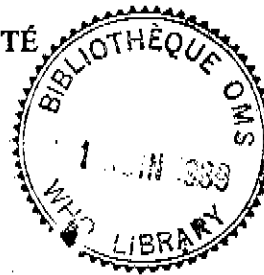




UNDP/WORLD BANK/WHO SPECIAL PROGRAMME FOR
RESEARCH AND TRAINING IN TROPICAL DISEASES



Genève, 6-9 mars 1989

RAPPORT DE LA ONZIEME REUNION
DU COMITE CONSULTATIF SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE (STAC-11)

Table des matières

	Pages
1. OUVERTURE DE LA REUNION	2
1.1 Symposium sur "L'analyse des schémas complexes"	2
2. RAPPORT DU PRESIDENT	3
3. RAPPORT DU PRESIDENT DE LA ONZIEME SESSION DU CONSEIL CONJOINT DE COORDINATION	3
4. RAPPORT DU DIRECTEUR	3
4.1 Paludisme	4
4.2 Trypanosomiasés africaines	4
4.3 Maladie de Chagas	5
4.4 Leishmaniosés	6
4.5 Lèpre	6
4.6 Lutte biologique contre les vecteurs	7
4.7 Recherche sociale et économique	8
4.8 Groupe renforcement de recherche	9
4.9 Soutien à l'épidémiologie et à la recherche sur le terrain	10
5. ACTIVITES DU COMITE D'EXAMEN SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE	11
5.1 Filariosés	11
5.2 Schistosomiase	13
6. PROJET DE BUDGET PROGRAMME	15
7. RAPPORTS DES CONSULTANTS	15
7.1 Organisation et fonctionnement des activités de recherche et de développement du TDR	15
7.2 Mise au point et gestion des produits du TDR	18

This report contains the collective views of an international group of experts convened by the UNDP/WORLD BANK/WHO SPECIAL PROGRAMME FOR RESEARCH AND TRAINING IN TROPICAL DISEASES (TDR). It does not necessarily reflect the views of TDR/WHO. In the interests of rapid communication it has been submitted to only minimal editorial revision. Moreover, any geographical designations used in the report do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of TDR or WHO concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities concerning the delimitation of its frontiers or boundaries.

Ce rapport exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts réuni par le PROGRAMME SPECIAL PNUD/BANQUE MONDIALE/OMS DE RECHERCHE ET DE FORMATION CONCERNANT LES MALADIES TROPICALES (TDR). Il ne représente pas nécessairement les vues du TDR/OMS et, en vue d'une diffusion accélérée, il n'a pas été l'objet d'une mise en forme particulièrement soignée. En outre, les noms géographiques utilisés dans le présent rapport n'impliquent, de la part du TDR ou de l'OMS, aucune prise de position quant au statut juridique de tel ou tel pays, territoire, ville ou zone, ou de ses autorités, ni quant au tracé de ses frontières.

8.	MANDAT DES COMITES D'EXAMEN THEMATIQUE PROSPECTIF	18
8.1	Orientations et organisation des activités de recherche et de développement relatives aux médicaments	18
8.2	Orientations et organisation de la recherche du TDR sur les vecteurs et sur la lutte antivectorielle	18
9.	ACTIVITES DIVERSES	19
9.1	Financement des projets du TDR dans les pays d'endémie en développement	19
	ANNEXE 1 RESUMES DES COMMUNICATIONS PRESENTEES AU SYMPOSIUM	20
	ANNEXE 2 LISTE DES PARTICIPANTS	23
	ANNEXE 3 RAPPORT ET RECOMMANDATIONS, MISE AU POINT ET GESTION DES PRODUITS DU TDR	25

1. OUVERTURE DE LA REUNION

La onzième réunion du Comité consultatif scientifique et technique (STAC-11) du Programme spécial PNUD/Banque mondiale/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR) s'est tenue au siège de l'OMS à Genève (Suisse) du 6 au 9 mars 1989. La réunion a été ouverte par le Dr M. Abdelmoumène, Directeur général adjoint de l'OMS, qui a accueilli le Président du Conseil conjoint de coordination, M. N. S. Bakshi (New Delhi, Inde) et les nouveaux membres du STAC : le Professeur Z. Brener (Belo Horizonte, Brésil), le Professeur A.R. Capron (Lille, France), le Professeur G.T. Castillo (Laguna, Philippines), le Dr L.H. Miller (Bethesda, Maryland, Etats-Unis d'Amérique), le Professeur P. Overath (Tubingen, République fédérale d'Allemagne) et le Dr V.P. Sergiev (Moscou, URSS (coopté)).

1.1 Symposium sur "L'analyse des schémas complexes"

Les travaux du Symposium ont été conduits par le Professeur D. von Wettstein, Président du STAC. Plusieurs communications ont été présentées :

- Génétique de l'immunité - Professeur T. Honjo, Département de chimie médicale, Faculté de médecine, Université de Kyoto, Kyoto (Japon).
- Pénétration des mérozoïtes dans les hématies - Dr L.H. Miller, Head, Malaria Section, Laboratory of Parasitic Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda (Maryland, Etats-Unis d'Amérique).
- Les nouvelles méthodologies de la recherche en sciences sociales - Professeur B. Singer, Department of Epidemiology and Public Health, School of Medicine, Yale University, New Haven (Connecticut, Etats-Unis d'Amérique).
- Aspects économiques et environnementaux du développement en Afrique - Dr S.W. Bie, Directeur, Centre norvégien pour le développement international de l'agriculture, Aas (Norvège).

Les résumés de ces communications sont présentés à l'annexe 1.

2. RAPPORT DU PRESIDENT

Le Président du STAC a rappelé les caractéristiques des activités du Comité ainsi qu'elles sont exposées dans le Protocole d'accord relatif à la structure administrative et technique du Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR/CP/78.5/Rev.88).

- Etudier d'un point de vue scientifique et technique le contenu, la portée et les dimensions du Programme spécial y compris les maladies visées et les approches à adopter.
- Recommander des priorités dans le cadre Programme spécial, notamment quant à la création ou à la suppression de Groupes de travail scientifiques et au sujet de toutes les activités scientifiques et techniques en rapport avec le Programme.
- Fournir en permanence au Conseil conjoint de Coordination et à l'Organisation chargée de l'exécution une évaluation indépendante sur les aspects scientifiques et techniques de l'ensemble des activités du Programme spécial.

A cette fin, le STAC pourra proposer et présenter pour examen les documents et les recommandations techniques jugés appropriés.

Le STAC établira un rapport annuel après examen approfondi de tous les aspects scientifiques et techniques du Programme spécial.

Au cours de l'exercice 1988-1989, le STAC a procédé de la manière suivante : des membres du STAC ont assisté aux réunions des Comités d'orientation de chaque composante du Programme, étudié les projets en cours, les demandes de subventions et les méthodes d'évaluation appliquées par les Comités d'orientation et les examinateurs extérieurs. Ils ont ainsi pu se faire de l'intérieur une excellente idée des composantes du programme et du processus d'attribution des subventions. La méthode a été accueillie très favorablement par les membres du STAC. Ainsi, les membres du STAC pourront-ils se réunir pour des discussions plénières détaillées sur chacune des composantes monopathologiques après s'être formé une opinion indépendante et exhaustive.

3. RAPPORT DU PRESIDENT DE LA ONZIEME SESSION DU CONSEIL CONJOINT DE COORDINATION

Le Président du JCB a mis l'accent sur les décisions et les orientations les plus importantes de cette onzième session. Le STAC a pris note du rapport du JCB (11).

4. RAPPORT DU DIRECTEUR

Le Directeur du TDR a dressé un panorama intéressant des réalisations du Programme et en particulier de la mise au point des outils du TDR et de leur utilisation dans la lutte contre les maladies. Après avoir présenté le neuvième Rapport du Programme du TDR, il a envisagé le cas des produits qui ont atteint le stade des essais cliniques et des essais de terrain.

Observations du STAC

Dans le cadre des discussions approfondies qui ont porté sur ces questions, le STAC a félicité le Directeur du TDR pour les progrès considérables réalisés l'année dernière et pour la mise en oeuvre rapide des recommandations précédentes concernant l'intensification de la recherche sur le terrain, le renforcement du potentiel de recherche et les projets socio-économiques. Le STAC recommande d'organiser un symposium sur les résistances aux chimiothérapies anticancéreuses et aux chimiothérapies antiparasitaires pour rechercher un parallélisme des tendances et des phénomènes.

Le STAC a examiné le neuvième Rapport du Programme rédigé par le Secrétariat du Programme et qui regroupe l'ensemble des résultats scientifiques obtenus au cours de l'exercice. La qualité du rapport est telle que les membres du STAC ont décidé de l'utiliser comme base de leurs recommandations et de ne pas annexer au présent rapport de résumé des travaux réalisés dans le cadre du Programme. Le STAC souhaite que les membres du JCB tirent profit de cet excellent Rapport.

4.1 Paludisme

Le STAC a examiné les rapports des composantes présentés par les trois Comités d'orientation des Groupes de travail scientifiques du paludisme - CHEMAL, IMMAL et FIELDMAL. Il s'est déclaré satisfait des réalisations de ces trois Groupes de travail et a approuvé leurs plans de travail pour les deux années à venir.

Le STAC a formulé les recommandations suivantes :

1. Identifier un plus grand nombre de centres et d'investigateurs, en Amérique du Sud, en Afrique et en Asie, pour satisfaire au développement des essais cliniques rendu nécessaire par l'arrivée prochaine de nouveaux antipaludiques en cours d'évaluation par CHEMAL.
2. Prenant note de ce que l'utilisation sur le terrain de sondes d'acides nucléiques radioactives n'est peut-être pas à la portée de certains pays d'endémicité, le STAC recommande de s'attacher davantage à la mise au point de sondes non radioactives.
3. Des observations bien établies indiquent que certains bloquants des canaux calciques permettent de sensibiliser à la chloroquine des plasmodies préalablement chloroquinorésistants. Il est donc souhaitable de développer sans délai en vue de l'évaluation clinique, une association comportant chloroquine et modificateur de résistance.
4. Essayer dès que possible dans des essais cliniques les dérivés de l'artémisinine actuellement en cours de mise au point.
5. Continuer les travaux de recherche et de mise au point entrepris sur d'autres antipaludiques prometteurs pour répondre aux difficultés sans cesse croissantes créées par la polypharmacorésistance de Plasmodium falciparum.
6. S'il exprime sa satisfaction devant les progrès accomplis par IMMAL qui a cloné des gènes correspondant au stade sexué des plasmodies, le STAC recommande de ne ménager aucun effort pour mettre au point un vaccin bloquant la transmission. IMMAL continuera néanmoins d'organiser la mise au point de vaccins contre les stades pré-érythrocytaires et les stades érythrocytaires asexués, afin de mettre au point les meilleurs vaccins potentiels pour les essais de terrain.
7. Poursuivre les études sur d'éventuelles relations entre le paludisme et le SIDA.
8. Etudier les facteurs socio-économiques à l'origine d'une aggravation du paludisme dans des environnements tels que la région Amazonienne, les frontières méridionales du Sahel et les zones forestières du Sud de l'Asie.

4.2 Trypanosomiasés africaines

Le rapport soumis au STAC par le Comité d'orientation des trypanosomiasés africaines traite plus spécialement des questions suivantes :

- a) interruption de la transmission;
- b) immunologie et anatomo-pathologie;

- c) chimiothérapie;
- d) recherche fondamentale.

De nouveaux outils conçus pour diminuer la densité vectorielle sont en cours d'évaluation. Les premiers résultats montrent que l'emploi de pièges et d'écrans imprégnés d'insecticides entraîne une diminution importante de la densité du vecteur, mais l'impact de cette diminution sur le taux de transmission reste à déterminer. Le rapport met en garde contre un trop grand optimisme concernant un vaccin anti-trypanosomiasis africaines, en raison des problèmes posés par la variation antigénique; il souligne néanmoins la nécessité de réaliser davantage d'investigations clinico-anatomopathologiques notamment sur le cerveau aux stades terminaux de la maladie.

Le STAC a pris note des réalisations du Groupe de travail scientifique accomplies au cours de l'exercice passé et approuvé son plan de travail pour la prochaine biennie. Il a formulé les recommandations suivantes :

1. Poursuivre la recherche fondamentale sur le parasite pour identifier des enzymes pouvant servir de cible à l'action des antischizontiques et pour caractériser chez différentes souches, des particularités biologiques qui jouent un rôle important en déterminant des virulences et des réponses pharmacologiques distinctes.
2. Poursuivre l'évaluation clinique de la difluorométhylornithine (DFMO), seule ou en association avec un autre médicament, pour définir sa place dans l'arsenal chimiothérapeutique contre les infestations à gambiense et à rhodesiense.
3. Evaluer l'impact social et économique de la maladie et l'acceptabilité de mesures conçues en vue de réduire la densité du vecteur et ses contacts avec l'homme.

4.3 Maladie de Chagas

Le STAC a pris note de ce que les priorités du Comité d'orientation de la Maladie de Chagas sont la recherche fondamentale, la mise au point de médicaments et l'épidémiologie. Des progrès ont été faits dans plusieurs domaines : la mise au point de tests diagnostiques utilisant la réaction en chaîne de l'ADN polymérase, le clonage de gènes codant pour des antigènes de Trypanosoma cruzi, l'évaluation des antigènes pour le diagnostic et la mise au point d'un vaccin et l'immunopathologie des lésions chroniques. L'intérêt porté à l'évaluation de nouveaux antitrypanosomes demeure.

Le STAC a également noté avec satisfaction :

1. L'accession des laboratoires situés dans des pays d'endémicité en développement aux technologies de haut niveau; en effet sur 12 gènes clonés, 7 ont été clonés dans ces pays et plus de 70 % des fonds du SC leur a été attribué.
2. La participation des programmes nationaux de lutte contre la Maladie de Chagas aux recherches sur le terrain.
3. Le soutien des activités du Comité d'orientation par le Bureau régional de l'OMS (OPS).
4. La mise en oeuvre d'activités sur la sécurité du sang par le Comité d'orientation, en collaboration avec le Programme mondial de Lutte contre le SIDA de l'OMS.

Les membres du STAC ont formulé des remarques sur le niveau apparemment faible des recherches cliniques et des recherches appliquées sur le terrain. Triatoma infestans, le vecteur principal de T. cruzi, peut être éradiqué dans la plus grande partie de son aire de répartition (notamment au Brésil) grâce à des mesures antivectorielles appropriées car il s'agit d'un vecteur hautement domestique. Cependant, les habitations peuvent être colonisées

par d'autres vecteurs après élimination de T. infestans et ces autres vecteurs sont très peu connus. En conséquence, tout en appréciant les progrès réalisés par ce Comité d'orientation et en approuvant son plan de travail pour la prochaine biennie, le STAC formule les recommandations suivantes :

- 1) le Comité d'orientation accordera une place plus importante à :
 - a) l'étude de la dynamique de la population vectorielle et des facteurs qui influent sur l'infestation des habitations par différentes espèces de vecteurs;
 - b) l'optimisation des mesures de lutte antivectorielle, celles notamment qui permettraient d'empêcher la réinvasion des habitations traitées;
- 2) le Comité d'orientation sera renforcé, en s'attachant en particulier à la qualification de ses membres concernant les aspects cliniques et appliqués de la maladie de Chagas.

4.4 Leishmanioses

Le STAC a pris note des réalisations du Comité d'orientation du groupe de travail scientifique des leishmanioses, plus particulièrement dans les domaines suivants : recherche sur les vaccins, immunologie, mise au point de tests diagnostiques, amélioration de l'utilisation des médicaments classiques, évaluation de nouveaux médicaments et biochimie du parasite.

Le STAC a souligné la nécessité de disposer d'antileishmaniens plus efficaces et moins dangereux et fait observer que la lutte antivectorielle - qui, mise en oeuvre dans certains foyers, aurait pu réduire la prévalence de la maladie - semble avoir été négligée.

Le STAC a manifesté une certaine préoccupation quant à l'emploi d'antigènes non définis dans les études immunologiques au lieu d'attendre qu'on dispose d'antigènes purifiés.

Le STAC a fait l'inventaire des difficultés soulevées par la lutte contre les leishmanioses : l'exode rural, le manque de volonté et d'engagement politiques nécessaires pour s'attaquer au problème, les difficultés de gestion et le faible rang de priorité accordé à cette maladie dont la prévalence tend à être beaucoup plus faible que celle des maladies concurrentes.

Le STAC a approuvé le plan de travail du Comité d'orientation présenté dans le rapport de la composante et formulé les recommandations suivantes :

1. Continuer d'explorer les diverses approches de la mise au point des antileishmaniens.
2. Poursuivre les travaux nécessaires en vue d'obtenir des antigènes purs utilisables dans les enquêtes immunologiques.
3. Poursuivre les recherches visant l'élaboration de nouvelles mesures de lutte contre les leishmanioses.

4.5 Lèpre

Les rapports soumis par les Comités d'orientation des SWG immunologie et chimiothérapie de la lèpre mettent en relief des domaines importants qui ont considérablement progressé pendant la biennie passée. Dans le cas d'IMMLEP, il s'agit de la production accrue de M. leprae sur tatou pour satisfaire aux besoins de la mise au point d'un vaccin, de tests immunochimiques complémentaires sur M. leprae, d'essais de terrain en phase II avec des

vaccins anti-M. leprae, de la mise au point et de l'évaluation de méthodes immunodiagnostiques et de travaux sur les mécanismes des lésions nerveuses et sur leur prévention. THELEP a poursuivi ses investigations sur l'efficacité et l'acceptabilité de la polychimiothérapie de la lèpre paucibacillaire et multibacillaire. Les études chez l'animal et les études cliniques sur de nouveaux antihauséniens prometteurs se sont poursuivies, en particulier avec les fluoro-4 quinolones.

Le STAC a pris note des progrès rapportés par les deux Comités d'orientation. Il a souligné la nécessité de continuer à développer l'application de la polychimiothérapie de la lèpre paucibacillaire et de la lèpre multibacillaire dans le cadre des programmes nationaux de lutte antihausénienne. Il a approuvé l'extension de la collaboration entre ces deux Comités d'orientation, plus particulièrement en ce qui concerne l'examen des propositions de projets sur les biotechnologies et sur la recherche de terrain et souhaite que les autres composantes voient là un exemple intéressant.

Le STAC s'est déclaré satisfait du rapport de cette composante et a approuvé le plan de travail de la prochaine biennie.

Le STAC a formulé les recommandations suivantes :

1. S'efforcer d'évaluer l'impact de la polychimiothérapie sur le taux de dépistage des nouveaux cas.
2. Continuer d'étudier de la biochimie fondamentale du mycobacterium et repérer de nouvelles enzymes cibles sur lesquelles pourraient agir les antihauséniens.
3. Mettre au point une méthode sensible, spécifique et fiable de surveillance des essais chimiothérapeutiques, les méthodes actuelles (par exemple la détermination de la viabilité des isoléments de M. leprae et de leur sensibilité aux antihausénienne) n'étant pas totalement satisfaisantes.
4. Réexaminer l'intérêt de Mycobacterium leprae tué par la chaleur dans l'immunothérapie avant d'affecter de nouveaux fonds à cette recherche, en raison des résultats peu encourageants des études pilotes.
5. S'attacher à mettre au point des modèles in vivo appropriés à l'évaluation des vaccins potentiels, cette mise au point devant être considérée comme une priorité.

4.6 Lutte biologique contre les vecteurs

Le but de la composante lutte biologique contre les vecteurs est de mettre au point des méthodes de lutte dépourvues de nocivité, efficaces, bon marché et acceptables, s'inscrivant en complément des méthodes chimiques et des autres méthodes de lutte dans une approche intégrée de la lutte antivectorielle.

On a découvert qu'un grand nombre de micro-organismes sont efficaces, surtout parmi le genre Bacillus, mais on en connaît maintenant quelques autres, dans le genre Clostridium et parmi les champignons et les nématodes. B. thuringiensis (sérotyp H-14) a subi de très nombreux essais et il est aujourd'hui commercialisé par plusieurs fabricants. Il a également été appliqué à la lutte antisimulidienne dans le cadre du Programme de Lutte contre l'Onchocercose en Afrique de l'Ouest. B. sphaericus est aussi en cours d'évaluation, particulièrement contre Culex dans les eaux polluées.

Le STAC a noté que la lutte biologique contre les vecteurs pouvait intéresser spécialement les pays d'endémie touchés par la pauvreté en raison de l'augmentation de la résistance vectorielle aux anciens insecticides et du prix assez élevé des nouveaux. Le STAC a pris note de plus de la sélectivité et de l'innocuité apparentes de B. thuringiensis et de B. sphaericus, mais a néanmoins formulé une mise en garde, à savoir qu'il serait bon

d'incorporer dans le programme de lutte la surveillance écologique des secteurs où ces bacilles sont massivement employés. Les membres du STAC ont noté avec une certaine préoccupation que *B. thuringiensis* n'est peut être pas adapté à la lutte contre certains vecteurs importants tels *An.ambiae*, le vecteur principal de *P. falciparum* en Afrique.

Le STAC a approuvé le rapport et le plan de travail de la prochaine biennie et formulé les recommandations suivantes :

1. Mettre en route un plus grand nombre d'études écologiques dans les sites où l'on prévoit d'appliquer les méthodes de lutte biologique pour avoir des données de référence qui permettront d'évaluer les modifications après utilisation du produit.
2. Continuer à rechercher des agents biologiques de lutte parmi des espèces très diverses.

4.7 Recherche sociale et économique

On reconnaît que le travail du Comité d'orientation de la recherche sociale et économique recoupe celui de toutes les composantes du Programme et que le succès des opérations de lutte de la plupart des autres Comités d'orientation dépend d'une certaine façon de la reconnaissance des problèmes sociaux et économiques posés par les maladies et de leur résolution. Par suite, les recommandations du STAC avaient souligné l'importance de la collaboration entre le Comité d'orientation de SER et les Comités d'orientation des autres composantes et fortement incité les diverses composantes à encourager les activités de SER.

Le STAC a examiné le rapport que lui a présenté le Comité d'orientation de SER et noté avec satisfaction que ses recommandations antérieures sur la collaboration entre SER et les autres composantes avaient bien été mises en application. Des réunions conjointes, des visites sur le terrain et des ateliers de mise au point de protocoles qui ont débouché sur des propositions de projets ont eu lieu avec les autres composantes; certains membres du SC de SER sont également membres des SC de RSG, de la maladie de Chagas et de FIELDMAL. Le STAC a pris note également de ce que le concept de sociologie et d'économie de la santé étant relativement nouveau pour de nombreux pays d'endémicité, le nombre de propositions d'étude sur les aspects sociaux et économiques des diverses maladies est faible de même que leur qualité. Il faut par conséquent se livrer à tout un travail de sensibilisation des chercheurs à cet aspect de la lutte. Le STAC s'est déclaré satisfait des mesures prises par le SC à ce sujet.

Le STAC félicite le Comité d'orientation pour son rapport et approuvé le plan de travail de la biennie suivante. Les recommandations formulées sont les suivantes :

1. Poursuivre la collaboration avec les autres composantes.
2. Prenant note de ce que les activités de recherche sociale et économique s'appliquent également à plusieurs autres programmes de l'OMS, le STAC recommande une plus grande collaboration entre le TDR et ces programmes. Si indiqué, on renforcera en outre la collaboration avec les organisations non gouvernementales.
3. Développer rapidement les ressources humaines pour la recherche en sociologie et économie de la santé, grâce à des bourses de formation de maîtrise et de thèse; dans la mesure du possible les personnes en formation seront affectées aux projets de terrain en cours pour acquérir une expérience pratique.
4. SER incitera ses boursiers à publier leurs résultats dans des revues spécialisées dans les questions sociologiques et économiques internationalement reconnues et prestigieuses, pour élever le niveau des disciplines que sont la sociologie et l'économie de la santé.

4.8 Groupe Renforcement de recherche

Au cours de la biennie passée quatre opérations approuvées pour le groupe Renforcement de recherche ont démarré.

1. *Initiative TDR/Fondation Rockefeller* : Le but de cette opération est d'assurer le lien entre des organismes de recherche situés dans des pays d'endémie en développement et les organismes correspondants de pays industrialisés pour réaliser des recherches de haut niveau visant à résoudre les problèmes posés par les maladies du TDR. Ce programme est organisé conjointement sous l'égide du TDR et de la Fondation Rockefeller, cette dernière finançant les organismes des pays industrialisés tandis que le TDR finance ceux des pays en développement. Il est prévu que les subventions soient attribuées exclusivement d'après la valeur des projets, les critères de sélection étant essentiellement la qualité scientifique, l'intérêt par rapport aux objectifs du TDR et les possibilités de transfert des technologies de haut niveau. Le RSG devait considérer ce programme comme une extension de son programme normal de renforcement du potentiel de recherche. Le financement d'une première série de 12 subventions dans le cadre de ce protocole a été approuvé en juin 1988.

2. *Subventions sur programme* : Un tel financement est rendu nécessaire par le fait que certains organismes des pays d'endémie en développement possèdent un potentiel de recherche relativement élevé mais ont besoin d'une plus grande aide de TDR pour maintenir leur position ou encore l'améliorer. Il s'agit d'identifier ces organismes au moyen d'un programme qui leur permet d'entrer en compétition pour la subvention, laquelle est accordée sur le seul critère de la qualité. De même que pour le protocole RF/TDR les postulants ont été invités à soumettre des lettres d'intention qui ont été examinées par un sous-comité du RSG en novembre 1988 et 29 sur les 79 lettres reçues ont été sélectionnées. Les propositions complètes seront examinées en juin 1989 par le RSG-14.

Qu'il s'agisse des subventions accordées par la Fondation Rockefeller/TDR ou des subventions sur programme, la qualité scientifique des propositions est jugée par des personnes compétentes, extérieures ou appartenant au Secrétariat du SC, mais c'est le RSG qui statue définitivement sur le choix des candidats.

3. *Développement des biotechnologies* : Le but de cette opération est le transfert de compétences en matière de biotechnologies vers des organismes appropriés des pays d'endémie en développement. Ces organismes devraient par la suite se montrer capables de mettre au point et de fabriquer ou de produire à l'échelle industrielle des outils de lutte contre la maladie : anticorps monoclonaux, antigènes obtenus par recombinaison ou antigènes de synthèse, sondes d'acide nucléique, etc. Dans la mesure où cette opération ne pouvait s'appliquer qu'aux seuls organismes possédant un niveau de recherche assez élevé, on a commencé par identifier les organismes puis, il leur a été demandé de présenter des lettres d'intention qui ont été examinées en même temps que les demandes de subventions sur programme. La décision finale sera prise par le RSG en juin 1989.

4. *Réseau de recherche sur le terrain* : L'opération a pour but d'encourager la recherche sur le terrain dans les pays d'endémie en développement et de développer la coopération nationale et régionale en matière de formation à la recherche de terrain et d'échange d'informations.

Le manque de chercheurs compétents et bien entraînés au travail sur le terrain dans nombre de ces pays est à l'origine de cette opération. Les priorités sont les suivantes :

- a) organiser régulièrement des ateliers régionaux de recherche de terrain sur des méthodologies spécifiques;
- b) contribuer à la formation à des méthodes de recherche sur le terrain adaptées aux besoins d'un investigateur ou d'un projet donné;
- c) favoriser une liaison entre projets au sein des régions;

- d) développer le potentiel de réalisation de projets de terrain collectifs et multidisciplinaires sur les questions prioritaires.

La toute première réalisation menée dans le cadre de ce réseau est un atelier sur la mise au point de protocoles applicables aux recherches de terrain sur les maladies tropicales qui s'est tenu à Arusha (Tanzanie) en décembre 1988. Les participants venaient du sud et de l'est de l'Afrique. Le même type d'atelier est prévu pour l'Afrique du Centre et de l'Ouest, l'Amérique latine et l'Asie.

Le STAC a approuvé ces diverses opérations et félicité le RSG d'avoir pris les mesures nécessaire pour mettre en oeuvre les décisions correspondantes.

En ce qui concerne le réseau de recherche sur le terrain la crainte a été exprimée qu'il soit établi entre des organismes peu développés et aux possibilités limitées. Des assurances ont été données au STAC. Le niveau atteint par ces organismes est très variable, mais l'avantage d'un tel réseau est qu'il permet aux organismes n'ayant pas une très bonne assise de se développer.

Le STAC a approuvé le plan de travail relatif à ces quatre initiatives et recommande de poursuivre leur mise en oeuvre conformément aux propositions.

4.9 Soutien à l'épidémiologie et à la recherche sur le terrain

L'intégration, comme l'avait recommandé le STAC en 1984, de l'épidémiologie dans les Comités d'orientation particuliers à chaque maladie ayant été couronnée de succès, le SC de l'épidémiologie a préconisé à sa dernière réunion en octobre 1988 que les propositions concernant l'épidémiologie soient entièrement prises en charge par ces Comités d'orientation et que le SC épidémiologie soit supprimé. Le STAC accepte cette recommandation et approuve le projet de transfert du Secrétariat de la composante Epidémiologie dans la composante Soutien à l'épidémiologie et à la recherche de terrain du secteur du Programme III.

Globalement, les fonds accordés à la recherche de terrain ont considérablement augmenté pendant la biennie en cours par rapport à ceux de la biennie précédente. Les chiffres ci-dessous donnent une idée de cette évolution pour l'épidémiologie et la recherche de terrain.

	1985-1986 US \$	1987-1988 US \$
Paludisme	1 885 200	2 125 700
Schistosomiasés	112 300	338 400
Filariose	350 000	2 283 100
Trypanosomiasés africaines	757 400	1 119 300
Maladie de Chagas	172 000	482 800
Leishmaniosés	311 000	520 100
Lèpre	503 500	740 900
Divers	448 600	255 600
Recherche sur le terrain : Total	4 540 000	7 865 900
Pourcentage par rapport à l'ensemble des fonds accordés à la recherche	18,4	27,0

On voit que les augmentations les plus importantes ont bénéficié à la composante Filariose pour les essais sur le terrain de l'ivermectine dans le traitement de l'onchocercose et à la composante Lèpre pour les essais vaccinaux et chimiothérapeutiques.

La tendance à ne plus réaliser d'études descriptives de base ni d'études et d'observation mais à s'attacher au contraire aux essais de terrain et aux recherches sur les systèmes de santé va s'accroître dans les cinq prochaines années lorsque de nouvelles interventions donneront lieu à des essais de terrain étendus plus nombreux. Les études de terrain collectives et multicentriques disposeront de budgets importants, impliquant d'autres sources de financement et l'engagement d'autres organismes. Le plus gros problème restera toutefois l'identification et le recrutement dans les pays d'endémicité de chercheurs de terrain qui concevront et conduiront ces études. La mise en oeuvre des opérations décrites plus haut pour le soutien à la recherche de terrain et la création de réseaux est urgente.

Le STAC a eu des discussions approfondies sur les mesures à prendre pour développer la formation et la recherche sur le terrain. Les propositions suivantes ont été formulées :

Il est souhaitable que des chercheurs (niveau post-doctorat) des pays du nord fortement engagés travaillent en collaboration étroite avec de jeunes chercheurs des pays d'endémie en développement à des études de terrain. Il est souhaitable d'obtenir la participation d'organisations non gouvernementales présentes dans ces pays. Il conviendrait également d'établir au sein même de l'OMS des liens entre différents programmes dans le cadre d'activités qui recouperaient plusieurs projets pour assurer la formation aux méthodes socio-économiques et épidémiologiques d'analyse.

5. ACTIVITES DU COMITE D'EXAMEN SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE (STRC)

5.1 Filarioses

Le Comité d'orientation du Groupe de travail scientifique sur les Filarioses a soumis au STAC-11 un rapport exhaustif. Le Président du Comité, le Professeur J.F. Williams, ainsi que ses collaborateurs, ont été félicités pour avoir fait un exposé complet des activités du TDR dans ce domaine de 1983 à 1988 et pour avoir pris en compte également la recherche et le développement menés hors du programme TDR, notamment les activités du Projet de Chimiothérapie de l'Onchocercose (OCT) et celles du Programme de Lutte contre l'Onchocercose (OCP). L'intérêt essentiel du rapport est qu'il met convenablement l'accent sur les échecs des projets et sur les lacunes des protocoles; autrement dit c'est un rapport critique et constructif, car il donne des indications pour les plans de travail de l'exercice 1987-1990. La composante filarioses est un bon exemple de collaboration internationale intégrant aussi bien la recherche de laboratoire et la recherche de terrain que la formation.

Le STAC-11 a examiné le rapport établi par le Comité d'orientation sur les filarioses et conclu que demander une autre analyse à un Comité d'examen scientifique et technique (STRC) reviendrait à doubler la tâche sans apporter beaucoup plus d'informations. Les réalisations de l'exercice quinquennal ont été présentées dans 261 publications scientifiques. Le STAC a par suite décidé que l'examen approfondi par un STRC était inutile et il appuie ses recommandations sur le rapport du Comité d'orientation.

Réalisations de l'exercice quinquennal

La société Merck, en collaboration avec l'OMS, a mis au point l'ivermectine, microfilaricide hautement efficace qui permet de traiter l'onchocercose au niveau de la collectivité; une dose orale unique réduit la microfilarémie pendant 6 à 12 mois. L'interruption de la transmission d'*Onchocerca* par l'ivermectine fait l'objet d'essais surveillés par un groupe spécial d'experts du TDR, d'OCP et d'OCT dans des collectivités (plus de 70 000 personnes déjà traitées). L'arrivée de ce médicament a modifié tous les aspects de la recherche menée par la composante filarioses du TDR, offrant bien souvent l'occasion d'approfondir les connaissances sur l'onchocercose et sur les filarioses lymphatiques.

Faits importants pour l'avenir :

Immunodiagnostic. Il existe une importante banque de sérums provenant de patients atteints de tous les types de filariose. Elle permet de nouvelles applications des méthodes immuno-enzymatiques sur le terrain. L'identification d'antigènes et la préparation d'anticorps monoclonaux dirigés contre Brugia et Wuchereria a fourni des réactifs potentiels mais signale à l'attention les difficultés de mise au point de méthodes diagnostiques maniables, utilisables chez l'homme. L'identification des stades chez le vecteur à l'aide d'anticorps monoclonaux semble une voie prometteuse.

Anatomopathologie. Les essais cliniques sur l'ivermectine devraient permettre d'étudier les modifications immunitaires au cours du traitement et de faire la lumière sur l'immunopathologie des infections filariennes. On peut faire apparaître des syndromes type éléphantiasis chez des souris Nude (qui n'ont pas de réaction immunitaire lymphocyte-T dépendante) et la restauration de l'immunité de l'animal hôte avec des lymphocytes-T entraîne la destruction des vers. Il semble que les mécanismes de la pathogénie puissent être étudiés chez cet animal et chez d'autres modèles animaux.

Sondes moléculaires. Grâce aux sondes d'ADN mises au point on peut distinguer la forme forestière de la forme savañicole d'Onchocerca volvulus - associée à une incidence accrue de cécité. L'utilisation de sondes d'ADN et d'anticorps monoclonaux pour identifier les larves de filaire chez leurs insectes vecteurs continuera à apporter des informations épidémiologiques utiles.

Protection immunitaire. Les chiens parasités et guéris par l'ivermectine montrent une grande résistance aux réinfestations par Dirofilaria immitis.

Chimiothérapie. Une activité antifilarienne a été recherchée chez plusieurs milliers de composés dans l'espoir de découvrir un macrofilaricide. Aucun produit nouveau potentiellement utilisable dans les essais cliniques ne s'est distingué. On a synthétisé des benzimidazoles qui inhibent la polymérisation de la tubuline; ils sont en cours d'évaluation dans les protocoles de criblage. Le benzthiazole (CGP 20376) fait l'objet d'un essai de phase I chez l'homme en collaboration avec la société pharmaceutique concernée.

La diéthylcarbamazine sous forme retard s'est révélée sans avenir et les projets ont été interrompus. La biochimie du parasite n'a pas encore permis le développement de ciblés de médicaments et tant qu'elle ne sera pas bien connue un obstacle subsistera à la conception rationnelle de médicaments.

Un domaine particulièrement difficile, celui de l'élaboration et de la coordination de protocoles de criblage efficaces, objectifs et reproductibles a fait des progrès considérables. Divers cribles et hôtes ont été évalués et de nouveaux protocoles ont été élaborés. La création d'une équipe de mise au point des médicaments au stade "préclinique" - parrainée conjointement par le TDR et OCT - est donc particulièrement importante dans ce contexte.

Epidémiologie et études du vecteur. Des protocoles applicables aux études cas-témoins ont été mis au point. L'élevage au laboratoire de simulies infestées est maintenant possible et des études moléculaires et biochimiques fondamentales sont en cours. La biologie et l'écologie vectorielles, ainsi que la transmission des filaires ont été étudiées sur le terrain au Soudan, au Cameroun, au Zaïre, en Inde et en Malaisie. L'étude des loases a été faite au Congo, celle de la dracunculose au Bénin.

Le STAC a noté que Bacillus thuringiensis avait été utilisé comme larvicide anti-simulie dans le cadre du Programme de Lutte contre l'Onchocercose en Afrique de l'Ouest et que B. sphaericus avait été utilisé contre Culex quinquefasciatus en Tanzanie.

Recommandations

Le STAC se déclare satisfait des interrelations étroites entre la recherche de laboratoire et la recherche sur le terrain et souhaite encourager la poursuite de cette approche de plus en plus multidisciplinaire. Il convient d'identifier rapidement de nouveaux centres en vue de réaliser des essais cliniques de traitement filarioses lymphatiques et de l'onchocercose.

Le STAC estime que dans le cadre des essais de terrain sur l'ivermectine, les investigations sur la transmission de la maladie, sur son épidémiologie, sur la biologie et la biochimie des filaires comme de leur hôte, méritent le premier rang des priorités. La biochimie et la biologie moléculaire des filaires vont faire l'objet d'une exploration détaillée.

Le STAC estime comme le Comité d'orientation que la mise au point d'un macrofilaricide doit occuper un rang élevé de priorité, exigeant de nouvelles investigations quant à la mise en évidence de l'action destructrice du filaricide sur les vers adultes. Les deux approches que sont le criblage classique et la mise au point de médicaments ciblés continueront d'être mises en oeuvre. La diéthylcarbamazine sera de nouveau étudiée en raison de sa double action à médiation xénique sur les microfilaires et les macrofilaires. Il se pourrait en outre que des associations médicamenteuses offrent de nouvelles possibilités.

On continuera d'accorder une priorité importante à la mise au point d'outils diagnostiques améliorés utilisant des sondes d'ADN et des anticorps monoclonaux. Mais tout aussi importante est la mise au point de tests nouveaux qui permettront de distinguer, en conjonction avec des études immunopathologiques fouillées, les vers adultes morts des vers adultes vivants.

Il est souhaitable d'exploiter les modèles animaux de filariose lymphatique qui marchent bien, représentés par le chien, la souris Nude, le mérione et le furet, pour analyser les caractéristiques clinicopathologiques.

L'identification et la caractérisation des vecteurs par la biologie moléculaire et l'analyse chromosomique recevront l'attention qui convient.

5.2 Schistosomiase

Le rapport soumis par le Comité d'orientation du Groupe de travail scientifique Schistosomiase couvre la totalité des travaux réalisés depuis le dernier examen approfondi de 1984. Les projets soutenus par le TDR sur la schistosomiase ont donné lieu à 193 publications. Le rapport étudie aussi comme il convient les progrès accomplis hors du Programme TDR.

Il existe une stratégie de lutte réaliste et praticable contre les bilharzioses. Elle repose sur des enquêtes épidémiologiques avec des moyens diagnostiques relativement bon marché, sur la chimiothérapie, sur la destruction localisée des mollusques, sur l'assainissement de l'eau, sur les contrôles épidémiologiques et sur l'éducation des populations. Dans un certain nombre de pays, les programmes nationaux de lutte commencent à bien maîtriser la maladie. Aussi, le Groupe de travail scientifique estime-t-il que sa tâche essentielle consiste à mettre au point de nouveaux outils de lutte.

Le rapport souligne encore une fois qu'il a été impossible de mettre en pratique la recherche appliquée de terrain dans le cadre des programmes nationaux de lutte. Toutefois, six projets de lutte contre les bilharzioses (Chine, Malawi, Brésil, Soudan) viennent d'être identifiés en vue d'un développement.

Faits important pour l'avenir :

Epidémiologie appliquée : On a observé lors d'études menées à Bouaké (Côte d'Ivoire) que le traitement par le praziquantel interrompt la transmission de Schistosoma haematobium pendant 12 mois, la transmission de S. mansoni n'étant pas réellement suspendue. Le laboratoire de Bouaké joue un rôle important par l'enseignement des stratégies de lutte.

La mise en oeuvre de la chimiothérapie chez 130 000 personnes au Burundi a montré que le traitement de tous les parasites excréant des oeufs dans les selles est préférable au traitement des seules infestations massives.

Lutte antivectorielle : Des molluscicides ont été identifiés et extraits de plusieurs plantes, les plus intéressants provenant de Phytolacca dodecandra et de Swartzia madagascariensis. Dans certains secteurs les mollusques vecteurs peuvent être éliminés grâce à l'action communautaire et en remplaçant les espèces de mollusque vectrices par des espèces non vectrices. Cependant l'introduction dans le milieu de mollusques qui entrent en compétition peut aussi conduire à une élimination cercarienne accrue par les mollusques vecteurs restants, d'où l'impossibilité de recommander cette méthode avant d'avoir fait des études complémentaires suffisantes.

Diagnostic : Les progrès réalisés dans l'identification des bilharzies sont la différenciation microscopique des cercaires et la préparation de sondes d'ADN pour distinguer les espèces les unes des autres, les hybrides et les formes pharmacorésistantes. L'échographie apparaît comme un nouvel outil fondamental pour le diagnostic des lésions et pour suivre leur rémission, après traitement par le praziquantel par exemple.

Biochimie et chimiothérapie : Des investigations détaillées sur la cytochimie, la biochimie et l'ultrastructure du tégument des bilharzies ont fourni une masse appréciable de données qui peuvent être mises à profit pour identifier des cibles pour la chimiothérapie et des antigènes pour mettre au point un vaccin.

L'élaboration des oeufs par les bilharzies peut être inhibée par la mévinoline. Cette substance inhibe l'hydroxyméthyl glutaryl coenzyme A réductase, enzyme-clé du métabolisme des hormones isopréniques qui jouent un rôle fondamental dans la régulation de la ponte. Etant donné que l'anatomopathologie de la bilharziose est entièrement imputable aux réactions immunitaires vis-à-vis des oeufs émis par le parasite, on dispose là d'une cible qui se prête bien à l'action d'un médicament.

Immunologie : Plusieurs antigènes protecteurs ont été identifiés et leurs gènes clonés et séquencés. On a prévu des essais sur des primates. La vaccination a donné chez des rats et des souris une efficacité protectrice qui atteint dans certains cas 60 à 80 %, chiffre suffisant pour diminuer la morbidité.

Recommandations

Le STAC-11 a examiné le rapport présenté par le Président du Comité d'orientation, M. Vanden Bossche, et conclu que demander une autre analyse à un Comité d'examen scientifique et technique (STRC) reviendrait à doubler la tâche sans apporter beaucoup plus d'informations. Le STAC-11 a par suite décidé qu'un examen approfondi par un STRC était inutile et il appuie ses recommandations sur le rapport du Comité d'orientation.

Le STAC souhaiterait que les plans de travail de la composante soient concentrés sur un plus petit nombre de projets. On a essayé de renforcer les domaines ayant un intérêt immédiat pour les programmes de lutte en demandant que soient fournis les descriptifs des projets. Cette initiative a attiré un certain nombre de chercheurs et le STAC souhaiterait que cette approche soit appliquée à d'autres composantes du TDR.

Parmi les domaines de recherche sur les bilharzioses dont on envisage le développement, il convient de noter :

- les études de morbidité sur le terrain au moyen de l'échographie - en particulier pour évaluer le rôle de la chimiothérapie;
- la mise au point de vaccins par identification de cibles et essai de ces vaccins, en collaboration avec la Fondation Edna McConnell Clark;
- la mise au point de nouveaux médicaments, sans méconnaître la tolérance au praziquantel et la résistance à l'oxamniquine déjà signalées;
- le développement de la participation individuelle communautaire aux efforts de lutte.

6. PROJET DE BUDGET PROGRAMME

Les membres du STAC ont approuvé le projet de budget programme pour l'exercice 1990-1991 ainsi que les prévisions pour 1992-1993, notant et approuvant le projet d'extension de l'affectation du fonds d'incitation du Directeur ainsi que l'accroissement de son budget.

7. RAPPORTS DES CONSULTANTS

7.1 Organisation et fonctionnement des activités de recherche et de développement du TDR

En juin 1988 le Conseil conjoint de Coordination [JCB(11)] a décidé qu'il est souhaitable que les responsables du TDR, assistés d'un consultant indépendant spécialisé dans la gestion scientifique procèdent à une analyse approfondie des besoins en personnels nécessaires pour conduire les activités scientifiques et techniques du TDR. Le Dr Lewis A. Slotin, Directeur, Direction des Programmes, Conseil de Recherches médicales du Canada a examiné la question et présenté en décembre 1988 son rapport de consultant indépendant sur l'organisation et le fonctionnement des activités de recherche et de développement du TDR (document TDR/JCB(12)/89.8). Le STAC a examiné le rapport et formule les remarques suivantes.

Le STAC voudrait faire remarquer que le deuxième Comité examinateur extérieur a conclu que le TDR s'était "acquitté de sa mission en se fixant des objectifs rationnels et en les poursuivant grâce à la mise en place de mécanismes bien adaptés et bien gérés. Le TDR constitue désormais un élément central et indispensable de l'effort mondial de recherche et de développement en vue de la constitution d'un arsenal de lutte contre les maladies tropicales". Un tel succès n'aurait pas été possible sans une gestion appropriée. Il ressort de les observations générales, que le consultant n'a pas une bonne connaissance de la structure des composantes du TDR et que le rôle crucial des Secrétaires des Comités d'orientation dans les succès du Programme n'a pas été compris.

Le consultant recommande de supprimer les Comités d'orientation pour la recherche sociale et économique (SER), pour la lutte biologique contre les vecteurs (BCV), pour l'épidémiologie (EPD) et pour la recherche appliquée de terrain sur le paludisme (FIELDMAL). Eu égard à la place unique et primordiale qu'occupe la composante SER du TDR dans le soutien et la promotion des recherches en sciences sociales sur les maladies tropicales et dans la formation des chercheurs, le STAC estime que le Comité d'orientation de SER est indispensable et doit poursuivre l'effort entrepris pour relier les recherches sur les maladies et les activités de développement avec la recherche sociale et économique et le renforcement du potentiel de recherche ainsi que le STAC 10 l'a recommandé et que le JCB(11) l'a approuvé.

Le STAC a entrepris un examen thématique prospectif des orientations et de l'organisation de la recherche sur les vecteurs et sur la lutte antivectorielle en 1989 et étudiera à sa prochaine réunion la question du maintien du Comité d'orientation de BCV.

En raison du problème capital posé par le nombre croissant de nouvelles épidémies de paludisme, le STAC recommande de maintenir le Comité d'orientation de FIELDMAL. Ce Comité d'orientation joue un rôle crucial en supervisant les activités de recherche de terrain en expansion pour le paludisme.

Le Directeur du TDR considère que l'adjonction d'un assistant technique à l'immunologie du paludisme, aux filarioses, aux trypanosomiases africaines et à la maladie de Chagas ainsi qu'à la composante lèpre n'est pas à l'origine de la charge de travail qui pèse sur ces composantes.

Le STAC n'approuve pas les recommandations ci-dessus faites par le consultant.

Le consultant recommande de limiter à trois ans la qualité de membre dans un Comité d'orientation. Le STAC estime qu'une plus grande souplesse est nécessaire. En effet, dans plusieurs domaines il y a peu de bons experts disponibles, d'où l'impossibilité de renouveler aussi rapidement le Comité. Il est difficile de trouver des membres qui acceptent la charge de travail, or une certaine continuité est primordiale importante. Le STAC procède régulièrement à une évaluation de la composition des Comités d'orientation et a, au cours des années, recommandé les modifications qui semblaient souhaitables.

Les membres du STAC ont participé aux réunions des Comités d'orientation en 1988 et estiment que la méthode d'évaluation décrite aux pages 12 à 14 du document présenté par le consultant (document TDR/JCB(12)/89.8) est celle qui est suivie. Le STAC conclut que l'évaluation des propositions est d'aussi bonne qualité que celle pratiquée par les Conseils de la Recherche médicale canadien et suédois. Le STAC propose que les recommandations A à G du consultant, figurant aux pages 13-14 de son rapport, restent aussi dans les prochaines directives de l'évaluation des propositions de projets.

En ce qui concerne les subventions sur programme et les subventions conjointes TDR-Fondation Rockefeller (page 15 du rapport du consultant), le STAC recommande de suivre la procédure ayant reçu l'agrément du TDR et de la Fondation et estime que c'est dans le cadre du secteur du programme III (Renforcement du potentiel de recherche) qu'elle s'applique le mieux.

Les groupes de travail scientifiques sont constitués de chercheurs qui effectuent les investigations et ils sont dans leur principe extrêmement utiles.

Le consultant propose de créer un nouveau Comité consultatif pour les études de terrain. Le Directeur du TDR propose que le groupe Renforcement de la recherche supervise et intervienne comme conseiller dans les activités de la composante Soutien à l'épidémiologie et à la recherche sur le terrain. Le STAC recommande de ne pas créer maintenant de Comité consultatif séparé. Il s'est déclaré satisfait de ce que grâce à l'aide du groupe Renforcement de la recherche, les activités de recherche sur le terrain ont considérablement progressé, y compris la création sur le terrain de liens permettant des études de lutte et d'intervention.

Le STAC a entrepris en 1989 un examen thématique prospectif sur les orientations et l'organisation des activités de Recherche et de développement relatives aux médicaments et formulera à sa réunion de 1990 des recommandations sur la coordination de la mise au point des médicaments selon une modalité "produit à produit". Le STAC estime que les recommandations A à C, page 9 du rapport du consultant, concernant la gestion des subventions sont valables et les approuve.

Le STAC a pris note avec satisfaction de ce que le système informatisé d'information pour la gestion demandé par le consultant est en cours d'installation et sera bientôt utilisable par toutes les composantes.

Il existe des différences importantes entre les besoins en personnels spécialisés (SP) et en personnels des services généraux (G) inventoriés répertoriés par le consultant et ceux figurant dans le budget programme du TDR pour 1988-1989. Les chiffres sont indiqués dans le tableau suivant :

Composante	Recommandations du Consultant		Budget programme 1988-1989	
	Nombre de personnes- Année		Nombre de personnes-Année	
	SP	G	SP	G
Secteur du Programme II				
Activités générales	0	4	0	4
CHEMAL	4	2	4	2
IMMAL	2	4	2	2
FIELDMAL	0	0	2	2
SCH	2	2	2	2
FIL	2	4	2	2
TRY	2	3	2	2
CHA	2	3	2	2
LEISH	2	2	2	2
IMMLEP			2	2
THELEP	2	4	2	2
BCV	0	0	4	4
EPD	0	0	0	0
SER	0	0	2	2
Secteur du Programme III				
Comité consultatif pour les études de terrain	2	4	0	0
Organisme pour la mise au point des médicaments	2	0	0	0
- le personnel du secteur III	(2)	(2)		
+ Réserve pour les emplois temporaires	0	6	0	0
Sous total	20	36	28	30
Total (personnes-année)	56		58	

Dans la mesure où l'effectif nécessaire est pratiquement identique et où le Directeur du TDR connaît parfaitement les aptitudes de son personnel, le STAC recommande que la dotation en personnel ait lieu conformément aux propositions du Directeur du TDR.

Le consultant ayant le souci d'alléger la charge administrative des secrétaires du Comité d'orientation, le STAC recommande que les responsables du TDR préparent des rapports moins nombreux. A l'avenir seuls seraient rédigés les rapports des composantes, soit sous forme de Rapport du Programme TDR, soit sous forme de rapports des composantes préparés par les Comités d'orientation, mais pas les deux.

7.2 Mise au point et gestion des produits du TDR

Pour donner suite à la décision prise par le Conseil conjoint de Coordination en juin 1988, le TDR a chargé les Dr J. Ramachandran, Astra Research Centre (Bangalore, Inde) et le Dr P. Reeve, Invitron Corporation (Redwood City, Californie, Etats-Unis d'Amérique) d'examiner la mise au point et la gestion d'outils par le TDR. Les membres du STAC ont examiné le rapport (voir Annexe 3) et considèrent qu'il est de la plus haute importance de renforcer le développement de produits dans le cadre du TDR. Les deux Comités d'examen thématique prospectif, celui sur les orientations et l'organisation de la recherche du TDR sur les vecteurs et sur la lutte antivectorielle et plus particulièrement encore celui sur les activités de recherche et de développement relatives aux médicaments donneront au STAC la possibilité de fournir davantage de détails ce qui en fera une question fondamentale à sa prochaine réunion.

8. MANDAT DES COMITES D'EXAMEN THEMATIQUE PROSPECTIF

8.1 Orientations et organisation des activités de recherche et de développement relatives aux médicaments

Le STAC a nommé le Professeur A. Cerami Président et les Professeurs N. Anand, S. Bergstrom, S. Garattini et L. A. Salako membres du Comité d'examen. Les dates provisoires de la réunion sont fixées du 28 août au 1^{er} septembre 1989.

Son mandat est le suivant :

1. Définir et évaluer brièvement la situation et les contraintes qui pèsent sur la mise au point des médicaments en rapport avec les maladies cibles du TDR.
2. Examiner et évaluer brièvement les activités du TDR en matière de mise au point de médicaments.
3. Indiquer brièvement les secteurs de pointe de la recherche et du développement et les orientations prévues.
4. Formuler des recommandations appropriées concernant a) les priorités à appliquer par le TDR dans le domaine de la recherche et du développement pharmaceutique; b) l'organisation par le TDR des activités nécessaires.

8.2 Orientations et organisation de la recherche du TDR sur les vecteurs et sur la lutte antivectorielle

Le STAC a nommé le Professeur J. Duarte de Araujo président, le Professeur Z. Brener, les Drs L. H. Miller et J. Mouchet ainsi que le Professeur D. H. Molyneux membres du Comité d'examen. Les dates provisoires de la réunion sont fixées du 4 au 8 septembre 1989.

Le mandat du Comité est le suivant :

1. Définir et évaluer brièvement la situation et les contraintes de la recherche sur les vecteurs et sur la lutte antivectorielle, appliquée à la lutte contre les maladies cibles.
2. Examiner et évaluer les résultats des activités du TDR dans ce domaine pour chacune des maladies cibles concernées.

3. Indiquer brièvement les secteurs de pointe et les orientations futures de la recherche.
4. Formuler des recommandations concernant a) les priorités à appliquer par le TDR dans ce domaine de recherche; b) l'organisation par le TDR des recherches nécessaires.

9. ACTIVITES DIVERSES

9.1 Financement des projets, du TDR dans les pays d'endémie en développement

Un rapport sur le financement de projets dans les pays d'endémie en développement par le TDR a été soumis au STAC. En 1988, le STAC avait examiné la question en détail, une certaine préoccupation s'étant fait jour après une baisse du nombre de projets financés par le TDR dans ces pays (Rapport de la dixième réunion du Comité consultatif scientifique et technique) (document TDR/STAC-10/88.3, page 12 et annexe IV). En 1988, le nombre de projets financés par le TDR dans les pays d'endémie en développement est passé pour l'ensemble des projets à 54,0 %, après avoir diminué jusqu'à 49,2 % en 1986 et 45,3 % en 1987. Le chiffre de 1988 correspond à peu près à la moyenne calculée depuis le début du Programme. En ce qui concerne le financement dans le secteur du Programme II, Recherche et développement, le pourcentage s'est élevé à 35,9 % en 1988 après une chute à 32,9 % et 30,3 % en 1986 et 1987 respectivement. Les mesures prises par le TDR en 1988 pour augmenter le nombre de projets financés dans ces pays sont à l'origine de la remontée des pourcentages en 1988. On peut citer la promotion accrue dans les pays en développement, la création de subventions pour l'élaboration des projets, pour aider les chercheurs des pays en développement à élaborer des propositions de projets et l'expansion des activités de renforcement de la recherche. Le STAC s'est déclaré satisfait de l'augmentation des financements en 1988 dans les pays d'endémie en développement et continuera à surveiller la situation.

GENETIQUE DU SYSTEME IMMUNITAIRE

Tasuku Honjo

Département de Chimie médicale, Université de Kyoto

Faculté de Médecine, Kyoto, Japon

Le système immunitaire a deux fonctions principales qui sont la reconnaissance des antigènes et l'élimination des antigènes reconnus. Comprendre le mécanisme de la reconnaissance antigénique suppose que l'on résolve deux problèmes importants : 1) celui l'interaction moléculaire entre les antigènes et leurs récepteurs (immunoglobulines et récepteurs portés par les lymphocytes-T); 2) celui de la formation d'un "répertoire" de récepteurs avec antigènes. La diversité des récepteurs aux antigènes est due aux recombinaisons génétiques et aux mutations qui se produisent pendant la différenciation des lymphocytes à partir des cellules souches de la moelle. Les réarrangements de l'ADN des locus codant pour les immunoglobulines semblent donc liés à l'appartenance d'une cellule à la lignée lymphocytaire-B, comme l'amplification génétique du répertoire d'immunoglobulines. Nous avons récemment mis au point des systèmes *in vitro* qui permettent à des lignées de cellules souches non déterminées de la moelle de se différencier en lymphocytes-B aussi bien qu'en cellules myéloïdes. Ce système fournit un excellent modèle d'étude à l'échelle moléculaire des mécanismes du réarrangement des gènes codant pour les immunoglobulines et de l'appartenance d'une cellule à la lignée lymphocytaire.

Un clone de cellules souches interleukine-3 dépendant, le clone LyD9, et son dérivé interleukine-4 dépendant, le clone K-4, se différencient aussi bien en cellules myéloïdes qu'en lymphocytes-B, comme le montrent des cocultures en présence de cellules stromales médullaires. Le clone K-4 est un clone intermédiaire entre les cellules myéloïdes/lymphoïdes et le clone LyD9, et nécessite la présence de l'interleukine-4 pour se différencier en lymphocytes-B et en cellules myéloïdes. Pour avoir lieu, la différenciation exige en outre l'adhérence des cellules souches aux cellules stromatiques.

Pour qu'il y ait diversité des anticorps et élimination des antigènes reconnus il faut de plus qu'il y ait sélection et amplification des lymphocytes porteurs des récepteurs adaptés aux antigènes. L'interleukine-2 (IL2) est un facteur de croissance des lymphocytes-T très actif *in vitro*. La stimulation des lymphocytes-T par un antigène entraîne l'expression de l'IL2 et/ou de la chaîne L (Tac) du récepteur à l'IL2 (R-IL2) et permet la prolifération de clones de lymphocytes-T qui reconnaissent cet antigène. On a alors fait l'hypothèse que l'expression contrôlée de l'IL2 et de la chaîne L du R-IL2 intervenait dans l'expansion des clones de lymphocytes-T périphériques spécifiques d'antigène et peut-être dans la formation du répertoire de lymphocytes-T dans le thymus. Pour étudier *in vivo* l'action physiologique du système IL2/R-IL2, nous avons créé des souris transgéniques qui expriment spontanément à la fois l'IL2 et la chaîne L humaines du récepteur à l'IL2. On précroyait une prolifération des lymphocytes-T, prolifération susceptible de déboucher sur un phénomène auto-immun, mais ni expansion des lymphocytes-T, ni autoanticorps n'ont été observés chez les souris transgéniques. Nous avons par contre observé chez ces souris une expansion des grands lymphocytes granuleux associés à une activité tueuse naturelle (NK) élevée. C'est cette importante activité qui semble à l'origine des pneumopathies interstitielles graves et de la dépression lymphocytaire de la rate chez les souris transgéniques. Une autre observation est inattendue : la disparition élective des cellules de Purkinje du cervelet, cause des troubles locomoteurs observés. Toutes les souris transgéniques sont mortes avant d'atteindre quatre semaines.

PENETRATION DES MEROZOITES DANS LES HEMATIES

Louis L. H. Miller
Head, Malaria Section
Laboratory of Parasitic Diseases
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland, Etats-Unis d'Amérique

Le mérozoïte qui pénètre dans une hématie pourrait servir de cible aux vaccins et aux médicaments antipaludiques. La première étape de la pénétration est la reconnaissance de l'hématie par le mérozoïte; elle implique probablement des interactions multiples entre le récepteur et le ligand. Il semble, chez *Plasmodium falciparum* par exemple, que le parasite puisse utiliser plusieurs *falciparum* par exemple, que le parasite puisse utiliser plusieurs mécanismes pour pénétrer dans l'hématie, de sorte que, si une voie se trouve bloquée, la pénétration est toujours possible.

Il n'est pas étonnant qu'une étape aussi importante du cycle biologique du parasite soit pourvue d'un système de sécurité. *P. vivax* est par contre incapable d'infester une hématie de phénotype Duffy négatif. En Afrique de l'Ouest, la presque totalité de la population est Duffy négative, ce qui explique l'absence de *P. vivax* dans cette région. Grâce à des hématies appartenant à différents phénotypes Duffy, nous avons purifié par affinité le récepteur parasitaire : il se lie aux hématies Duffy positives et non aux hématies Duffy négatives. Ce récepteur, une fois purifié, a été employé pour purifier à partir d'un immunosérum l'anticorps anti-récepteur aux hématies Duffy. Cet anticorps a servi à son tour à cloner le gène codant pour le récepteur. On peut donc maintenant étudier une étape de la réception au niveau moléculaire et concevoir des médicaments et des vaccins pour bloquer cette étape capitale du cycle biologique.

LES NOUVELLES METHODOLOGIES DE LA RECHERCHE EN SCIENCES SOCIALES

Burton Singer
Department of Epidemiology and Public Health
School of Medicine
Yale University
New Haven, Connecticut, Etats-Unis d'Amérique

Les programmes de lutte contre les maladies tropicales qui ont réussi étaient presque tous organisés horizontalement avec du personnel local engagé dans des opérations collectives à l'échelle de la communauté. Deux problèmes importants se posent à l'avenir :

- i) transformer ou modifier de nombreux programmes existants pour passer de structures organisationnelles verticales à des structures plus horizontales (décentralisées) et faciliter progressivement l'adoption de stratégies de lutte ne faisant pas appel à l'extérieur et pouvant être appliquées par les villageois eux-mêmes;
- ii) Concevoir et mettre en oeuvre des stratégies de lutte adaptées à des populations très mobiles, dépourvues de cohésion sociale, qui souvent l'installent sur des terres neuves.

De nouveaux progrès tant dans la conception que dans la méthodologie des sciences sociales revêtent une grande importance en ce qu'ils permettent d'élaborer des réponses :

1. La traduction en termes opérationnels de la structure sociale d'une collectivité afin d'établir des relations multiples entre différents réseaux. On dispose ainsi d'une base pour définir dans le cadre d'une théorie comportementale les conditions requises pour obtenir une participation communautaire durable aux activités de lutte.

2. L'adoption de modèles de catégorisation pour identifier plus facilement les sous-populations à haut risque au sein des populations migrantes très hétérogènes touchées par les épidémies de paludisme ou de trypanosomiase. Il s'agit là d'une méthode d'évaluation rapide qui aide à cibler les interventions dès le début d'une épidémie.
3. L'utilisation de méthodes d'évaluation évolutives et basées sur l'efficacité pour guider l'évolution et l'amélioration des programmes complexes de lutte, lorsque la condition de participation à un programme conventionnel repose sur l'adhésion volontaire.

ASPECTS ECONOMIQUES ET ENVIRONNEMENTAUX DU DEVELOPPEMENT EN AFRIQUE

Stein W. Bie

*Centre norvégien pour le Développement international de l'Agriculture
Aas, Norvège*

Il est de plus en plus reconnu que les questions touchant au développement rural et urbain constituent d'un tout et font maintenant appel à des disciplines aussi variées que l'agriculture, la nutrition, la santé, l'utilisation des ressources naturelles, la pollution et l'économie. Dans le prolongement du rapport rédigé par la Commission mondiale de l'environnement et du développement, il semble que l'on perçoive de mieux en mieux l'intérêt des approches interdisciplinaires et multidisciplinaires dans la recherche sur le développement et dans les programmes.

Trois études récentes sur des questions relatives à l'économie et à l'environnement en Afrique attestent que l'évaluation de phénomènes complexes à l'aide de méthodes simplistes et dans le cadre d'une seule discipline, risque de conduire à des erreurs, de coûter très cher ou d'être inutile.

Bie a examiné en 1989 la question de la désertification du Sahel et, d'après lui, l'idée couramment répandue d'un déplacement irréversible vers le sud des sables du Sahara, et son corollaire, la désaffectation pour les investissements, repose sur un seul ensemble de données non représentatives concernant une variable totalement dépourvue d'intérêt. Une observation plus attentive des études de longue durée révèle que les terres acides possèdent une capacité écologique de résistance, c'est-à-dire qu'elles sont grandement capables de retrouver une productivité supérieure.

Ayant à faire face à une famine redoutable qui a sévi au Tchad de 1985 à 1987, Mönch a pu recueillir en 1989 des données montrant que la malnutrition est prévisible grâce à l'étude de variables géographiques et socio-économiques simples recueillies à l'échelle d'un village, plutôt que par la mesure anthropométrique et clinique, beaucoup plus coûteuse, de l'état nutritionnel des individus.

Trolldalen a montré en 1986 que les énormes ensembles de données conservés par le Bureau gambien des Statistiques et d'autres organismes peuvent, à condition d'être analysés avec les méthodes statistiques modernes multivariées, révéler les tendances fondamentales du système de production agricole sur 35 ans et mettre en évidence les secteurs de la production qui pourrait être améliorés.

L'approche interdisciplinaire des problèmes économiques et environnementaux complexes de l'Afrique pourrait offrir un bien meilleur outil que les études traditionnelles par discipline.

LISTE DES PARTICIPANTS

MEMBRES DU COMITE CONSULTATIF SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE

- ANAND, Professeur N., Scientist Emeritus, Central Drug Research Institute, Lucknow, Inde
- BRENER, Professeur Z., Chef, Laboratoire de la Maladie de Chagas, Centro de Pesquisas "René Rachou", M.S. - Fiocruz, Belo Horizonte, Brésil
- CAPRON, Professeur A. R., Directeur, Centre d'immunologie et de biologie parasitaire, Institut Pasteur, Lille, France
- CASTILLO, Professeur G. T., Professeur de sociologie rurale, Département d'Enseignement agricole et d'Etudes rurales, Collège d'Agriculture, Université des Philippines de Los Banos, Laguna, Philippines
- *CERAMI, Professeur A., Head, Laboratory of Medical Biochemistry, The Rockefeller University, New York, Etats-Unis d'Amérique
- DAVIES, Professeur A. M., Professeur "Jerrold Michael" de santé publique, Université hébraïque de Jérusalem, Jerusalem, Israël
- DIGGELMANN, Dr H., Chef, Département de Biologie moléculaire, Institut suisse de Recherche expérimentale sur le Cancer, Epalinges, Suisse
- DUARTE DE ARAUJO, Professeur J., Vice-Président, Conseil national pour le Développement scientifique et technologique-CNPq, Brasilia, Brésil
- GARATTINI, Professeur S., Directeur, Institut "Mario Negri" pour la Recherche pharmacologique, Milan, Italie
- HONJO, Professeur T., Département de Chimie médicale, Faculté de Médecine, Université de Kyoto, Kyoto, Japon
- MILLER, Dr L. H., Head, Malaria Section, Laboratory of Parasitic Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of health, Bethesda, Maryland, Etats-Unis d'Amérique
- OSUNTOKUN, Professeur B. O., Professor of Médecine (Neurology), Department of Medicine, University of Ibadan, Ibadan, Nigéria (coopté)
- OVERATH, Professeur P., Directeur, Institut Max-Planck pour la Biologie, Tubingen, République fédérale d'Allemagne
- SALAKO, professeur L. A., Department of Pharmacology and Therapeutics, University of Ibadan, Ibadan, Nigéria (Rapporteur)
- SERGIEV, Dr V. P., Directeur, Institut Martsinovskiy de Parasitologie médicale et de Médecine tropicale, Moscou, URSS (coopté)
- SOUSA, Professeur O. E., Vice-Recteur pour la Recherche, Université de Panama, Panama, Panama

* Empêché

VON WETTSTEIN, Professeur D., Directeur, Département de Physiologie, Laboratoire Carlsberg, Copenhague, Danemark (PRESIDENT)

WIGZELL, Professeur H., Président, Département d'Immunologie, Institut Karolinska, Stockholm, Suède

PRESIDENT DU CONSEIL CONJOINT DE COORDINATION

BAKSHI, Mr N. S., Joint Secretary and Financial Adviser, Ministry of Health and Family Welfare, Government of India, New Delhi, Inde

REPRESENTANTS DU GROUPE SCIENTIFIQUE DE TRAVAIL

(Pour les discussions du Comité d'examen scientifique et technique)

VANDEN BOSSCHE, M. H. F. A., Département de Biochimie comparée, Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgique

WILLIAMS, Professeur J. F., Department of Microbiology and Public Health, Michigan State University, East Lansing, Michigan, Etats-Unis d'Amérique

CONSEILLERS TEMPORAIRES

BERGSTROM, Professeur S., Institut Karolinska, Stockholm, Suède (Président du groupe consultatif scientifique et technique du Programme spécial de recherche, développement et formation à la recherche en reproduction humaine (HRP))

BIE, Dr S. W., Directeur, Centre norvégien pour le développement international de l'agriculture, Aas, Norvège

SINGER, Professeur B., Department of Epidemiology and Public Health, School of Medicine, Yale University, New Haven, Connecticut, Etats-Unis d'Amérique

* * *

Rapport et recommandations

Mise au point et gestion des produits du TDR

Programme spécial PNUD/Banque mondiale/OMS
de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR)

Février 1989

Dr J. Ramachandran,
Directeur, Astra Research Centre
Bangalore, Inde

Dr P. Reeve
Vice-Président,
Invitron Corporation
Redwood City, CA,
Etats-Unis d'Amérique

Introduction

Ce document a pour but de formuler à l'intention du Programme spécial PNUD/Banque mondiale/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR) des recommandations applicables à la mise au point de divers outils, notamment des produits pharmaceutiques, indispensables au développement de la lutte contre les maladies tropicales, mais pour lequel le marché est trop limité dans les pays développés pour qu'ils puissent être mis au point et fabriqués.

Dans les pays développés, l'industrie pharmaceutique opérant conjointement avec des organismes public ou parapublics à but non lucratif, a élaboré un arsenal impressionnant de produits pharmaceutiques. Ces produits ont doublement réussi, tant sur le plan commercial que sur celui de la santé en élevant considérablement son niveau dans les pays développés. Dans ce rapport on prendra l'industrie pharmaceutique comme modèle. Il importera donc de définir dès le départ les produits dont les pays touchés par une maladie tropicale endémique risquent d'avoir besoin et de les évaluer d'un point de vue commercial pour faire en sorte que l'utilisateur final soit identifié, ses besoins parfaitement évalués et que les priorités choisies soient les bonnes. (Le terme **marché** se réfère ici à des produits potentiels spécifiques, en s'appuyant sur des critères épidémiologiques; il n'a rien à voir avec la possibilité de commercialisation ou évaluation commerciale.)

Notre examen et les recommandations formulées pour la mise au point des produits du TDR répondent aux préoccupations suivantes :

- Qu'est-ce que ces produits ?
- Quelles sont les étapes successives de la mise au point d'un produit générique et quels sont les problèmes particuliers aux produits dont a besoin le TDR ?
- Quelles sont les différentes solutions pour mettre au point un produit ?
- Quelle peut-être la contribution des pays en développement à la mise au point des produits ?
- Quels sont les problèmes importants de l'organisation de la mise au point des produits ?
- Quels sont les problèmes importants de la fabrication et de la distribution des produits ?
- A combien estime-t-on les coûts de mise au point, de fabrication et de distribution d'un produit et comment seront-ils financés ?

Produits pharmaceutiques biologiques pour les pays en développement

Dans cette catégorie rentrent les sondes d'ADN, les anticorps monoclonaux (employés pour le diagnostic ou pour leurs propriétés thérapeutiques), les protéines obtenues par génie génétique, les peptides de synthèse, les vaccins et les germes employés comme insecticides.

Notre rapport concerne les produits pharmaceutiques et les produits d'origine biologique, à savoir les vaccins, les produits diagnostiques et les agents thérapeutiques fabriqués grâce aux biotechnologies. Les médicaments ne seront donc pas les seuls produits à nous préoccuper, il faut y ajouter les produits élaborés par des systèmes cellulaires procaryotes ou eucaryotes : bactéries, champignons, levures et cellules animales. Cette dernière catégorie des produits comporte des produits préparés sur cellules mammaliennes, sur cellules d'insectes ou sur hybridomes, transformés par génie génétique pour fabriquer des produits recombinants et des produits biologiques classiques obtenus sans recombinaison avec des systèmes de culture bactériens ou animaux.

Protocoles de développement applicables aux médicaments, aux produits diagnostiques et aux vaccins recombinants et classiques

La mise au point d'un médicament, telle qu'elle se déroule dans l'industrie, passe par plusieurs étapes :

- Recherche préliminaire
- Stade préclinique
- Stade clinique
- Essai sur le terrain
- Fabrication et autorisation de mise sur le marché
- Commercialisation et distribution
- Pharmacovigilance et suivi épidémiologique

Au cours de la recherche préliminaire on améliore la connaissance de la pathologie et on prépare des entités biologiques et chimiques dont on peut tester l'innocuité et l'efficacité dans des essais cliniques. On procédera par exemple à l'isolement et à la culture de germes, au clonage et à l'expression des antigènes de surface du parasite ou du germe pathogène, ces substances immunogènes pouvant être utilisées pour mettre au point d'un vaccin.

La recherche a pour objectif de définir des composés susceptibles d'être ultérieurement développés dont on pourra déterminer l'innocuité et l'efficacité dans des essais cliniques.

La mise au point au stade préclinique d'un produit potentiel implique la mise au point d'un procédé de fabrication pilote, la fabrication du matériel destiné aux essais d'innocuité puis aux essais cliniques et essais sur le terrain, la définition des normes applicables au produit et la mise en évidence (si possible) de son efficacité et de son innocuité dans des études précliniques pour étayer le dossier réglementaire autorisant le démarrage de l'essai clinique. Globalement les objectifs de la mise au point préclinique sont la préparation du matériel clinique et de l'approbation l'obtention des études cliniques par les autorités et par un comité d'éthique.

Au stade clinique le produit est testé chez l'homme pour déterminer son innocuité puis son efficacité chez des volontaires appropriés. Le manque de modèles animaux adaptés est un problème qui se pose avec un grand nombre de produits indispensables au TDR. Aussi les essais chez l'homme sont-ils souvent le seul moyen de mettre en évidence l'innocuité des produits, mais aussi et surtout leur efficacité.

Les grandes priorités du développement des produits du TDR

Les réalisations prioritaires sont définies par l'importance du besoin, l'impact présumé considérable sur la lutte contre la maladie et la faisabilité technique ou encore représentées par des thèmes de recherche par assez soutenus par l'industrie pour que la mise au point d'un bon produit soit possible.

Recommandations

Les produits potentiels seront identifiés et évalués d'après les données fournies par les Comités d'orientation appropriés du TDR. Il est recommandé au TDR, par l'intermédiaire des comités concernés, de fournir cette information. Il est souhaitable d'y faire figurer un court résumé de la situation et une indication des priorités et des possibilités de réalisation technique.

Développement des produits

Le développement des produits pharmaceutiques est extrêmement complexe et coûteux et nécessite des ressources et des compétences techniques considérables. Pour diminuer les coûts et raccourcir la durée de mise au point, il est indispensable de bien organiser les différentes étapes de la réalisation d'un produit. D'où la nécessité de recourir à un système de gestion des produits dont la structure sera nettement définie et qui sera doté d'un

système de notification reconnu et de personnel administratif et de gestion qualifié. L'efficacité d'un tel système repose sur un mandat des instances supérieures sur la communauté d'objectifs avec le Programme et l'examen par des pairs.

Structure des instances supérieures de gestion

La mise au point des produits doit être parfaitement intégrée aux structures gestionnaires existantes du TDR, y compris le Conseil conjoint de coordination (JCB), le Comité consultatif scientifique et technique (STAC) et les Comités d'orientation. Ainsi le JCB aurait pour tâche d'examiner les plans à long terme, de définir les priorités et de contrôler l'avancement des travaux tandis que le STAC examinerait les aspects scientifiques et techniques de la mise au point des produits et formulerait des recommandations à l'intention du JCB et du Secrétariat du Programme.

Gestion des produits

Une équipe opérationnelle est nécessaire pour réunir les experts de toutes les disciplines scientifiques et techniques et coordonner leurs activités le développement des produits soit à la pointe des progrès. Il est recommandé de créer des équipes de développement des produits placées sous la direction d'un gestionnaire de produit. En outre, à chaque produit potentiel correspondra une équipe de développement. On aura recours à une même équipe de développement quand la mise au point ou les produits sont étroitement apparentés, et que plusieurs composés chefs de file potentiels peuvent être évalués au début au stade préclinique ou même au stade clinique.

Il convient que les équipes de développement des produits travaillent en étroite collaboration avec les Comités d'orientation du TDR. Dans ces équipes, il devra y avoir des Comités d'orientation et du personnel du TDR et elles rendront compte de leurs activités au Comité d'Orientation correspondant. S'il y a lieu, on pourra toutefois convier d'autres experts à entrer dans ces équipes quand certaines connaissances qu'ils sont seules à détenir sont nécessaires. L'organisation de la mise au point des produits exigera des moyens et des compétences que le TDR ne possède pas pour l'instant.

Il est recommandé au TDR de créer un bureau de gestion des produits dont le personnel sera composé au départ d'un gestionnaire de produit, d'un administrateur technique et du personnel administratif et de secrétariat nécessaires. La place de la Gestion des produits du TDR dans la structure organisationnelle devrait être équivalente à celle des Secrétariats actuels des Comités d'orientation. Si la Gestion des produits se révèle satisfaisante et si la demande en moyens de gestion augmente dans le TDR, il faudra peut-être augmenter l'effectif du personnel. Il est recommandé pour recruter des gestionnaires de produit expérimentés de se tourner vers l'industrie pharmaceutique.

Ressources techniques pour le développement des produits

Une question clé de la mise au point des produits financée par le TDR sera l'accès aux moyens techniques aux stades préclinique et clinique. En général les établissements universitaires ou publics de recherche ne les ont pas et ils seront indispensables. Avant le début des études précliniques et cliniques, il est de mettre sur pied le procédé de fabrication à l'échelle pilote pour fixer la méthode de fabrication du produit et pour synthétiser les produits à tester dans les premières études d'évaluation puis dans les essais précliniques et cliniques. Grâce à la collaboration avec des organismes publics et universitaires le TDR dispose de suffisamment de moyens pour pouvoir identifier des thèmes de recherche susceptibles de déboucher sur des produits potentiels.

Les moyens, même faibles, nécessaires à la mise au point de petites quantités de produit pour les études préliminaires, comme la confirmation de l'antigénicité d'un vaccin potentiel par exemple, n'ont guère de chances de pouvoir être trouvés hors de l'industrie pharmaceutique. La mise au point de produits parrainée par le TDR va se heurter à cette exigence de ressources.

Le développement des produits sont les suivantes peut être envisagé selon plusieurs modalités :

1. *Ressources apportées par le TDR.* Le TDR pourrait envisager de créer des ressources spécialement affectées à la mise au point de médicaments. Le financement des frais d'établissement de la dotation en personnel et du fonctionnement demandent un énorme budget. De plus, il faudrait au mois avant d'atteindre le deux années de délai stade opérationnel. On estime que cette solution n'est pas viable.
2. *Développement contractuel.* Dans les pays industrialisés, presque toutes les étapes du développement d'un produit peuvent être sous-traitées par des entreprises spécialisées. Dans certains cas, les sociétés pharmaceutiques réalisent sous contrat des travaux de développement pour d'autres sociétés, pour en tirer un bénéfice ou pour utiliser au mieux leur capacité. C'est une pratique habituelle dans l'industrie pharmaceutique de recourir à ce type de prestation de services pour répondre à un besoin particulier qui n'est pas satisfait par les ressources disponibles sur place.

Ces services coûtent toujours assez cher dans la mesure où ils sont proposés par des entreprises à but lucratif. La mise au point sous contrat doit cependant être considérée comme une solution envisageable pour le TDR. Actuellement, plusieurs études parrainées par le TDR concernant la mise au point de l'artémisinine sont sous-traitées par des laboratoires privés. De plus, le TDR a commencé à lancer des appels d'offres pour d'autres projets de développement.

La développement sous contrat est une solution à court terme, viable, lorsque les besoins de la mise au point sont limités par les ressources. Il a plusieurs inconvénients : le coût des études, la nécessité de les évaluer et de les contrôler soigneusement et leur acceptabilité par les organismes de réglementation. La question de la localisation de ces services est importante; on les trouve généralement dans les pays développés de l'hémisphère nord, ce qui ne permet pas le transfert de technologies aux pays du sud, moins développés, et ne facilite pas non plus leur accession à l'autonomie technologique.

3. *Mise au point de produits par les biotechnologies grâce à des opérations financières du TDR.* Une nouvelle opération a été mise en place pour que soit réalisé un véritable transfert des technologies biomédicales appropriées vers les pays d'endémie. Il s'agit de créer un petit nombre de collaborations technologiques spécifiques entre des chercheurs et des établissements du nord et du sud. Ce renforcement des établissements du sud peut être l'occasion de former des chercheurs locaux aux disciplines qui font appel aux biotechnologies. Les établissements du nord peuvent également jouer un rôle important dans la mise au point des produits fabriqués par les biotechnologies. Ainsi les études précliniques à l'échelle pilote qui permettent d'améliorer la faisabilité d'un produit potentiel doivent-elles être faites à l'intention des établissements localisés dans les pays en développement, établissements qui, ultérieurement, pourront fournir le personnel et la technologie nécessaires à l'installation de f'établissements producteurs et de laboratoires de contrôle biologique dans les pays d'endémie.

Un consultant du TDR a effectué des visites dans plusieurs centres de recherche de pays d'endémie orientés vers les biotechnologies, pour évaluer leur aptitude à participer à cette initiative et cerner leurs centres d'intérêt par rapport aux maladies du TDR. Six établissements ont fait parvenir des lettres d'intention et la décision de financement définitive de financement sera prise par le TDR en juin 1989.

Il est recommandé d'envisager la participation de ces établissements aux activités de développement des produits parrainées par le TDR.

4. *Subventions à la formation dans l'industrie, financées par le TDR.* Les initiatives de renforcement de la technologie par le TDR n'ont jusqu'à ce jour porté que sur la recherche et, par suite, que sur la découverte de produits et non sur les techniques de mise au point et de fabrication. Il est urgent que le TDR unisse les ressources en personnel formé et les ressources financières, pour que l'on puisse mettre au point et

fabriquer les produits dont les pays d'endémie ont besoin mais pour lesquels il n'existe pas de marché dans les pays développés. Il est également urgent de fournir ces ressources financière dans les pays d'endémie en développement, pour les aider à parvenir à l'autonomie.

Après un doctorat, les chercheurs travaillent ordinairement dans des grands centres universitaires sur des sujets de recherche fondamentale. Après obtention des diplômes, ils répugnent parfois à retourner dans leur pays où ils risquent de ne pas trouver des moyens comparables pour poursuivre leurs travaux.

Il est recommandé que le TDR explore en collaboration avec l'industrie pharmaceutique, la possibilité d'assurer une formation scientifique et technique dans des laboratoires de développement. On pourrait ainsi constituer un noyau de personnes formés pour doter en personnel les industries et les établissements des pays en développement et du même coup assurer les activités nécessaires, fabrication, réglementation et contrôle de qualité. Les problèmes posés sont ceux de la confidentialité et de la perte par l'entreprise industrielle d'accueil d'un certain nombre de secrets de fabrique brevetés. Il est recommandé, si cette proposition était acceptée par le TDR, d'entrer en contact avec les sociétés industrielles à la fois directement et par l'intermédiaire des associations professionnelles de l'industrie, comme par exemple la Fédération internationale de l'Industrie du Médicament.

Gestion du développement des produits du TDR - Conclusion

Le succès de la mise au point des médicaments dans l'industrie pharmaceutique est dû à la mise en place de structures de gestion des produits. Comme beaucoup d'autres industries de haute technologie, la mise au point des médicaments exige la coordination d'un grand nombre d'opérations techniques complexes. En outre, la réglementation de la mise au point, de la fabrication, de la commercialisation et des ventes, exige que la mise au point du produit soit parfaitement documentée et conforme à une réglementation exigeante. En dernier lieu, les étapes de la mise au point doivent être contrôlées, sur le plan interne, pour faire en sorte qu'elles répondent aux normes réglementaires et, ce qui est très important, sur le plan externe pour qu'elles répondent aux normes de la réglementation et de la juridiction nationales et internationales. Ce type d'organisation est commun à toutes sortes d'activités qui se caractérisent par un ensemble bien défini d'activités dont l'aboutissement est un produit fini, qui débutent et s'arrêtent indépendamment et font intervenir dans un ordre donné des tâches multidisciplinaires. Dans l'industrie pharmaceutique, ces systèmes sont bien développés. Ils sont généralement bien acceptés et ont fait leurs preuves. Il existe donc un nombre considérable de responsables ayant une bonne expérience de la mise au point des produits pharmaceutiques qui pourraient dans le Programme spécial jouer le rôle de conseillers, de consultants ou encore occuper les postes d'administrateur proposés.

Les recommandations formulées sont les suivantes :

1. Le TDR créera un bureau de gestion des produits, avec à sa tête un gestionnaire de produits, et un administrateur technique, assistés du personnel nécessaire;
2. le poste de gestionnaire de produits sera équivalent par le grade et les responsabilités à celui des Secrétaires des Comités d'orientation;
3. ce poste dépendra du TDR, en relation étroite avec les Secrétaires des Comités d'orientation et ces Comités d'orientation au sein d'une structure de base;
4. le gestionnaire de produits aura entre autres pour rôles :
 - ° de mettre sur pied un système de développement des produits approprié aux activités de recherche développement financées par le TDR, doté du soutien administratif et informatique nécessaires. (En fonction de la charge de travail, il se peut qu'il devienne utile de créer un poste de gestionnaire principal des produits coiffant un ou plusieurs postes de gestionnaires de produits, responsables chacun de la mise au point d'un produit

potentiel. Il est courant dans l'industrie pharmaceutique qu'une douzaine ou plus d'activités de développement soient chacune sous la responsabilité d'un gestionnaire de projet, qui dépendant d'un département central de gestion des produits.);

- ° de travailler en collaboration avec les Secrétaires des Comités d'orientation et les Comités d'orientation pour déterminer les besoins et les priorités;
- ° de établir des plans pour les produits potentiels définis et approuvés, parrainés par le TDR;

(Des plans détaillés correspondant à chacune des possibilités de développement devront définir et fixer la répartition des tâches, établir l'organigramme des interrelations entre les différentes tâches et formuler les recommandations concernant l'obtention et la gestion de ces ressources. Ces plans doivent enfin indiquer approximativement le temps nécessaire à la réalisation des activités et fournir une analyse coût-avantages pour pouvoir déterminer les priorités parmi les produits du TDR.);

- ° de coordonner, surveiller et organiser les activités dans le cadre du plan relatif au projet.

En résumé, le gestionnaire de produits doit planifier, organiser, synchroniser et gérer tous les aspects de la mise au point des produits, établir la communication entre tous les membres de l'équipe participante, négocier les contrats et contrôler leur bonne réalisation. Il veillera aussi à ce que les plans de développement soient examinés et approuvés par les instances supérieures de gestion et fournira en temps voulu des analyses et des rapports de situation. Vis-à-vis des Secrétaires des Comités d'orientation, il jouera le rôle d'un pair. Il revient aux Comités d'orientation, en raison de leurs compétences scientifiques et techniques, de déterminer les besoins et les priorités du développement des produits. Pour les aider dans cette tâche, il est recommandé de recruter un certain nombre de membres des Comités.

= = =