, lorsque celui-ci ingère simultanément des gamétocytes et ces anticorps. Qualifié d'**altruiste** (car il ne protège pas l'individu vacciné mais l'empêche d'infecter le moustique vecteur et donc la communauté), ce vaccin a l'originalité d'être efficace en l'absence d'adjuvant et de procurer une immunité de longue durée.

Idéal en théorie et en pratique dans les modèles où il a été expérimenté, le vaccin altruiste doit encore démontrer son efficacité chez l'homme. Il devrait trouver ses meilleures indications dans les zones où la transmission du paludisme est limitée. Par contre, dans celles où le niveau de transmission est élevé, pour être efficace, il devrait être administré à plus de 95 p. 100 de la population ; ce qui est utopique. Là encore, on est donc conduit à envisager son association à des vaccins dirigés contre les autres stades.

4. De nouvelles drogues ?

Nous vivons la fin d'une ère de quête « au hasard » de nouveaux composés antimalariques recourant à un test de criblage primaire, relativement sommaire, basé sur la survie de souris infectées par *P. berghei* (le rane-test).

Le nombre de molécules examinées pendant cette période est considérable (supérieur à 400 000), si on le compare à la recherche de substances anticancéreuses, mais les retombées pratiques sont minces.

A la suite des difficultés thérapeutiques rencontrées au Viet-Nam, l'armée américaine a examiné, à elle seule, près de 350 000 composés, dont la méfloquine.

Outre le fait que le rane-test est une méthode de criblage contestable (elle aurait par exemple conduit à rejeter la quinine), l'un des défauts de ce programme est sans doute d'avoir recherché des molécules chimiquement proches de celles déjà existantes et susceptibles de donner lieu à des résistances croisées.

Depuis l'avènement des cultures des stades érythrocytaires, une nouvelle ère de recherche d'antipaludiques a commencé dont l'approche semble plus

logique : d'une part, la possibilité d'étudier la biochimie du parasite permet d'explorer de nouvelles voies thérapeutiques, basées sur la connaissance du métabolisme, et d'étudier les causes et les mécanismes de la résistance aux drogues connues ; d'autre part, les cultures autorisent un criblage vis-à-vis de la principale espèce pathogène pour l'homme, *P. falciparum*, et permettent une analyse plus précise (site, rapidité d'action du médicament...) vis-à-vis d'un grand nombre de souches parasitaires de spécificités variées.

D'ores et déjà, d'assez nombreux composés ont été trouvés actifs *in vitro* vis-à-vis de *P. falciparum* et plusieurs firmes internationales ont des programmes de recherche dans ce domaine. Il est vraisemblable que plusieurs nouveaux antipaludiques appartenant à des familles chimiques nouvelles verront le jour ; cet avenir paraît lointain quand on sait qu'il faut 7 à 11 ans pour franchir les étapes successives de mise sur le marché d'un nouveau médicament.

Le présent, quant à lui, est représenté essentiellement par deux drogues qui sont caricaturalement opposées :

— **La méfloquine**, seul composé rescapé du screening le plus large ayant jamais été réalisé et qui, après une décennie d'espoirs et d'incertitudes, sera sans doute bientôt disponible ;

— **Le quinghaosu**, extrait d'une plante traditionnelle de la pharmacopée chinoise (*Artemisia annua*) ressuscité après 2 000 ans par l'étude des traités médicaux ancestraux et soumis à l'analyse chimique moderne, est à l'origine de nouvelles drogues dont les chefs de file sont l'artesunate et l'arthemether ; leur toxicologie et pharmacologie demeurent mal connues bien qu'ils aient été utilisés en Chine chez l'homme impaludé.

A côté de ces deux médicaments, il existe d'autres candidats :

— **Des variantes de drogues déjà utilisées** (telle l'amodiaquine et la dabéquine, fort proches de la chloroquine ou d'alcaloïdes du quinquina comme la quinidine) ;

— **De nouvelles drogues** dont l'étude trop peu avancée ne permet pas de prédire l'avenir (tel que le groupe des triazines, des acridines, des quinazolines, des phénanthrène méthanol, des naphtoquinones, des pyridines méthanol et des pyronaridines) ;

— **Les amino-4 quinoléines doublées**, issues de la recherche pharmaceutique française il y a de nom-

breuses années et abandonnées malgré une longue durée d'action et une efficacité vis-à-vis de souches chloroquino-résistantes, ont été réhabilitées par les auteurs chinois.

Un secteur reste délaissé : celui des *drogues anti-rechutes* ; c'est-à-dire capables d'agir au niveau hépatique que le parasite y effectue un cycle ou y demeure sous forme dormante. Cette distinction n'a d'ailleurs rien d'académique car une drogue active sur une cellule quiescente n'est probablement pas la même qu'une drogue destinée à bloquer la division du parasite. La *primaquine* reste l'unique produit utilisable, avec les réserves qu'imposent ses effets secondaires.

Il faut enfin souligner que l'usage des drogues actuelles n'est probablement pas optimal dans la mesure où l'on connaît peu la pharmacologie de la quinine, de la chloroquine, de la pyriméthamine et de la primaquine. Les nouvelles méthodes de dosage par HPLC*, à présent disponibles, permettront de savoir si, comme la méfloquine, ces molécules ont des concentrations sanguines et une demi-vie capables de présenter de larges variations individuelles ou non, et de mieux les employer.

5. L'avenir de la lutte antivectorielle.

La lutte antivectorielle reste une arme indispensable dans les régions à chimiorésistances multiples.

a) *Le traitement insecticide intradomiciliaire* reste la technique la plus efficace. Les produits actuellement disponibles, DDT ou composés organophosphorés, permettraient de faire face à la majorité des situations si les pays avaient les ressources pour se procurer les insecticides et les appliquer.

b) *La lutte antilarvaire* a une portée beaucoup moindre. Le téméphos, composé organophosphoré biodégradable peu polluant, reste un des meilleurs produits. Les préparations bactériennes à base de *Bacillus thuringiensis*, sérotype H14, sont très efficaces et sans danger mais les formulations disponibles n'ont qu'une rémanence de quelques jours, entraînant la multiplication des applications.

On court toujours derrière un bon agent de lutte biologique et les méthodes génétiques restent un objet de spéculation.

* High Performance Liquid Chromatography (chromatographie liquide à haute performance).

c) *Les poissons larvivores* n'ont pas perdu de leur actualité ; mais ils ne sont réellement efficaces que dans un nombre très limité de situations.

d) *La protection individuelle* par moustiquaires connaît un regain d'intérêt, avec la possibilité d'imprégner le tulle avec des insecticides à effet « knock down » comme les pyréthrinoides.

Il ne faut pas cacher que le développement des résistances aux insecticides fait peser une lourde hypothèque sur la lutte antivectorielle. L'arsenal de l'hygiéniste s'amenuise au fil des ans, sans être réapprovisionné par de nouveaux produits. Il est d'ores et déjà très difficile de combattre certaines espèces d'anophèles comme *A. albimanus* en Amérique centrale. Une véritable course poursuite est engagée entre l'extension des résistances et le développement de nouveaux produits et de nouvelles méthodes de lutte.

La lutte antivectorielle a longtemps été exécutée par des structures spécialisées plus ou moins intégrées dans les services de santé. On essaie actuellement de la transférer aux communautés villageoises ou à des unités périphériques. Le succès de ce transfert, qui ferait participer directement la population à sa propre protection, est conditionné par le choix des techniques, la formation des agents de santé communautaires et le soutien technique d'un nucleus très qualifié au niveau central sans oublier, bien sûr, un financement convenable.

III. QUELLE ATTITUDE PRATIQUE ADOPTER AUJOURD'HUI ?

1. Attitude pratique sur le plan individuel.

a) « *Savoir y penser* » : l'expression clinique du paludisme n'a pas changé, bien sûr.

Il faut seulement rappeler que les cas vus en France, souvent des accès de primo-invasion chez les voyageurs, se présentent généralement comme une *fièvre continue* ou *oscillante*, accompagnée souvent d'un « *embarras gastrique* » et de *céphalées*. Beaucoup plus rarement et tardivement, cette fièvre prendra un aspect plus évocateur si elle survient de façon rythmée, tous les 2 ou 3 jours, et que se succède la triade classique : « *frissons* », « *chaleur* », « *sueurs* ».

On ne se lassera pas de répéter que le paludisme est une maladie aiguë à évolution rapide, grave s'il s'agit de *P. falciparum*, dont la symptomatologie est trop peu caractéristique pour être évoquée si l'on ne la situe pas dans le contexte d'un déplacement récent en zone d'endémie.

Le diagnostic n'est aisé que si on sait l'évoquer ; au contraire les signes digestifs (douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhée) le plus souvent présents à divers degrés, risquent d'égarer le diagnostic ; or, il peut s'agir d'une urgence thérapeutique. Un coma fébrile, dans les 2 mois qui suivent un séjour tropical, est un accès pernicieux à *P. falciparum* jusqu'à preuve du contraire.

b) Rechercher le parasite dans le sang.

En 1984, le diagnostic de la maladie demeure exclusivement microscopique. Rappelons que frottis sanguin et goutte épaisse sont complémentaires et doivent être simultanément demandés en urgence. La découverte des hématozoaires est généralement facile mais demande à être réalisée par des biologistes ayant la pratique régulière de ce type d'examen. Aucune des méthodes explorées, qu'il s'agisse de techniques de concentration ou de recherche des antigènes parasitaires sériques ou érythrocytaires par des méthodes immunologiques, ne sont capables, présentement, de supplanter l'examen microscopique. La recherche d'anticorps spécifiques n'a de valeur que rétrospective, si le traitement a été institué avant la prescription de l'examen microscopique.

c) Quelle drogue employer ?

L'époque des schémas thérapeutiques simples et bien codifiés (quinine parentérale dans l'accès pernicieux, chloroquine dans les autres cas) est hélas à nuancer.

Les drogues à employer varient selon l'origine géographique de la souche, c'est-à-dire son degré de résistance présumée, et le choix devient plus complexe dans les zones de polyrésistance. Le « paludogramme », ou test de sensibilité *in vitro*, n'est réalisé que par de rares centres de recherche spécialisés et, de toute façon, fournit un résultat retardé. Le choix s'effectuera donc sur des critères géographiques puis sur la surveillance de la réponse au traitement.

Les schémas classiques :

- **Chloroquine** 500 mg/j pendant 5 jours, ou 10 mg/kg/j chez l'enfant s'appliquent pour *P. fal-*

ciparum dans les zones de chloroquino-sensibilité*, et partout pour les autres espèces.

- Dans les zones de chloroquino-résistance, les accès à *P. falciparum* non compliqués peuvent être traités par l'association **sulfadoxine-pyriméthamine** (Fansidar*), 3 comprimés en 1 prise, 1 seul jour ; tout en sachant que la résistance à cette drogue s'étend rapidement et que des échecs seront souvent observés, en particulier vis-à-vis des souches asiatiques, mais aussi sud-américaines (en particulier guyanaises), voire Est-africaines.

Aujourd'hui, la **quinine** demeure la seule thérapeutique d'efficacité quasi universelle, qu'il s'agisse d'infection accompagnée ou non de signes neurologiques ; néanmoins, un nombre croissant de souches Est-thaïlandaises ne répondent qu'incomplètement au traitement par la quinine. Les auteurs thaïlandais, après avoir augmenté les doses jusqu'aux limites de la toxicité, utilisent de plus en plus souvent des **associations** dont la plus satisfaisante actuellement est celle de **quinine** (25 mg/kg/j) et de **tétracycline** (1,5 g/j).

La **méfloquine** possède une bonne efficacité sur les souches chloroquino-sensibles ou résistantes, et une bonne maniabilité, sauf en cas d'accès pernicieux où son activité n'est pas assez rapide (1,25 g à 1,50 g en 2 à 3 prises, un seul jour, 25 mg/kg chez l'enfant). La crainte d'induire rapidement des résistances et de brûler hâtivement cette dernière « cartouche » de notre maigre arsenal thérapeutique impose de réserver son utilisation aux cas suspects de chimiorésistance.

Par analogie avec la conduite des traitements antituberculeux, **certain experts préconisent dans l'avenir des traitements doubles ou triples** ; on a ainsi proposé et expérimenté en Asie du Sud-Est divers mélanges tels que pyriméthamine/quinine, quinine/tétracycline, chloroquine/tétracycline, quinine/érythromycine, pyriméthamine/sulfadoxine/méfloquine.

Il n'est pourtant pas certain que le parallèle avec la tuberculose soit pertinent. Sur le plan biologique,

* Des mises à jour de la répartition géographique de la chloroquino-résistance sont effectuées de façon annuelle par l'OMS. Si besoin, des renseignements peuvent être obtenus par téléphone en appelant le service AP Voyages - AP Vacances (585.90.21).

les deux maladies évoluent sur des modes totalement distincts ; le nombre de paludéens à traiter interdit les suivis thérapeutiques, sauf en milieu hospitalier. D'ailleurs, avec le recul, l'expérience acquise avec le Fansidar* n'est pas très convaincante de l'intérêt d'associer des drogues ayant pourtant un effet synergique, et, en l'absence de synergie, l'association de deux drogues chacune peu efficace ne fait qu'accroître les problèmes iatrogènes.

En attendant l'avènement et la commercialisation de nouvelles drogues permettant un choix plus diversifié, l'avenir immédiat nous semble être à une étude plus rigoureuse des drogues disponibles. Les schémas thérapeutiques à employer ne pourront être définis qu'après avoir précisé les paramètres pharmacologiques qui n'ont pas été étudiés pour les antipaludéens actuellement disponibles (sauf la méfloquine), par des travaux conduits simultanément *in vivo* et *in vitro*, vis-à-vis de souches mieux caractérisées que jusqu'à présent.

d) Faut-il renoncer au concept de chimioprévention ?

En effet, les schémas de protection individuelle deviennent plus complexes à définir, voire dangereux, selon la destination géographique des voyageurs. La « prophylaxie » par un médicament antipaludique, c'est-à-dire le traitement continu visant à prévenir non l'impaludation mais ses symptômes, a pu être généralisé grâce à l'avènement d'une drogue à la fois remarquablement tolérée et bon marché, la chloroquine. A condition d'accepter la discipline d'une prise quotidienne ou hebdomadaire pendant toute la durée de l'exposition et les deux mois suivant celle-ci, on a pu, pendant près de 30 ans, c'est-à-dire jusque vers 1970, assurer une garantie de protection totale contre *P. falciparum* (et partielle contre les autres espèces) dans la quasi-totalité des pays du monde sans faire courir de risque iatrogène aux candidats à cette protection.

Actuellement, aucun des médicaments qui peuvent être proposés en remplacement ne satisfait aux trois critères essentiels : efficacité, innocuité, faible coût. La quinine qui seule conserve une efficacité presque universelle, demanderait en prophylaxie deux prises quotidiennes, et n'est pas dénuée d'effets secondaires conduisant souvent à l'interruption spontanée de la prophylaxie (vertiges, éruptions, nausées...). Les chimiorésistances à la pyriméthamine sont répandues sur la plupart des continents et l'association de ce médicament avec des sulfamides (Fansidar*) expose

à des accidents qui, bien que rares, sont extrêmement graves (syndrome de Lyell, Stevens-Johnson...).

On doit donc s'interroger sur l'opportunité d'instaurer un schéma préventif, dès lors qu'il est prouvé que celui-ci ne sera pas actif dans toutes les situations et comporte en lui-même soit un danger potentiel, soit des effets secondaires.

Il faut nuancer ce pessimisme excessif. En effet, **en 1984, la chloroquine reste active partiellement ou totalement dans de vastes régions du monde.** Elle assurera une protection encore totale en Afrique centrale et de l'Ouest, une protection fréquente en Afrique de l'Est, en Amérique du Sud, et partielle dans certains pays d'Asie. Elle doit donc demeurer le premier choix en matière prophylactique, quelle que soit la destination si l'on tient à tout prix à « faire quelque chose ».

En revanche, dans les zones de chloroquino-résistance et plus encore de multichimiorésistance, aucun schéma prophylactique universellement efficace n'est défini.

Certains proposent d'associer préventivement chloroquine et proguanil (Paludrine*), disponible dans les pays anglo-saxons) tous les jours, ou chloroquine tous les jours et Fansidar* une fois par semaine, ce qui comporte un risque, n'assure qu'une protection imparfaite et nous semble peu recommandable.

D'autres conseillent la prise de 150 mg de quinine, 2 fois par jour, schéma contraignant et entraînant des effets secondaires mais assurant une protection de 100 p. 100 actuellement.

Il est vraisemblable que la méfloquine, à la dose de 250 mg une fois par semaine, assurera une bonne protection dans la majorité des régions du globe pendant au moins quelques années.

Actuellement, le choix d'une prophylaxie doit prendre en compte : *la destination géographique, le niveau d'exposition au paludisme* (par exemple séjour en ville ou à la campagne) *et sa durée*. Ce choix variera certainement dans les années à venir selon la région en fonction du développement des résistances.

e) Le traitement présomptif est une alternative rarement proposée mais qui nous semble raisonnable pour des séjours prolongés chez des sujets conscients et avertis du risque paludéen, en l'absence de toute chimioprophylaxie. Il consiste à effectuer un traitement curatif par la **quinine : 1,50 g/j pendant 7 jours,**

dans les régions de multirésistances, ou par les autres antimalariques ailleurs, *en cas de survenue d'une fièvre*, dès le début de cette fièvre et quelle que soit la cause supposée de celle-ci.

2. Attitude pratique sur le plan collectif : le désarroi.

a) Un problème financier.

A mesure que s'émoussent les armes qui ont permis d'entreprendre la lutte antipaludique au lendemain de la Seconde Guerre mondiale et que de nouveaux moyens d'action se font attendre, on est en droit d'être pessimiste quant aux chances de réduire les conséquences du paludisme pour un milliard et demi d'individus exposés, voire d'éviter sa réintroduction dans ses anciens territoires de chasse.

Certes, le DDT n'est pas le seul insecticide actif et la chloroquine n'est pas le seul schizontocide efficace ; mais le recours à d'autres substances et leur mise à disposition des populations se heurtent à des difficultés financières insurmontables pour l'économie des pays concernés. Ces problèmes doivent être évidemment pris en compte pour des pays dont le produit national brut a peu de chance d'être modifié dans un avenir proche. Aussi grave est le manque de cadres et de techniciens compétents qui seraient nécessaires, si les moyens financiers étaient disponibles, et dont la formation requiert plusieurs années.

b) Des difficultés techniques.

Au strict plan technique, la voie n'est pas clairement tracée. Il existe en effet une *contradiction majeure d'une part entre le désir, sinon l'obligation, d'agir* (administrer préventivement et/ou présomptivement les antipaludiques efficaces, utiliser les insecticides encore actifs) et, *d'autre part, la crainte de plus en plus justifiée d'accélérer ainsi l'émergence et l'extension de la résistance tant du parasite que du vecteur.*

Par ailleurs, l'expérience acquise au cours des essais d'éradication a prouvé que, une fois entreprises, les mesures de lutte devaient être maintenues sans discontinuer pendant de nombreuses années sous peine de voir, dans le meilleur des cas, ses efforts annulés (la tentative d'éradication au Nicaragua en est l'exemple le plus récent) et, dans la pire hypothèse, la situation s'aggraver à l'arrêt des mesures de lutte (par diminution de la résistance immune et la survenue d'accès sévères dans les populations adultes).

On a seulement pris conscience récemment des dangers potentiels de la chimioprophylaxie de masse.

Non seulement celle-ci accroît la pression sélective sur les mutants résistants mais elle interfère avec l'acquisition d'une immunité et accroît donc, à terme, la susceptibilité à la maladie ; elle est rarement suivie correctement et finalement onéreuse.

Seules les femmes enceintes demeurent sans équivoque redevables d'une prévention chimique antipaludique. Pour les autres groupes de population l'heure est au traitement présomptif des cas fébriles, dans le cadre des « soins de santé primaires », définis à la conférence d'Alma Ata (1978).

Il est toutefois essentiel que des doses suffisantes soient administrées de façon présomptive, pour obtenir une cure totale et éviter ainsi la sélection de résistances. Dans les centres de soins de santé primaires, la posologie actuellement recommandée, une dose unique de 10 mg/kg de chloroquine, n'est sans doute pas suffisante à cet égard. Et pourtant, au niveau de ces centres villageois, il sera extrêmement difficile de réaliser les cures de trois jours (25 mg/kg) qui sont déjà nécessaires dans certains pays. Enfin, il est presque impossible d'éviter l'usage « sauvage » d'autres drogues ; en particulier du Fansidar*, critiquable à plusieurs points de vue et qui ne doit pas être utilisé dans les zones de chloroquino-sensibilité.

c) Des mesures de lutte complémentaires.

Il est devenu clair qu'aucune mesure de lutte antipaludique, quelle qu'en soit l'efficacité apparente, ne doit être utilisée seule. La mise au point de vaccins, même si elle survient rapidement, ne constituera sûrement pas la solution radicale. Il importe de mettre en œuvre simultanément tous les moyens disponibles ; qu'il s'agisse de méthodes de lutte antivectorielle, de chimioprévention et de chimiothérapie, d'immunothérapie, d'éducation sanitaire, d'amélioration de l'habitat, du niveau de vie et des mesures de surveillance.

Les échecs successifs des méthodes employées depuis 40 ans ne doivent pas non plus conduire à un pessimisme désabusé ; dans de nombreuses zones, il existe encore des moyens de lutte efficace dont il convient de tirer le meilleur parti.

IV. CONCLUSION

Du cocktail de drogues au mélange de vaccins, l'on perçoit bien l'impuissance ou la limite de l'ar-

senal antimalarique présent et futur en prophylaxie. Celle-ci, qui avait favorisé les conquêtes coloniales et protégé voyageurs et populations à risques en zone d'endémie, tend à devenir une abstraction impossible à mettre en pratique avec les drogues de remplacement dans nombre de zones d'endémie. Une intense activité de recherche a permis des progrès importants mais aucune certitude n'existe en ce qui concerne ses débouchés pratiques :

— Les molécules vaccinales en gestation seront-elles efficaces chez l'homme ? Quel sera l'impact de ces vaccins ?

— De nouvelles drogues seront-elles disponibles, au moins vis-à-vis des stades érythrocytaires ? Envers les stades hépatiques ?

— Seront-elles, aussi, limitées par la chimiorésistance ?

Si le traitement des cas individuels reste possible, maintenant et demain, il est vraisemblable que l'ère du traitement de masse curatif ou prophylactique indiscriminé est révolue. Les perspectives de la lutte antivectorielle ne sont pas plus exemptes de nuages. Trouvera-t-on de nouveaux insecticides ? de nouvelles méthodes de lutte contre les anophèles ?

L'avenir de la lutte contre le paludisme n'est peut-être pas dans l'avènement de méthodes généralisables mais dans la recherche de solutions appropriées à chaque région en fonction non seulement des conditions épidémiologiques mais aussi du contexte socio-économique.

RÉSUMÉ

Actualité du paludisme, par M. Gentilini et coll.

Après l'optimisme béat des années 50 et l'échec de l'éradication, on assiste à un redéploiement du paludisme. La « nouvelle recherche » a permis de pénétrer l'intimité biochimique et immunitaire de l'hématozoaire mais ces progrès n'ont pas fourni pour autant de clé permettant le contrôle de l'affection. Les problèmes quotidiens des sujets exposés et ceux des services de santé sont loin d'être résolus à l'heure où, en sus des résistances des vecteurs aux insecticides dans les foyers de chloroquino-résistance initiale, la multirésistance médicamenteuse s'installe et où les drogues de substitution se font désirer.

La Revue du Praticien, 1^{er} septembre 1984, 34, 37.

SUMMARY

Malaria today, by M. Gentilini et al.

Following the candid optimism of the 50's and the failure of eradication, we are now faced with a redeployment of malaria. The so-called « new research » has penetrated the biochemical and immunological secrets of plasmodia, but this achievement has not yet provided the key to the control of the disease. The daily problems of infested people and those of health authorities are still far from being solved. Not only are vectors resistant to insecticides in areas of initial resistance to chloroquine, but multiresistance has developed, and alternative drugs are badly needed.

La Revue du Praticien, September 1st 1984, 34, 37.

BIBLIOGRAPHIE

1. COZ J. et MOUCHET J. : Conceptions actuelles de lutte contre les anophèles. *Méd. Mal. Infect.*, 1981, 11, 404-407.
2. DUBOIS P., DEDET J.P., FANDEUR T., ROUSSILHON C., JENDOUBI M., PAUILLAC S., MERCE-REAU-PUJALON O., PEREIRA da SILVA L. : Protective immunisation of the Saimiri monkey against asexual blood stages of *P. falciparum* by use of protein fractions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, 81, 229-232.
3. ELLIS J., OZAKI L.S., GWADZ R.W., COCHRANE A.H., NUSSENZWEIG V., NUSSENZWEIG R.S. and GODSON G.N. : Cloning and expression in *E. coli* of the malarial sporozoite surface antigen gene from *Plasmodium knowlesi*. *Nature*, 1983, 302, 536-538.
4. Groupe d'auteurs : Le paludisme. *Méd. Trop.*, 1982, 42, n° 4.
5. Groupe d'auteurs : Malaria. *Br. Med. Bull.*, 1982, 38, 115-218.

6. JING-BO JIANG, GUO-QIAO LI, XING-BO GUO, YUN-CHEUNG KONG and KEITH ARNOLD : Antimalarial activity of mefloquine and quinghaosu. *Lancet*, 1982, *ii*, 285-288.
7. LE BRAS and DELORON P. : In vitro study of drug sensitivity of *Plasmodium falciparum* : evaluation of a new semi-micro test. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1983, *32*, 447-451.
8. *Malaria*. Edited by Kreier J.P., 1980, New York, Academic Press ed.
9. MAZIER D., LANDAU I., DRUILHE P., MILTGEN F., GUGUEN-GUILLOUZO C., BACCAM D., BAXTER J., CHIGOT J.P. and GENTILINI M. : Cultivation of the liver forms of *Plasmodium vivax* in human hepatocytes. *Nature*, 1984, *307*, 367-369.
10. TRAGER W. and JENSEN J.B. : Human malaria parasites in continuous culture. *Science*, 1976, *193*, 673-675.
11. WERNSDORFER W.H. : Paludisme pharmacorésistant : situation d'urgence. *Chronique OMS*, 1983, *37*, 12-15.
12. OMS : *Evaluation épidémiologique du paludisme*. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 1983, n° 30.
13. Mise au point de vaccins antipaludiques : memorandum d'une réunion USAID/OMS. *Bull. OMS*, 1983, *61*, 457-470.

"RECHERCHE MÉDICALE, SANTÉ, SOCIÉTÉ" COLLOQUE

organisé à l'occasion de la célébration du XX^e anniversaire
de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale

PARIS, 27-28 octobre 1984

Grand amphithéâtre de la Sorbonne

PROGRAMME PRÉLIMINAIRE

Samedi 27 octobre 1984

matin

Introduction, Ph. Lazar.

Nous vivons une époque révolutionnaire dans la recherche médicale, F. Jacob, J. Bernard.

La révolution génétique, P. Chambon.

Table ronde : M. Tubiana (président), J. Feingold, R. Fox (USA), A. Jacquart, J. Ruffié.

après-midi

La recherche sur la reproduction humaine.

Table ronde : E. Beaulieu (président), A. Boué, G. David, R. Illsley (Grande-Bretagne), E. Papiernik, D. Schwartz, C. Thibault.

La révolution immunologique.

Table ronde : B. Benacerraf (président) (USA), J.F. Bach, P.A. Cazenave, J. Dausset, F. Kourilsky, C. Neauport.

Dimanche 28 octobre 1984

matin

La révolution neurobiologique, J.P. Changeux.

Table ronde : J. Glowinski (président), M. Albert (USA), M. Jouvet, N. Le Douarin, S. Moscovici, D. Vincent, D. Widlöcher.

Les politiques scientifiques.

Tables rondes : F. Gros (président), C. Chagas (Brésil), H. Danielsson (Suède), J. Gowans (Grande-Bretagne), A. Kahn, J. Wyngaarden (USA).

après-midi

La recherche médicale et la santé du monde.

Table ronde : J. Rosa (président), M. Abdelmoumene (OMS), A. Capron, R. Doll (Grande-Bretagne), C. Herzlich, N. Monplaisir, V. Ramalingaswami (Inde), M. Sankalé (Sénégal).

Les voies du futur, M. Serres et J. Hamburger.

Conclusions du colloque.