

CINQUANTENAIRE DE LA PHARMACIE AU MALI

Recherche en Santé au Mali: cas de la recherche
sur le paludisme

Professeur Agrégé Amagana DOLO

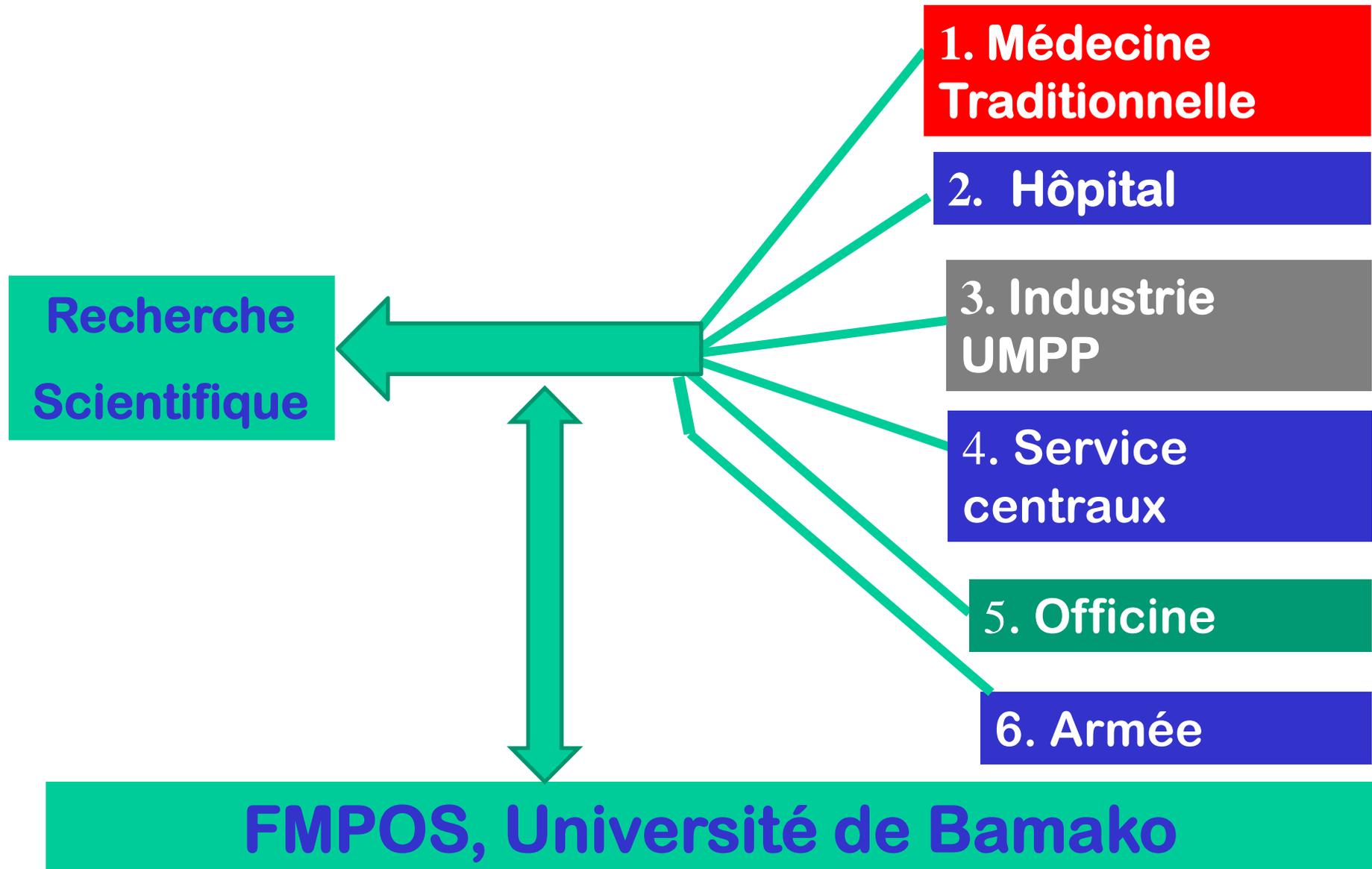
PLAN

- Fonctions du Pharmacien et rôle du pharmacien dans la lutte antipaludique
- Paludisme, problème majeur de Santé Publique
- Dix (10) axes de recherche sur le paludisme

Fonctions du pharmacien

- Industrie : Recherche et développement
- Hospitalier : biologie médicale, pharmacie hospitalière
- Officine : gestion et dispensation de médicaments et dispositifs médicaux
- Universitaire : enseignement et recherche
- Administration pharmaceutique

Voies d'accès du pharmacien à la recherche scientifique au Mali



Contribution des pharmaciens chercheurs dans la lutte contre le paludisme

- Contribution dans la compréhension des manifestations de la maladie: physiopathologie du paludisme grave et du paludisme chez la femme enceinte
- Contribution dans les stratégies de préventions : TPI, moustiquaires imprégnées (PNLP)
- Contribution dans la connaissance des mécanismes de résistance du paludisme aux antipaludiques
- Validation des essais cliniques sur les combinaisons d'antipaludiques : avantages des CTA, et rôle du pharmaciens dans la conduite essais cliniques
- Mises au point et validation d'outils de diagnostic du paludisme

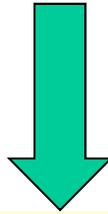
Contribution de la recherche sur le paludisme dans la formation des enseignants chercheurs

- Enseignants chercheurs pharmaciens: **FMPOS, FAST**
- Enseignants chercheurs médecins: **FMPOS**
- Enseignants chercheurs: **FAST**

Difficultés du Pharmacien au Mali

- Nécessité d'une formation postuniversitaire
 - Absence d'une véritable politique de formation des Pharmaciens
- **Problème du renouvellement du corps enseignant en Pharmacie**
- Absence d'infrastructures adéquates pour la formation des nouvelles générations de Pharmaciens

PALUDISME



Problème majeur de santé publique dans le monde
2,4 milliards (40%)

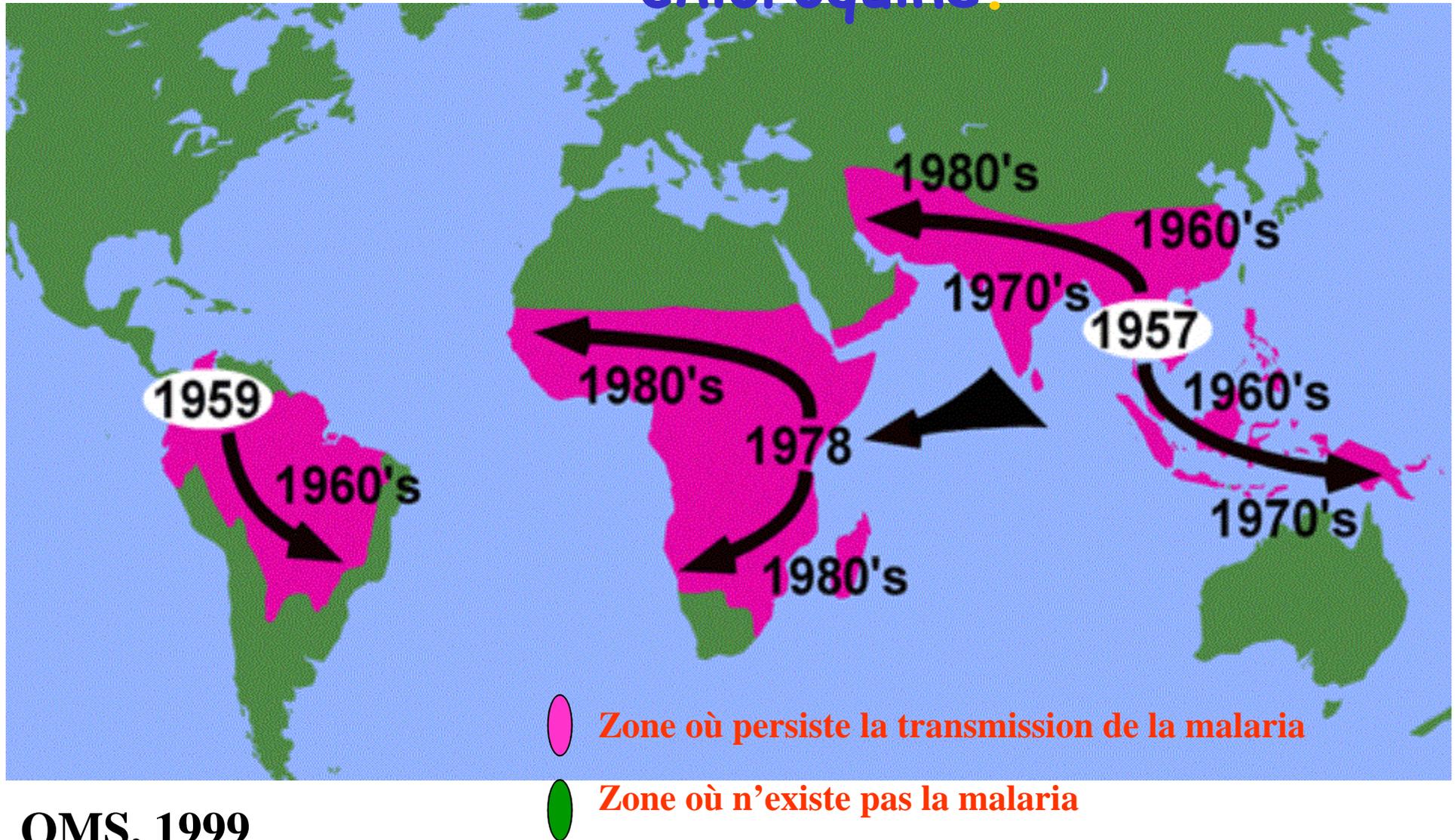
500 millions cas cliniques/an
2.5 millions de décès
80% des cas cliniques et
90% des décès en Afrique

Population à risque:
Enfants ≤ 5 ans
Femmes enceintes



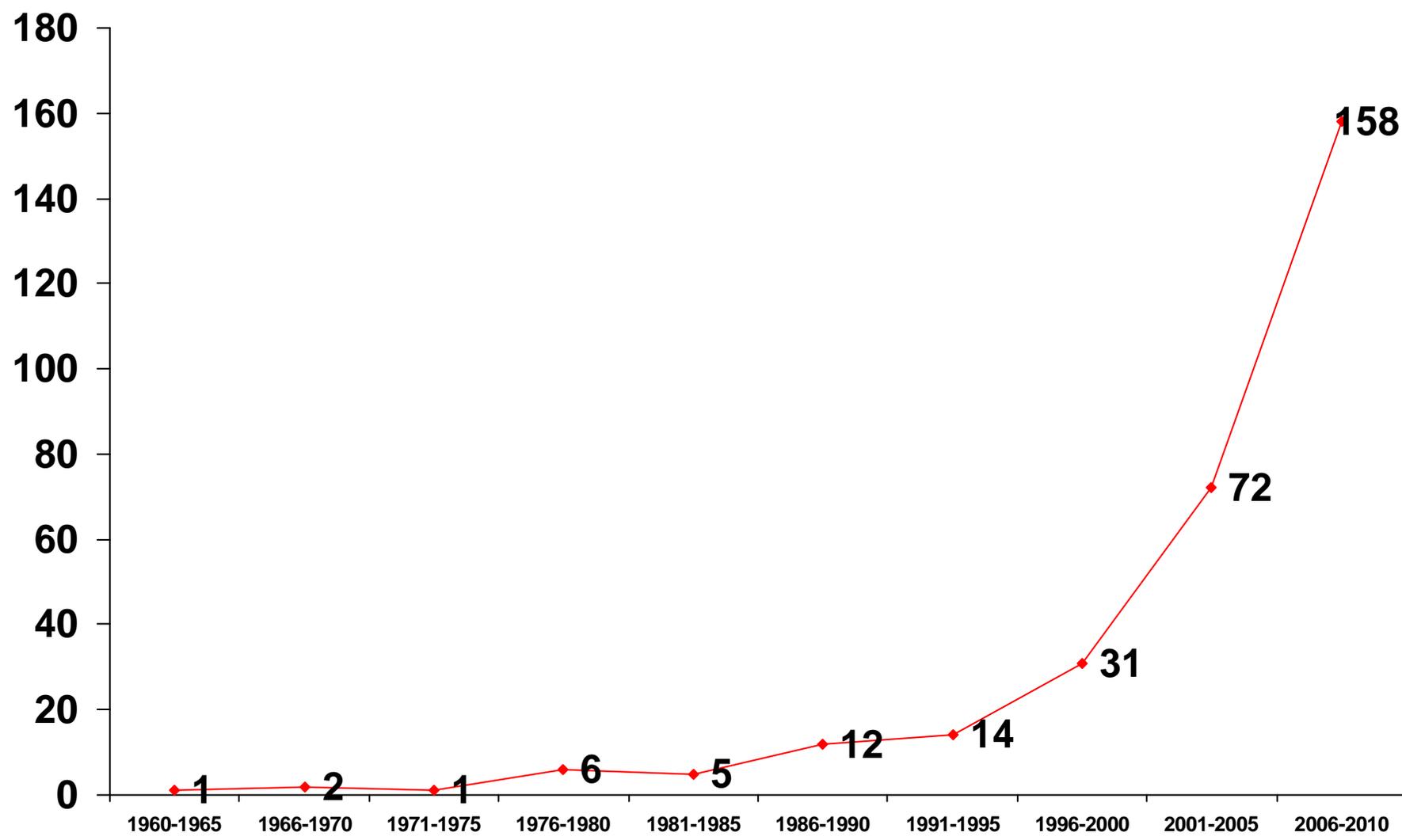
Repartition géographique du paludisme

Propagation de la résistance à la chloroquine.



OMS, 1999

Evolution des publications enregistrées sur le paludisme de 1960 à 2010 au Mali selon PubMed



Stratégies de contrôle du paludisme

- **Stratégie majeure:**
 - Prise en charge des cas
 - Prévention
 - Lutte contre les épidémies
- **Stratégie de soutien:**
 - communication
 - Recherche opérationnelle
 - Suivi & Evaluation

Axes de recherche sur le paludisme

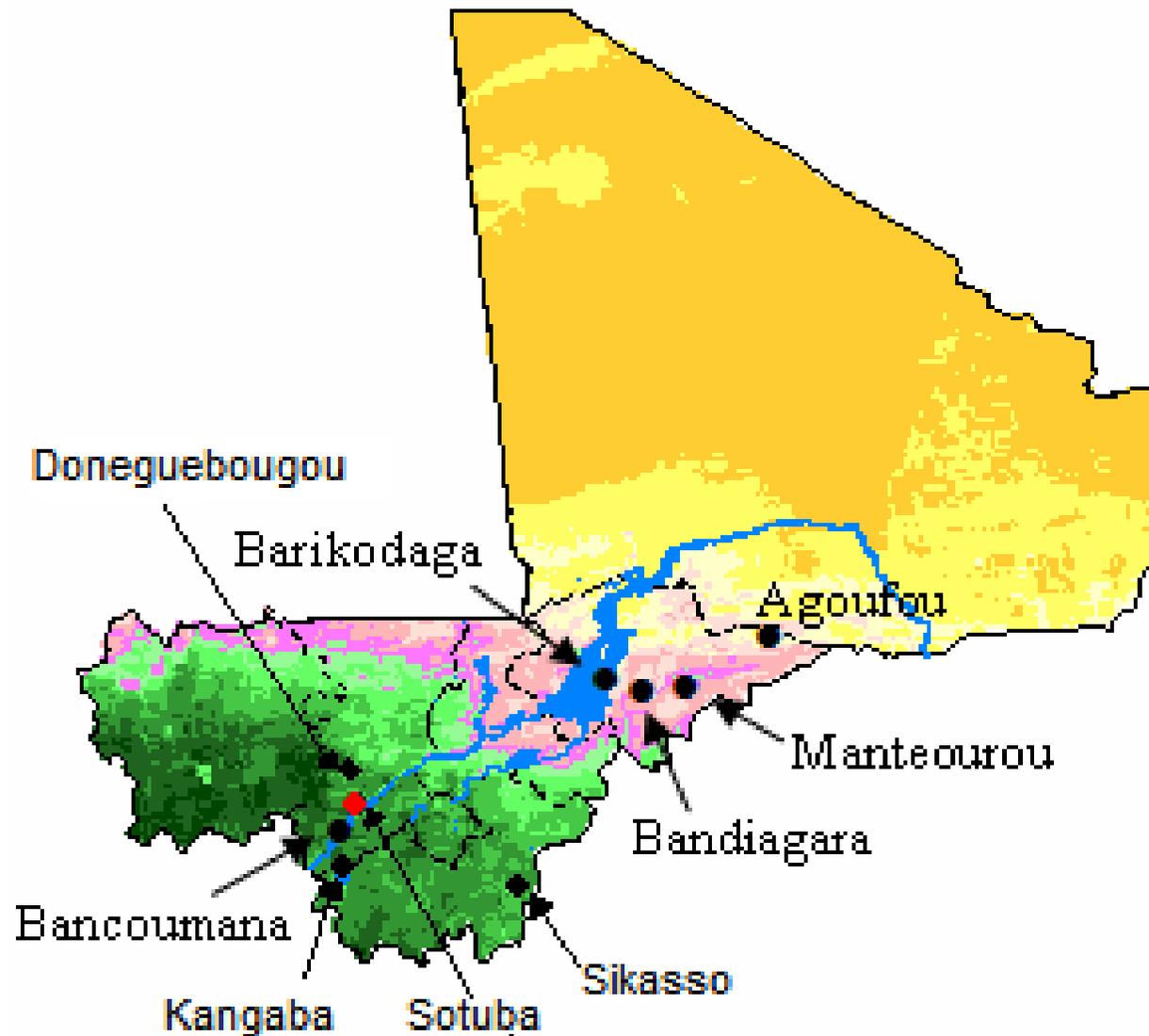
1. Caractérisation du paludisme sur le plan épidémiologique et clinique
2. Etudes des vecteurs du paludisme et Résistance des moustiques aux insecticides
3. Contribution au développement de stratégie de prévention: TPI, MII
4. Evaluation de nouveaux outils pour le diagnostic biologique du paludisme

Axes de recherche sur le paludisme

5. Chimiorésistance aux antipaludiques
6. Essais de médicaments antipaludiques
7. Aspects hématologiques du paludisme
8. Paludisme et femmes enceintes
9. Immunologie / Immunogénétique
10. Essais vaccinaux

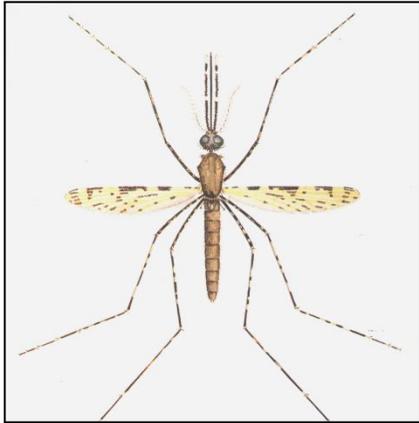
1. Caractérisation du paludisme sur le plan épidémiologique et clinique

Cinq faciès épidémiologiques du Paludisme au Mali



2. Etudes des vecteurs du paludisme et Resistance des moustiques aux insecticides

Répartition des membres d'*An. gambiae* s.s. au Mali



An. gambiae s.l.

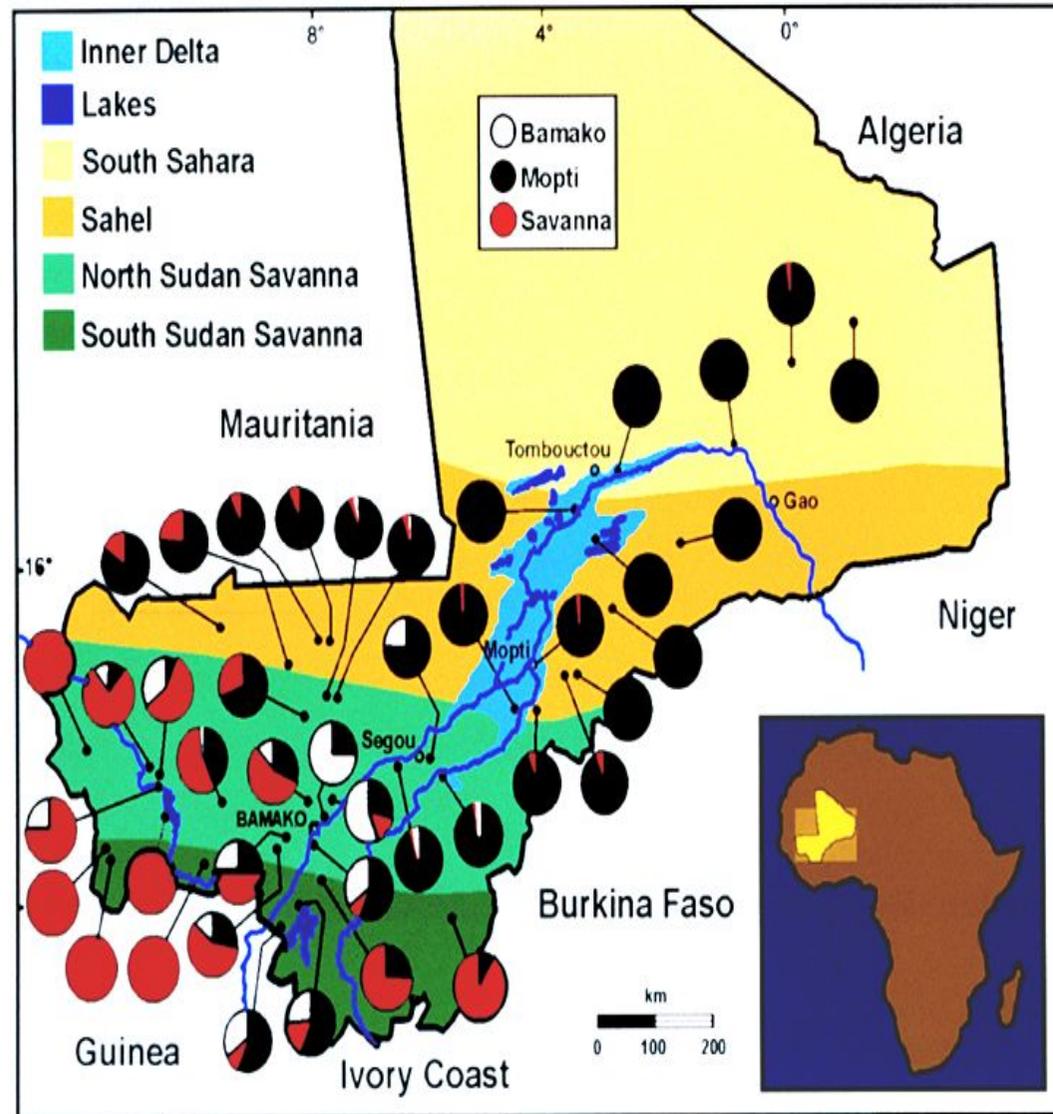
An. arabiensis

An. gambiae s.s.

Bamako

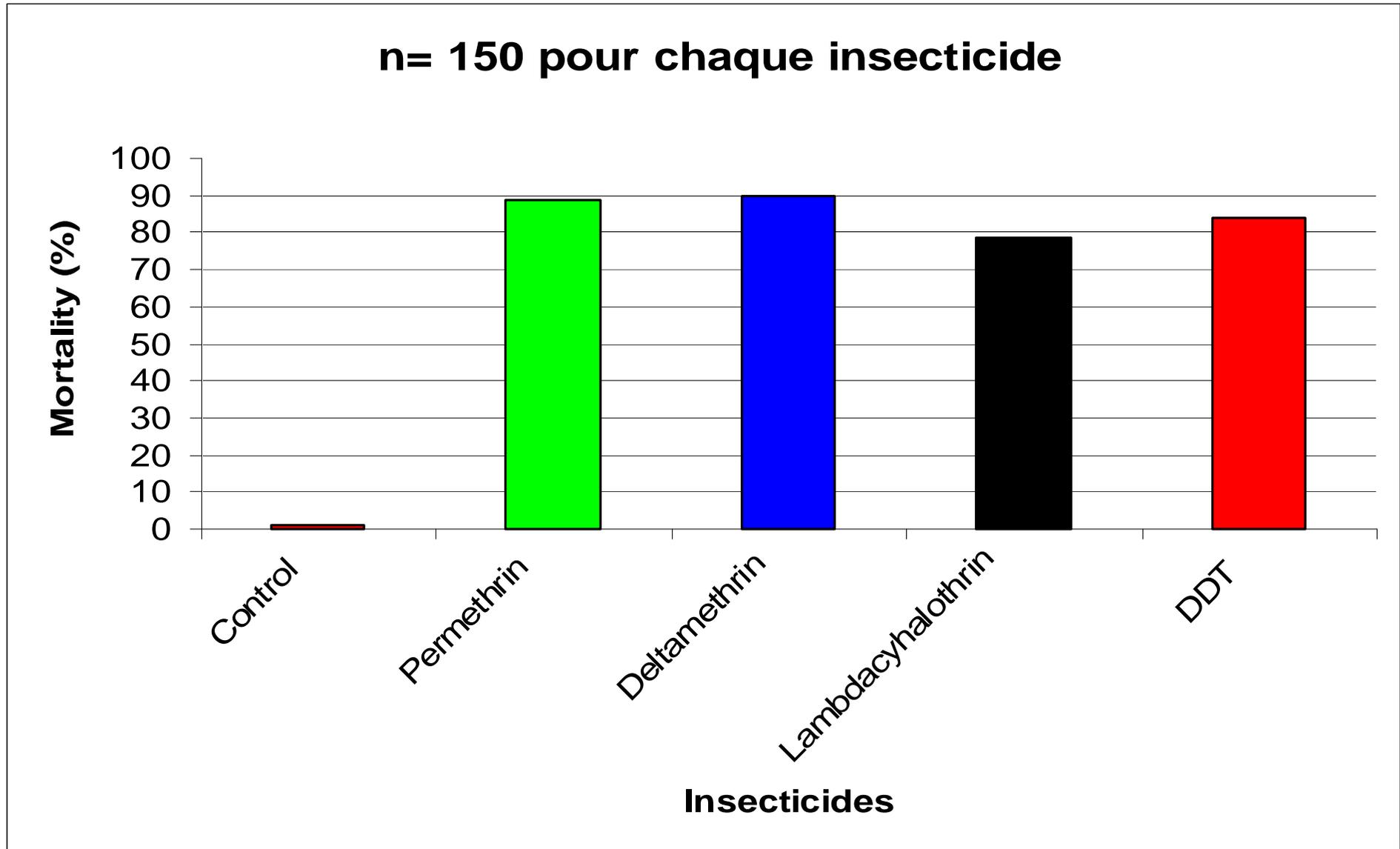
Mopti

Savane

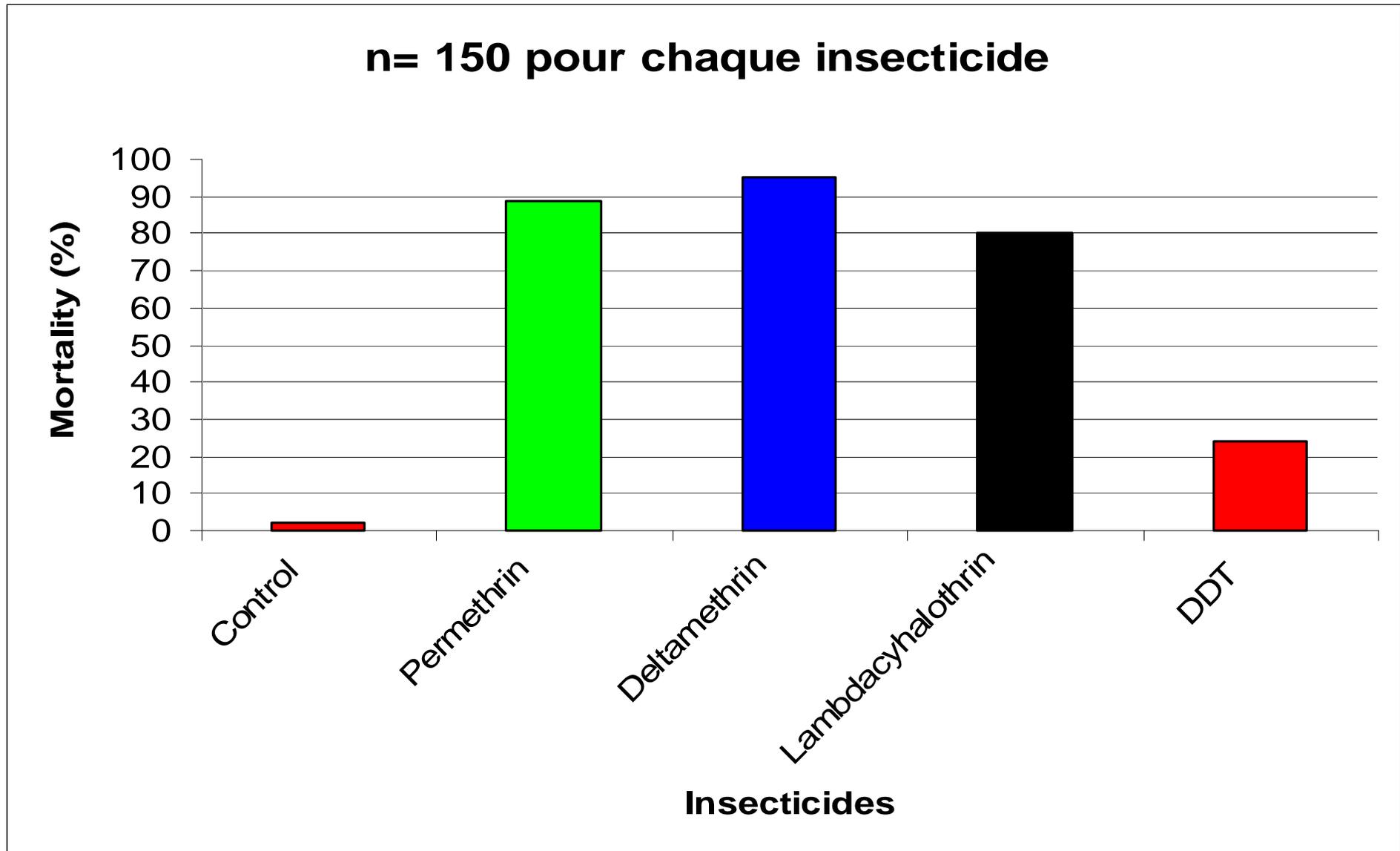


Touré *et al.* (1998) *Parassitologia* 40: 477-511

La susceptibilité du complexe An. gambiae aux différents insecticides à Banambani



La susceptibilité du complexe An. gambiae aux différents insecticides à Pimperena



Initiative Présidentielle contre le Paludisme (PMI)

PI: Mamadou B. Coulibaly, PhD, Pharm.D

□ Lutte Anti Vectorielle Integree

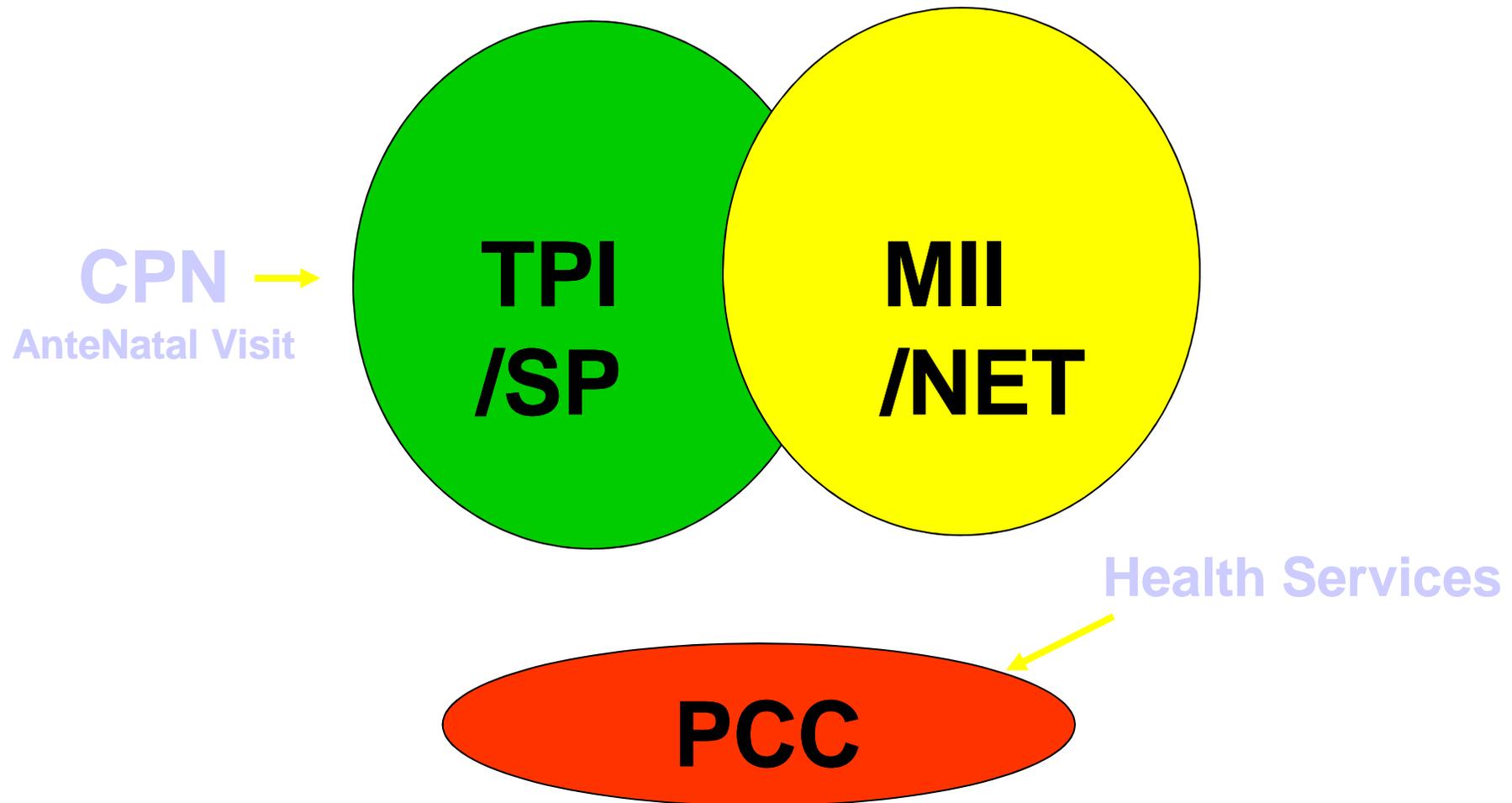
■ Evaluer l'impact de la lutte anti larvaire et la PID sur les densités de *Anopheles gambiae*

■ Faire la cartographie des gîtes larvaires et les traiter avec des bio-pesticides



3. Contribution au
développement de stratégie de
prévention: TPI, MII

PREGNANT MALARIA PACKAGE TO CONTROL MALARIA BURDEN



4. Evaluation de nouveaux outils pour le diagnostic biologique du paludisme

Diagnostic biologique

- Un diagnostic biologique rapide et précis est nécessaire pour une prise en charge correcte du paludisme.
- La faible utilisation des résultats de laboratoire, l'absence de techniciens qualifiés dans certaines localités ou le manque de leur recyclage limitent la précision du diagnostic du paludisme au Mali.

Objectifs spécifiques

- Effectuer le contrôle de qualité de la lecture de goutte épaisse (GE);
- Evaluer la faisabilité, coût/efficacité et les valeurs diagnostiques des techniques (ParaSight® et l'OptiMAL®) comparées à la GE dans le diagnostic rapide du paludisme au Mali.

Contrôle de qualité des GE

Se-100%; Sp-15,7%; % de faux positif=56,5%; Kappa = 49,3%

		DEAP		Total
		Positif	Négatif	
ASACOs	Positif	59	75 (56%)	134
	Négatif	0	14	14
		59 (39,9%)	89 (60,1%)	148

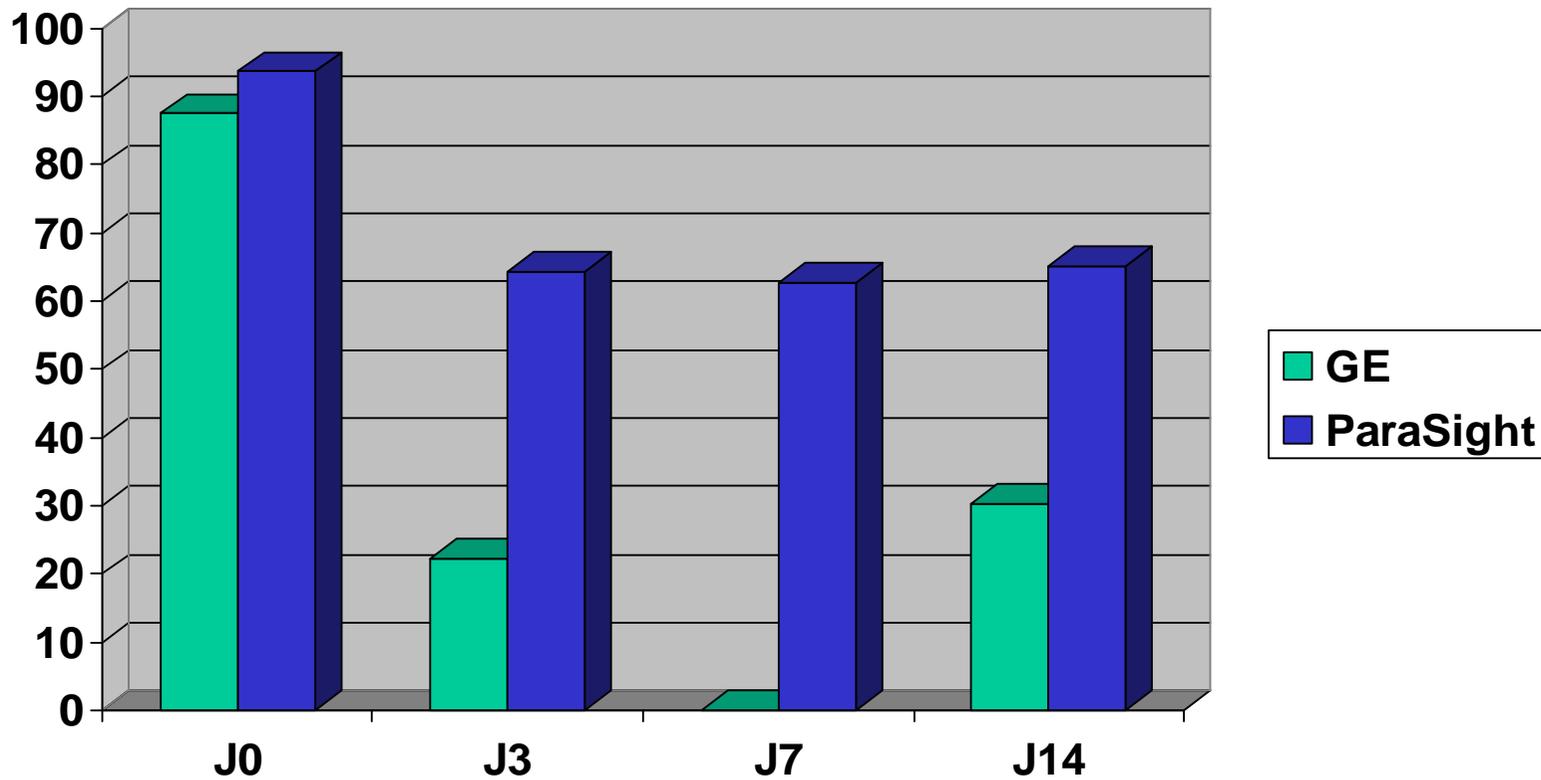
Valeurs diagnostiques du ParaSight par rapport à la GE
Se=96%; Sp=84%; VPP=85%; VPN=95%; **Kappa=79%**

	GE +	GE -	Total
ParaSight +	467	80	547
ParaSight -	22	409	431
Total	489	489	978

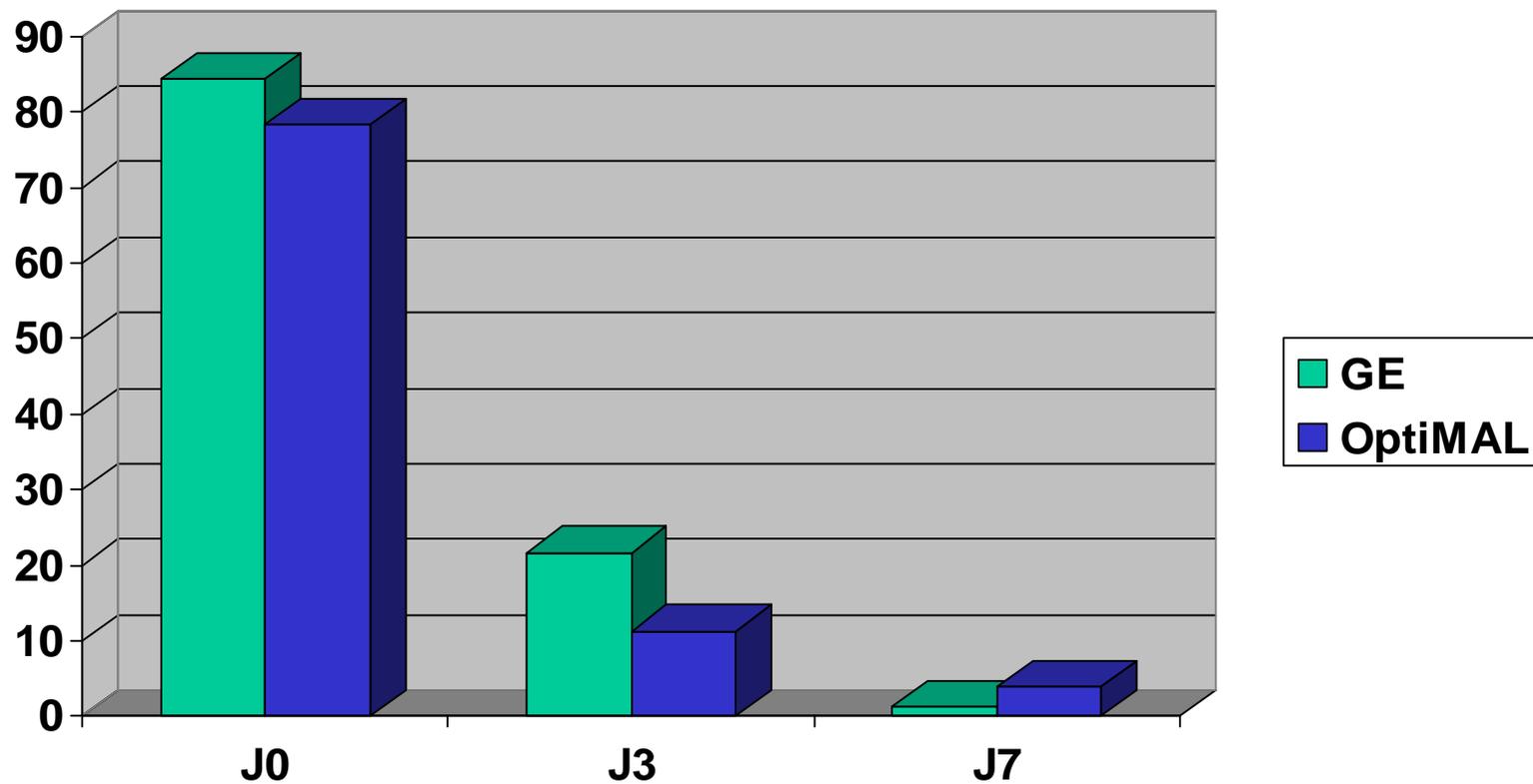
Valeurs diagnostiques de l'OptiMAL® par rapport à la GE
Se=96%; Sp=98%; VPP=98%; VPN=97%; **Kappa= 94%**

	GE +	GE -	Total
OptiMAL® +	271	6	277
OptiMAL® -	12	331	343
Total	283	337	620

Dynamique de l'Antigénémie de l'HRP après traitement

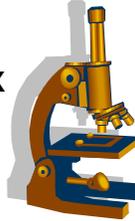


Dynamique de la LDH après traitement

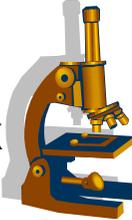


Proposition

Hôpitaux Nationaux
Instituts



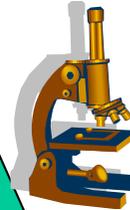
Hôpitaux régionaux



CSRef



CSCOMs



Ou/et



Au niveau périphérique



5. Chimiorésistance aux antipaludiques

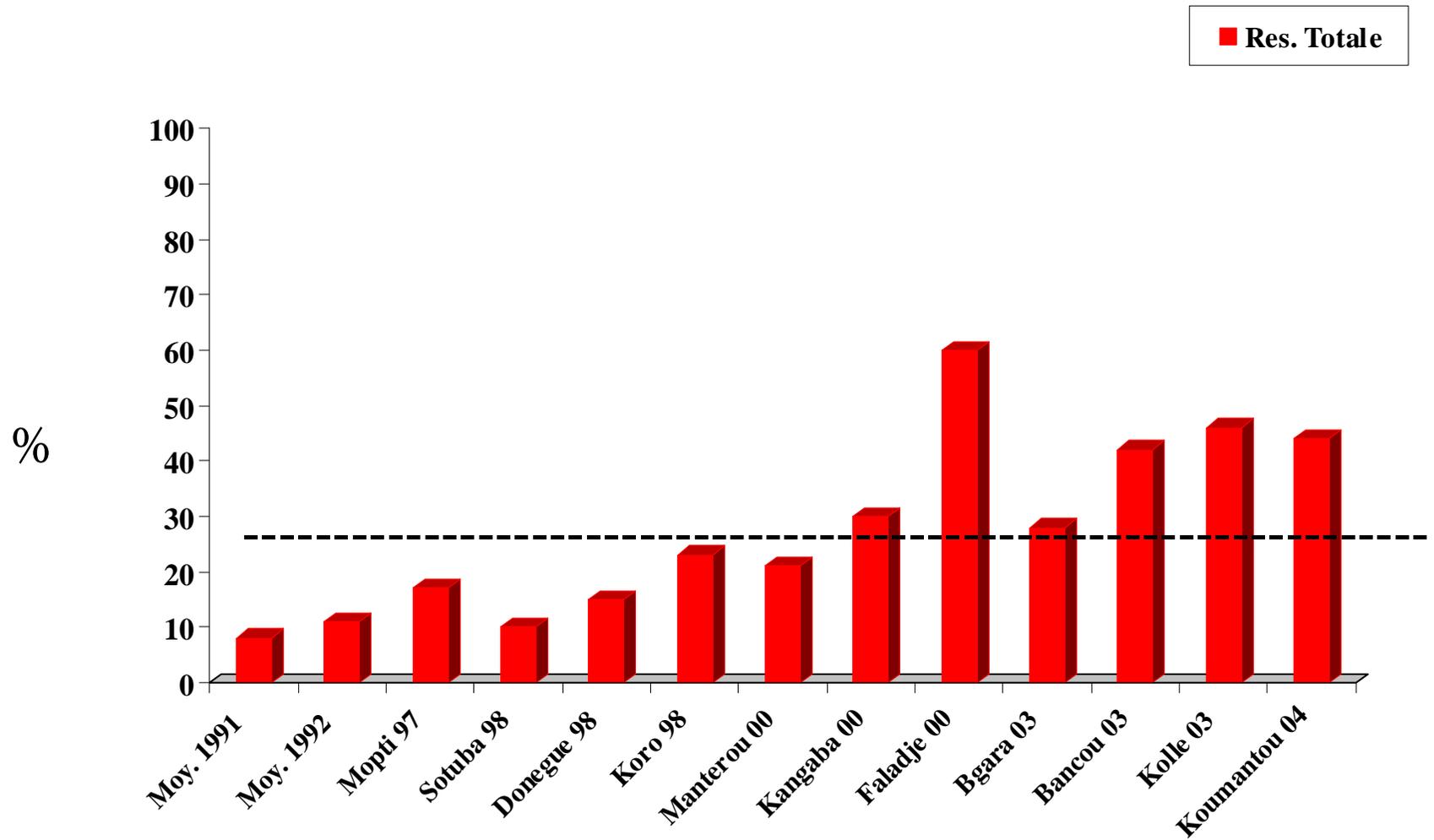
Aperçus historiques

- 1988: 1^{er} cas de *Plasmodium falciparum* résistant à la chloroquine (CQR)
 - Détecté chez une Malienne en France
 - Prof. Chabasse et coll., CHU d'Angers
- 1991: 1^{ers} cas autochtones de CQR au Mali
 - décrits à Safo, près de Bamako
 - Equipe du DEAP (Prof . Doumbo)

Méthodologie

1. Etudes prospectives *in vivo* OMS de l'efficacité des antipaludiques : suivi des patients long (14 - 28 jours), coûteux et d'interprétation difficile;
2. Tests *in vitro* : sang veineux, parasites vivants, faible taux de réussite
3. Tests moléculaires : marqueurs moléculaires (PCR)

CQR tests *in vivo*



Intérêt des outils moléculaires dans la surveillance épidémiologique de la chimiorésistance

*Modèle GRI

$$GRI = P_m / PDR \Rightarrow PDR = P_m / GRI$$

Mali GRI = 2,1

P_m = Prévalence du marqueur moléculaire

PDR = Prévalence de la chimiorésistance *in vivo*

GRI = Indice de la Résistance Génotypique

Application pratique du modèle GRI

- Exemple Kollé 2003
- $GRI = 2,1$
- $P_m (P_{fcrt} 76T) = 74\%$
- $P_{DR} = ?$

- $GRI = P_m / P_{DR} \Rightarrow P_{DR} = P_m / GRI = 74 / 2,1 = 35,2\%$

Taux d'échec clinique réel était de = 38,7%

Prévalence de la CQR au Mali: méthode de Biologie Moleculaire

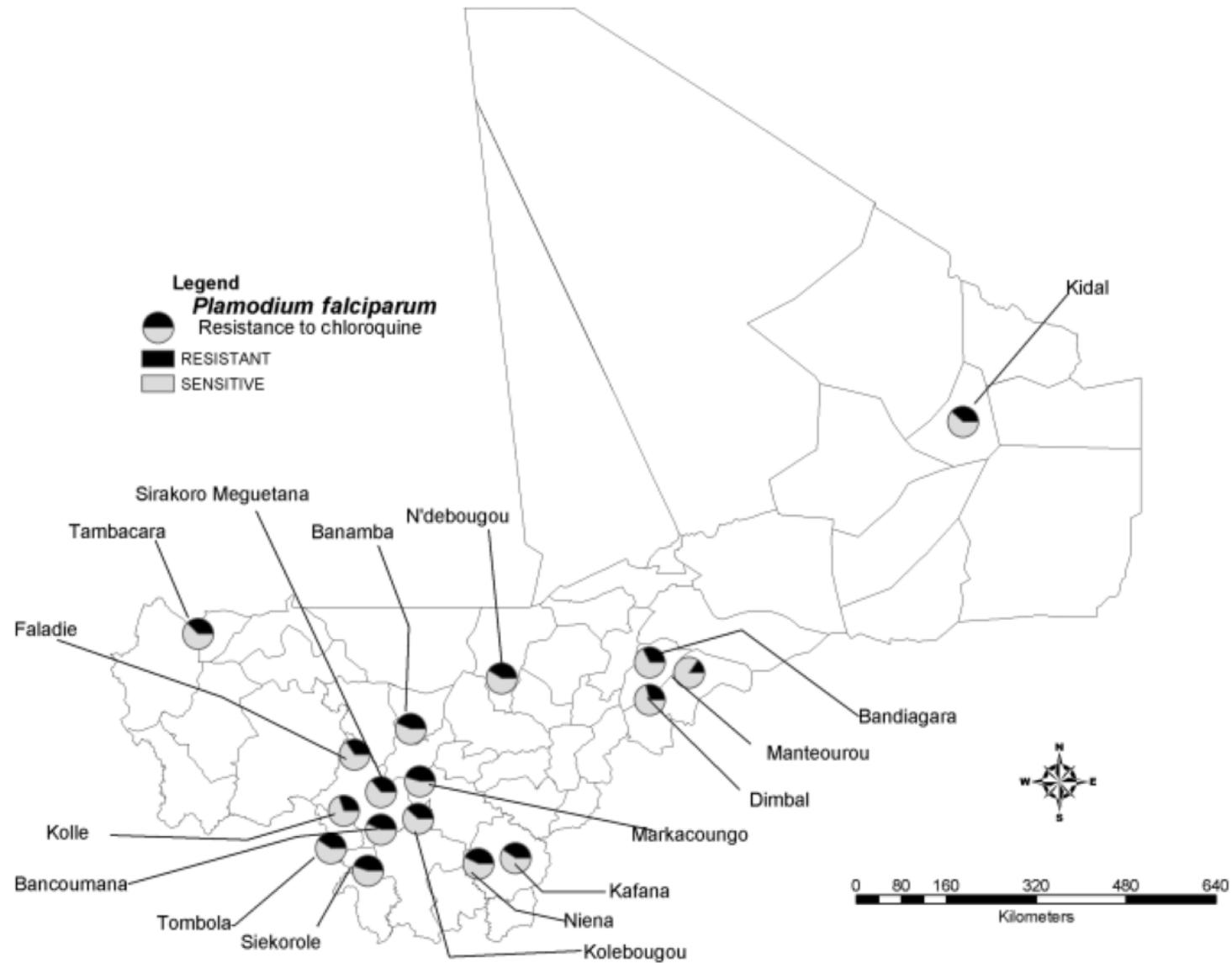


Fig. 3. Map of GRI predicted *in vivo* resistance to chloroquine in Mali.

Contribution dans la connaissance des mécanismes de résistance du paludisme aux antipaludiques

- DHFR (antifoliniques: diguanides, diaminopyrimidines),
 - DHPS (sulfones, sulfamides)
 - Chloroquine: PfMDR, cg2, Pfcrt,
-
- Ntoume F & Djimde A, Am J Trop Med Hyg, 2004; Djimde et al J Infect Dis, 2004
 - Djimde A et al, Am J Trop Med Hyg, 2003; Djimdé A et al, Lancet, 2001
 - Plowe et al, Am J Trop Med Hyg, 2001; Djimdé A et al, N Engl J Med, 2001
 - Doumbo et al, J Infect Dis, 2000; Djourté et al, Am J Trop Med Hyg, 1999
 - Djimdé et al, Am J Trop Med Hyg, 1998, 1996, 1995

6. Essais de médicaments antipaludiques

Essais cliniques (Halofantrine, Fansimef, Arthémeter)

- Participation aux essais de phase 3 multicentrique avant l' AMM
- Dolo A, Daou R. Thèses Pharmacie ENMP, Bamako 1985; Doumbo O *et al*, 1992; Danis *et al*, 1997; Minta *et al*, 1997

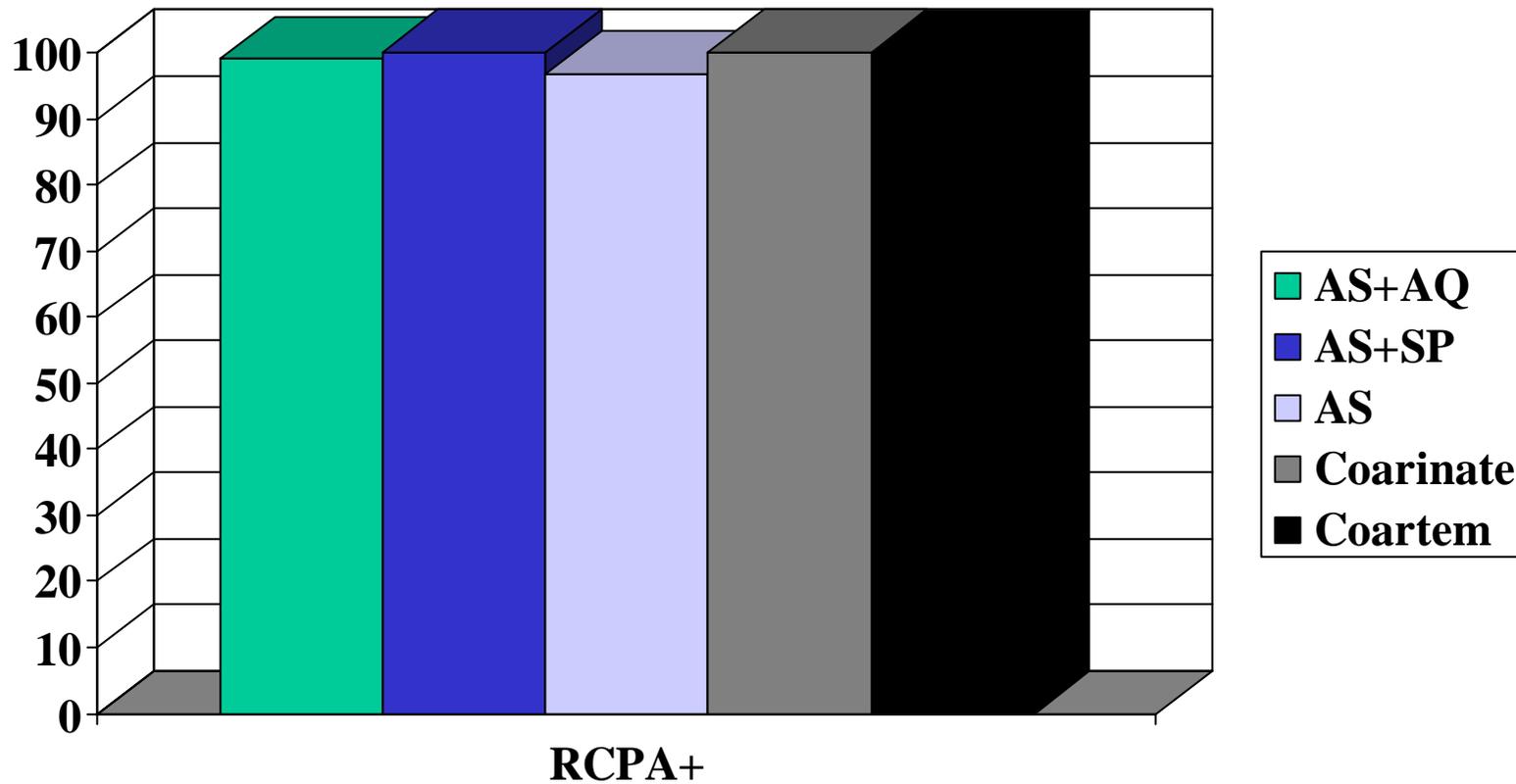
Pourquoi des combinaisons thérapeutiques?

- Prise en charge optimale du cas de paludisme +++
- Protection des antipaludiques encore efficaces ++
- Diminution de la transmission ++

Principales CTA testées au Mali

- Artésunate + Chloroquine (AS+CQ)
- Artésunate + Sulfadoxine/Pyrimethamine (AS+SP)
- Artésunate + Amodiaquine (AS+AQ)
- Artésunate + Sulfamethoxypyrazine/Pyrimethamine
- Artéméther-Luméfantrine
- Artésunate + Méfloquine

Effacité des CTA au Mali



Conclusion CTA

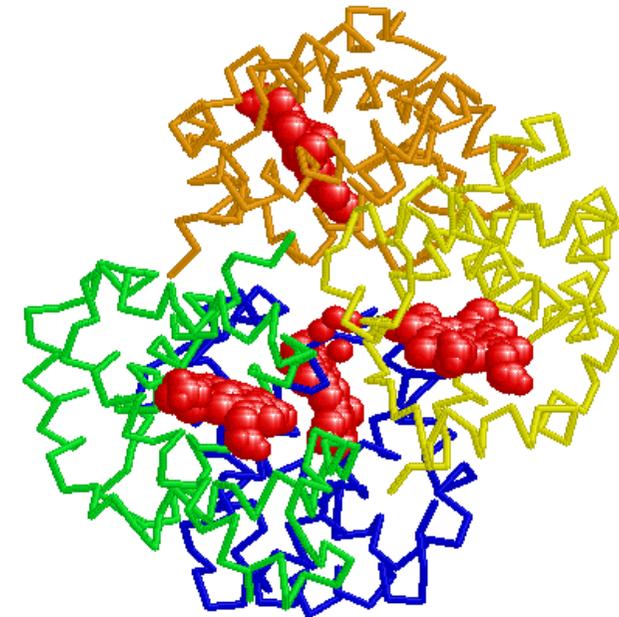
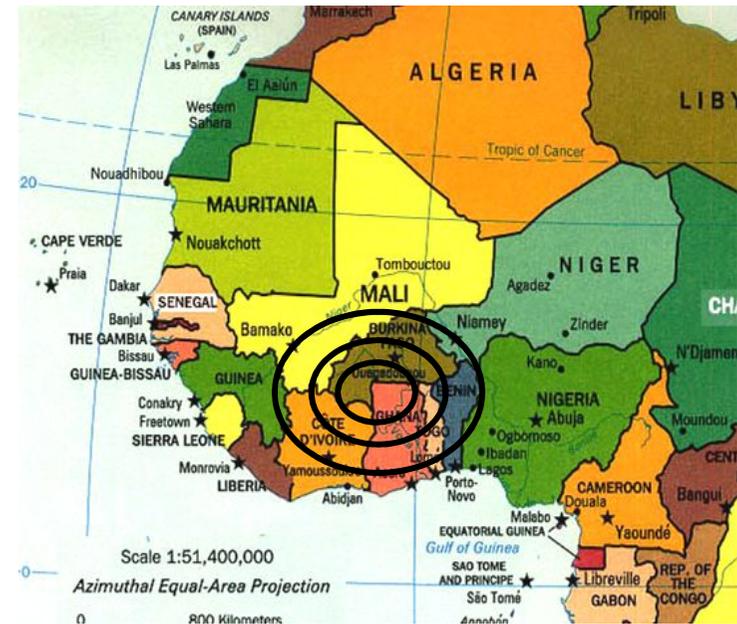
Au terme de nos études:

- Toutes les CTAs étudiées sont très efficaces et comparables, sauf l'AS+CQ qui est moins efficace
- Clairance de la fièvre plus rapide 24 h après traitement dans le groupe AS+AQ par rapport à AS+SP
- Clairance de la fièvre plus rapide 24 h après traitement dans le groupe Coarinate et Artequin par rapport au Coartem
- Aucun effet secondaire grave notifié
- Aucune anomalie biologique significative n'a été observée.

7. Aspects hématologiques du paludisme

Lesson from Mother Nature : The HbC Story

- Single point mutation
 - $\beta 6$: Glu \rightarrow Lys
- Originated and restricted to West Africa
- Usually asymptomatic
- HbC provides 80% protection against cerebral malaria
- What are the mechanisms?



HbC protects Dogon from severe malaria Agarwal et al., Blood 96:2358 (2000)

	No.	AA	AC	CC	AS
Reported	3,473	81%	15%	1%	3%
Non-severe	391	80%	16%	1.5%	2.6%
Severe	67	91%	4.5%*	0	4.5%
Odds Ratios			0.22		1.91



8. Paludisme et grossesse

Malaria and Pregnant Unit activities

**1. Malaria in Pregnancy prevention
strategies**

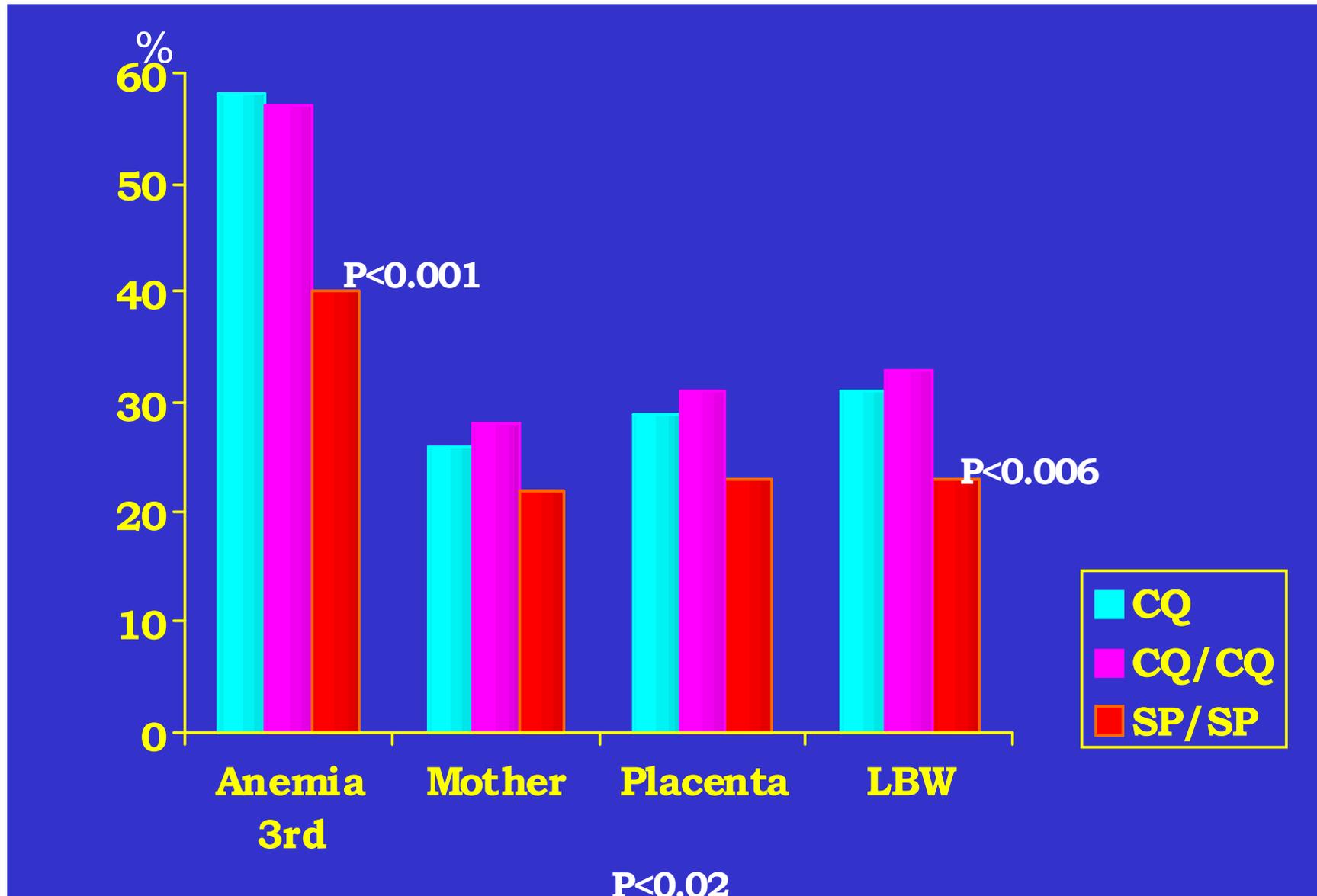
**2. Malaria Physiopathology:
Immunology of placental Malaria**

Dr Boubacar Traoré

Clinical trials (1)

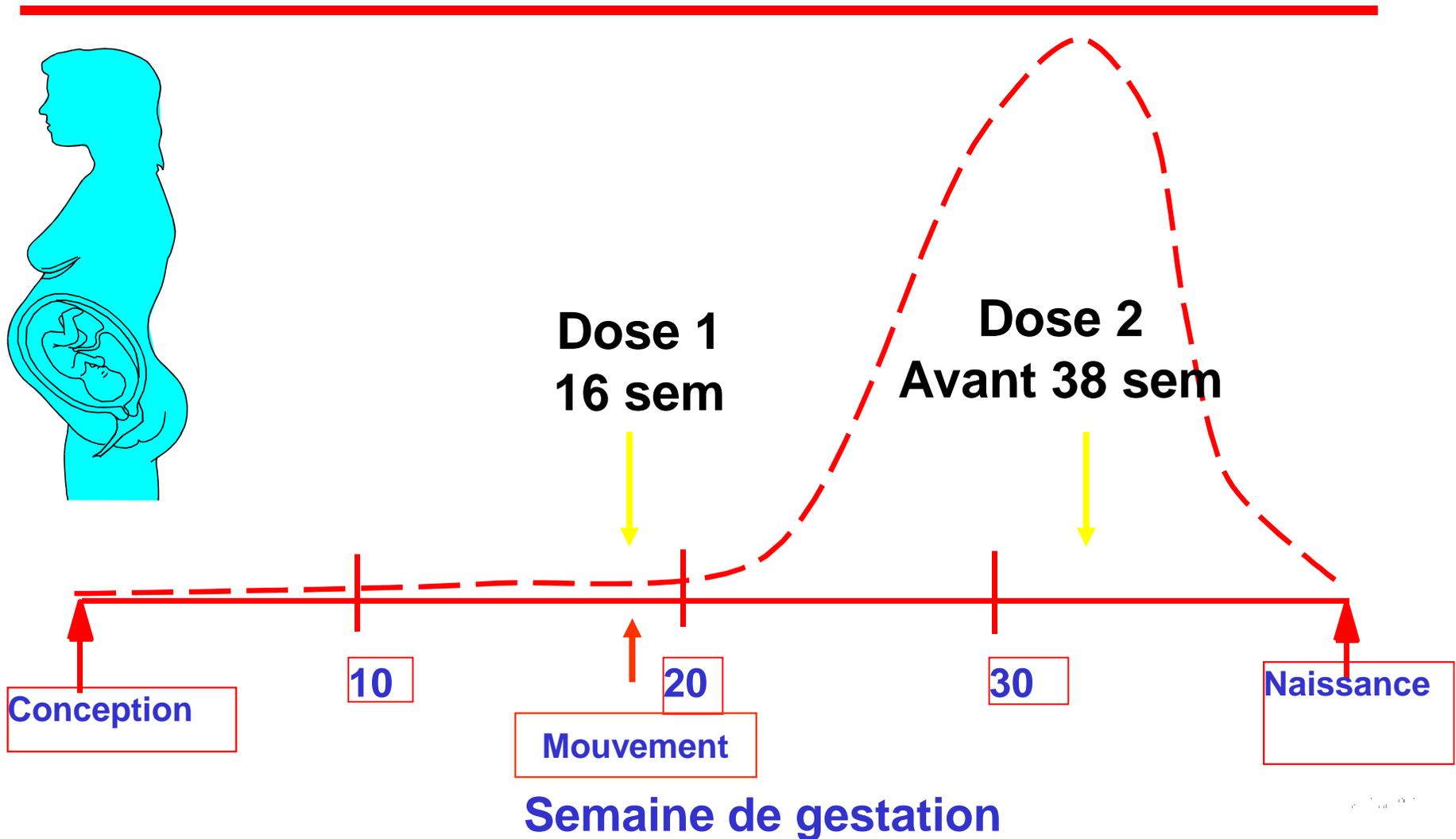
- Primigravidae & secundigravidae
- Randomize trial to evaluate the efficacy of 3 independent drug regimens to prevent:
 - Placental malaria
 - Low birth weight
 - anemia
- Drug regimens: weekly CQ, IPT with CQ, IPT with SP, 2 curative doses
- Koro & Bandiagara
- 1998-2001 (n= 1180)

Clinical trials results (2)



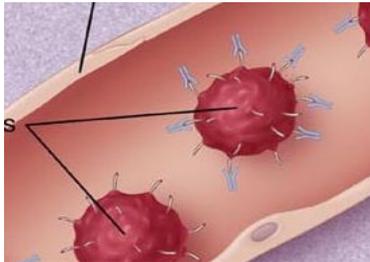
Traitement Présomptif Intermittent

Stratégie d'administration de la SP



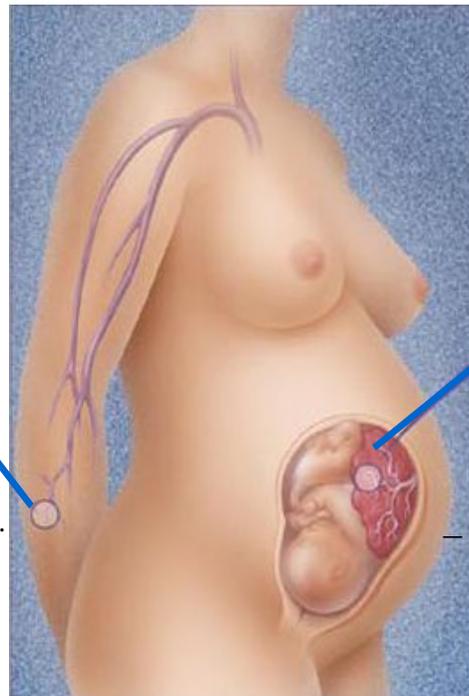
Malaria in Pregnancy: Physiopathology

Micro vessel



Adhesion molecules

CD36, ICAM-1, E-Selectin,
VECAM, PECAM-1/CD31 etc..



Placenta



Receptors

- CSA -Thrombomodulin
- Betaglycan
- Hyaluronic Acid
- Fc IgG
- receptor ?

Fried & Duffy, 1996, 1998, 2000

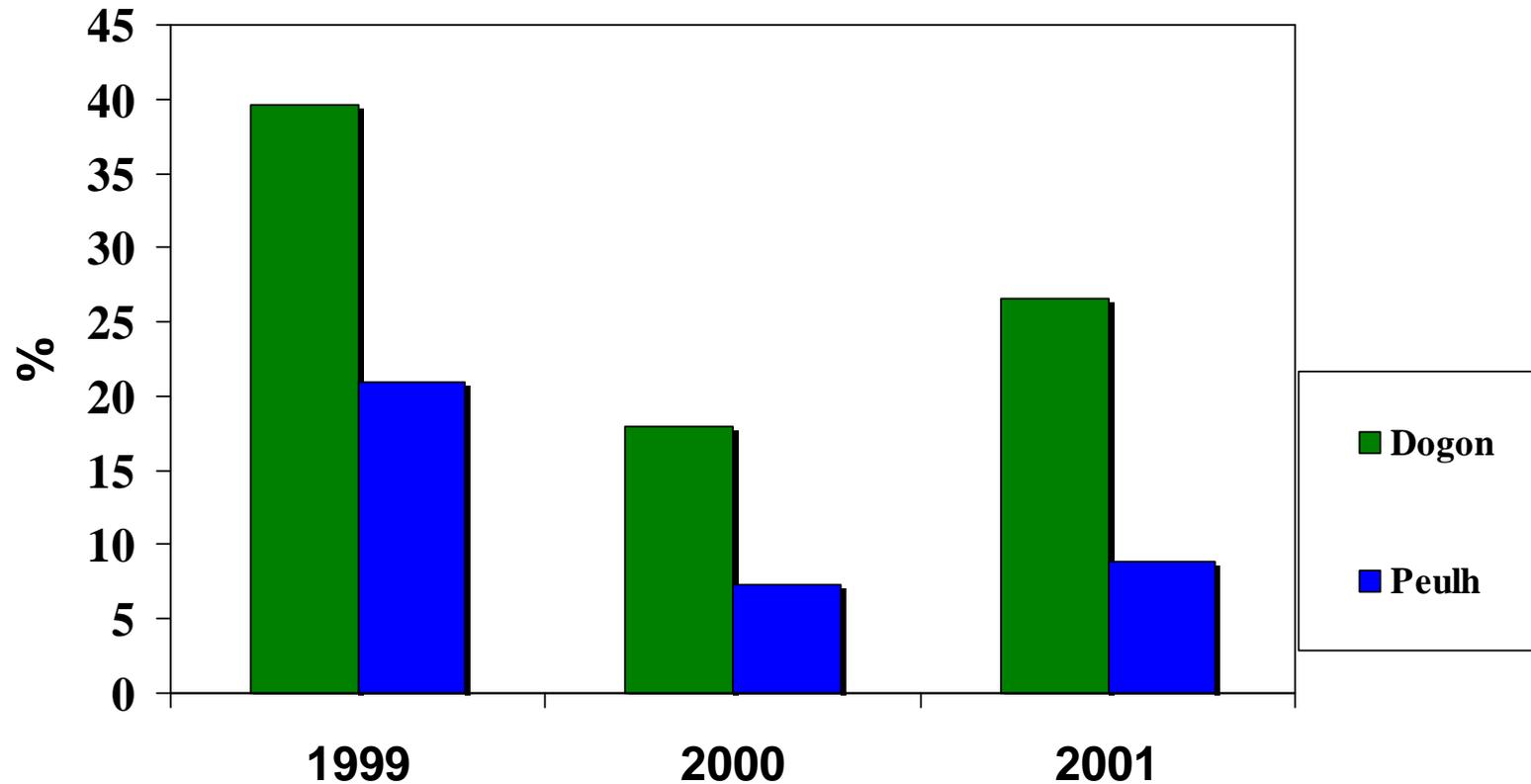
9. Immunologie / Immunogénétique

Etudes séro-épidémiologiques

Préparation du terrain des essais vaccinaux →
réponse immunitaire naturelle

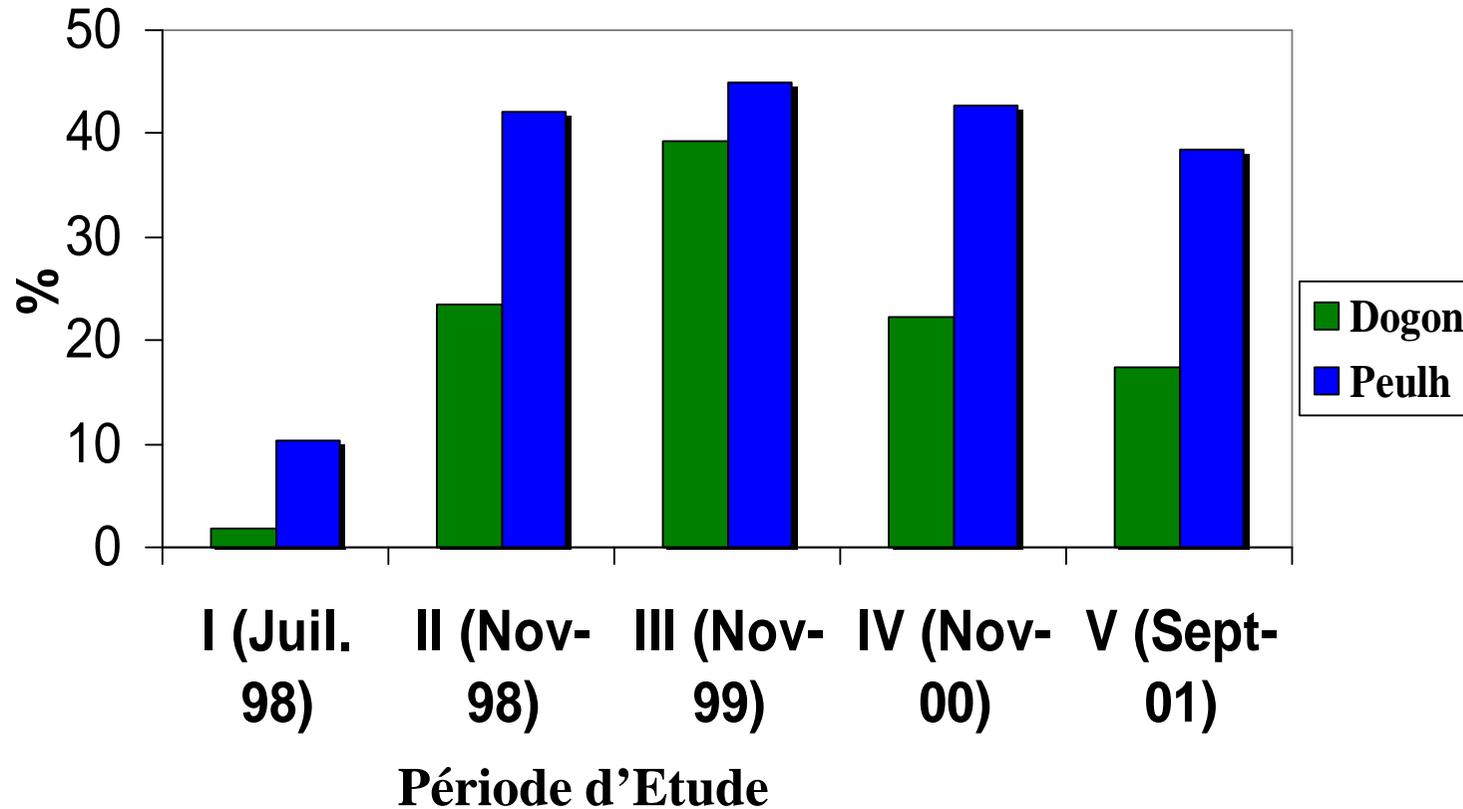
- 1) Réponse immunitaire anti-Meroite Surface Protein (MSP1) Koita O et N'Diaye M (1988 – 1991) : MSP1 (P190) à Safo; Muller et al, 1989; Fruh, 1990; Tolle, 1991.
- 2) Réponse immunitaire anti-« thrombospondin related adhesive protein » (anti-TRAP) et anti- circumsporozoite (CS) protein (Dolo A (1992 – 1994)
- 3) Réponse immunitaire anti-Apical Membrane Antigen (AMA1) and anti-MSP1 Dolo et al : AMA1 et MSP1 (2002 – 2005)

Paludisme et groupes ethniques



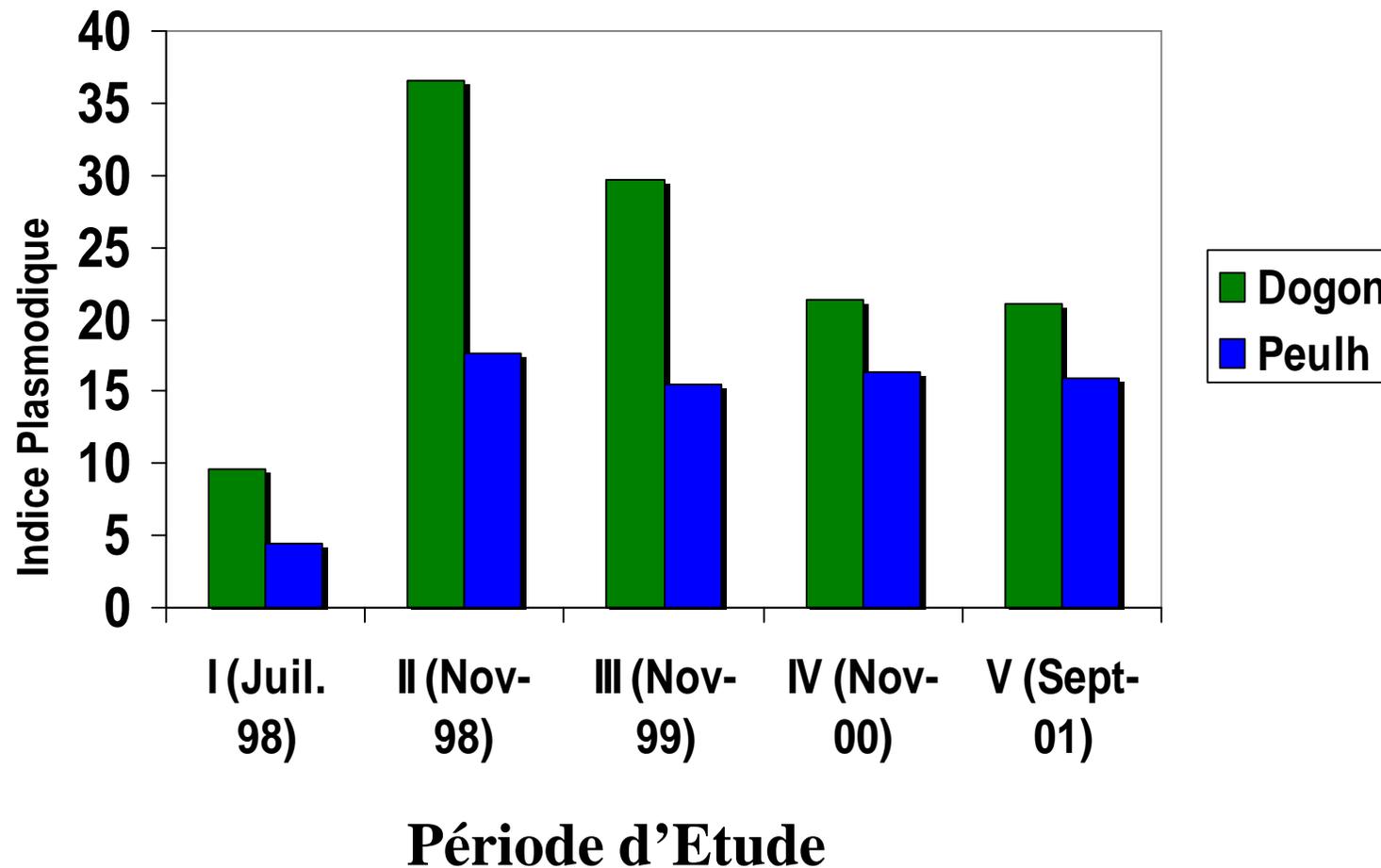
Distribution de l'incidence des épisodes cliniques selon les groupes ethniques et les saisons.

Paludisme et groupes ethniques



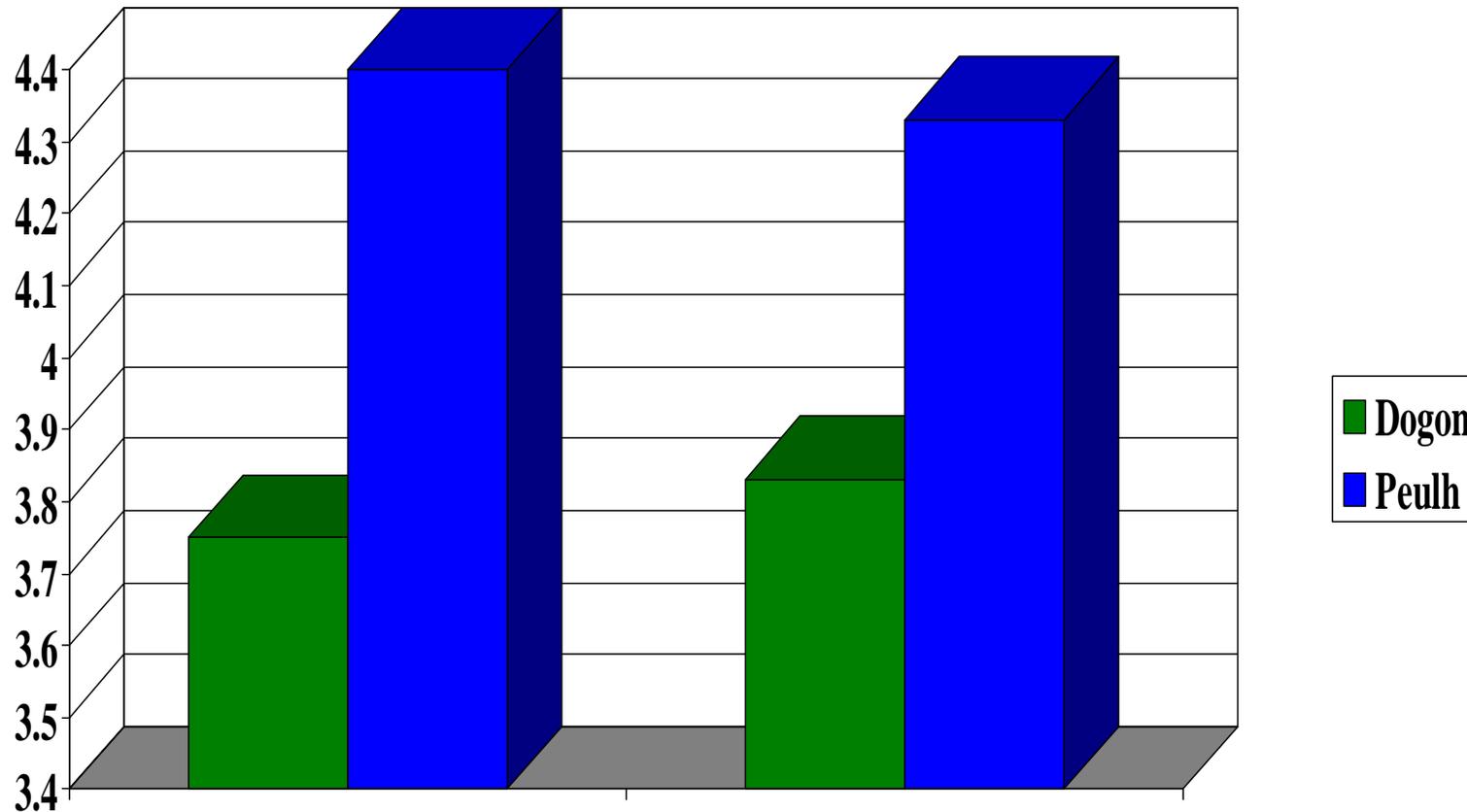
Indices spléniques dans les différents groupes ethniques au cours des enquêtes transversales.

Paludisme et groupes ethniques



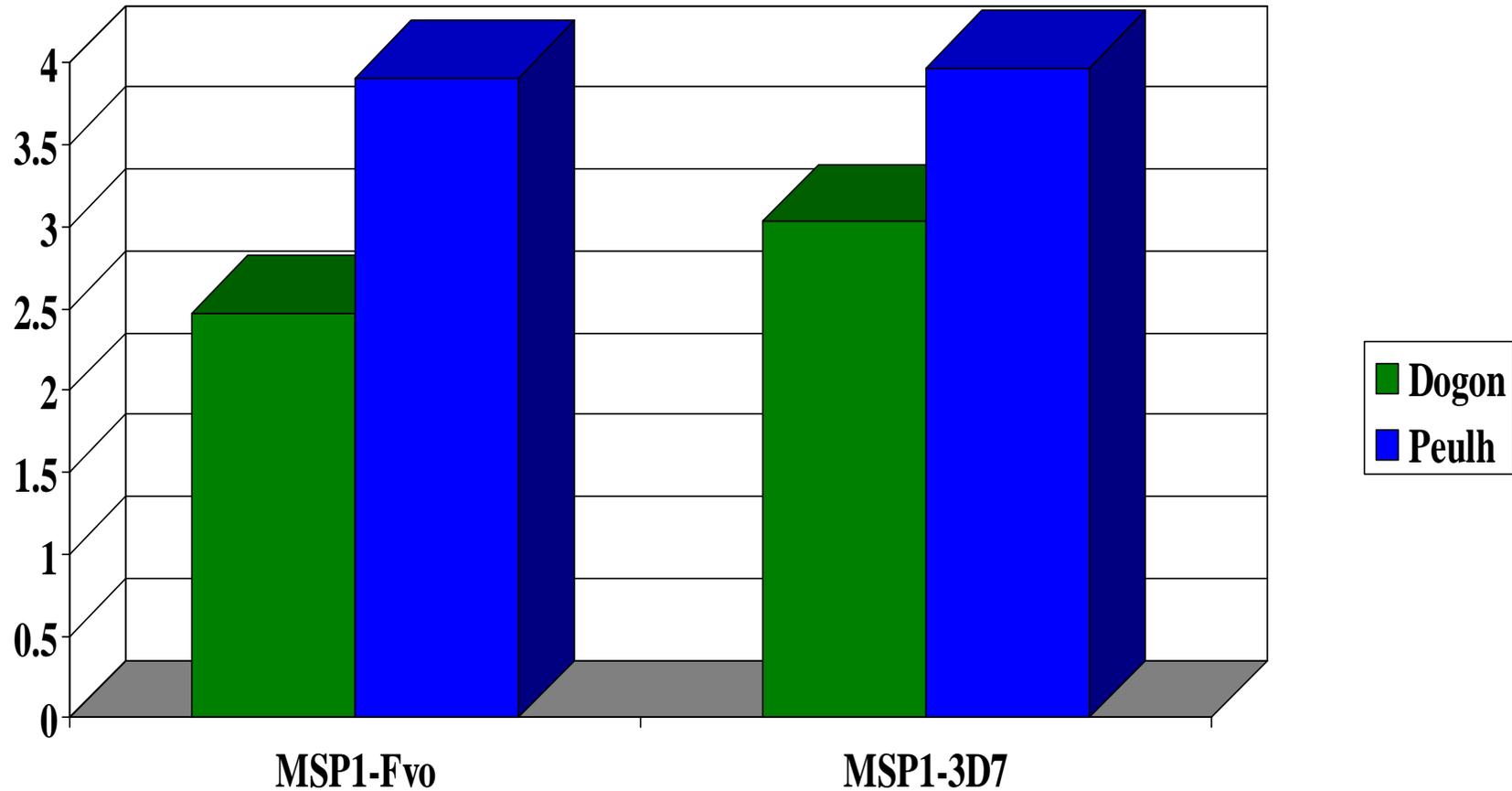
Indices plasmodiques dans les différents groupes ethniques au cours des enquêtes transversales.

Paludisme et groupes ethniques



Moyennes géométriques des anticorps anti-AMA1-Fvo et anti-AMA1-3D7 de *P. falciparum* entre les groupes ethniques.

Paludisme et groupes ethniques



Moyennes géométriques des anticorps anti-MSP1-Fvo et anti-MSP1-3D7 de *P. falciparum* entre les groupes ethniques.

10. Essais vaccinaux

Malaria Vaccines: Stages and Impact

Pre-erythrocytic

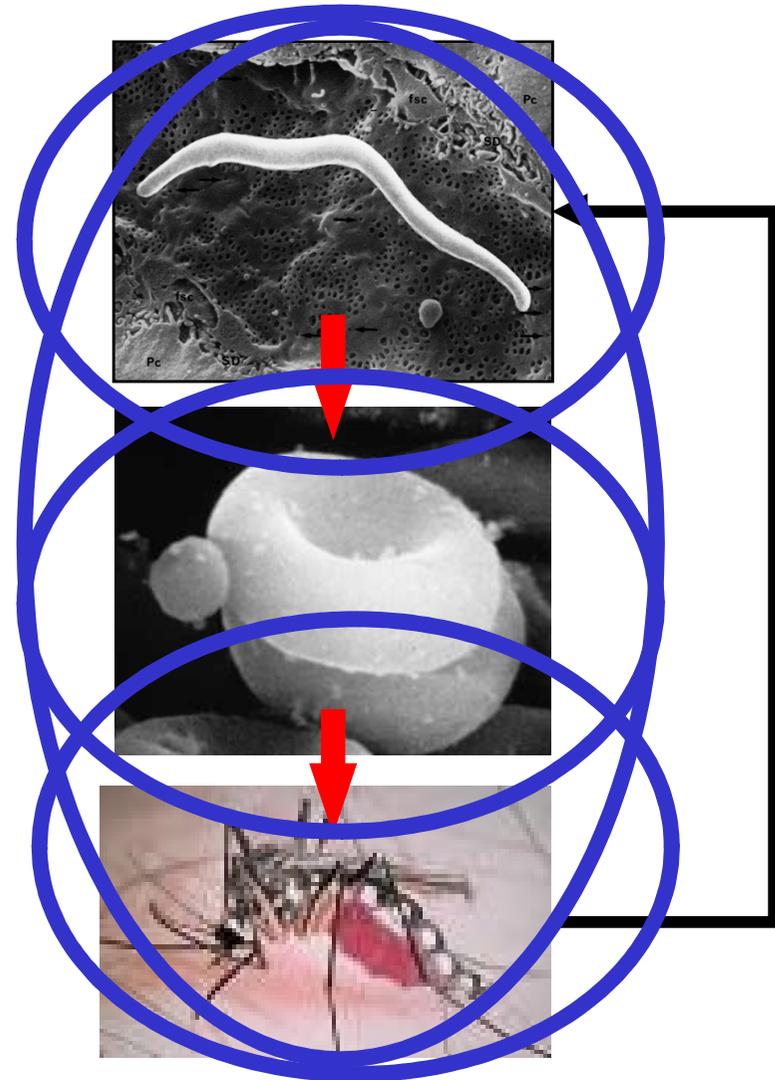
Vaccines to prevent infection and impact disease

Blood Stage

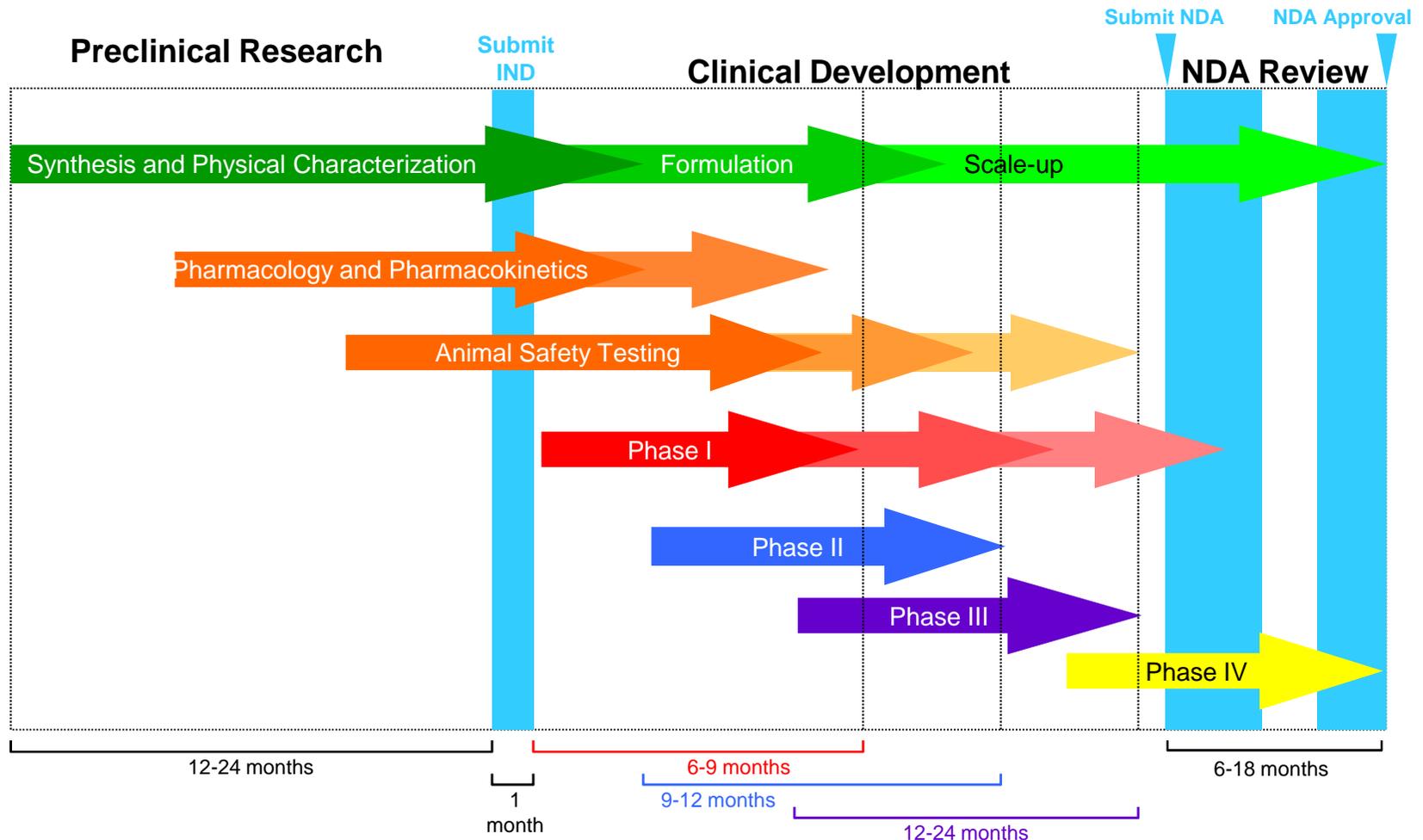
Vaccines to lessen disease

Transmission Blocking

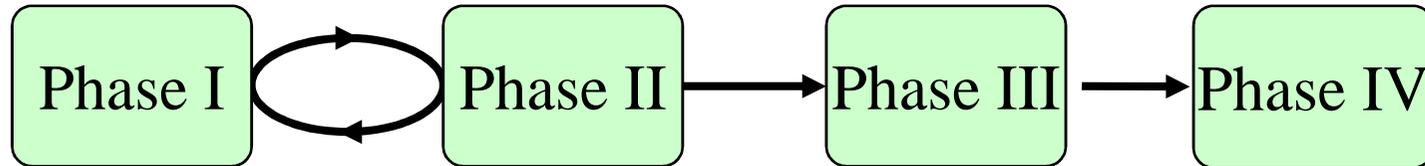
Vaccines to prevent transmission



Vaccine Development Pathway



Stages of a Vaccine Clinical Development Program



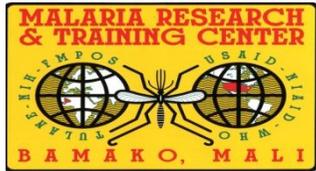
Type of Trial	Proof of Principle	Dose Ranging Scheduling <i>Preliminary Efficacy</i>	Pivotal Licensure Studies	Postmarketing Studies
Endpoints	Safety Immunogenicity	Safety Immunogenicity <i>Efficacy in Malaria Trials</i>	Safety Immunogenicity Efficacy	Safety Surveillance Secondary Endpoints Effectiveness
Typical Sample Size	10s	100s	Endpoint specific (100s-1000s)	>10,000s



Malaria Vaccine Studies in Mali



- 2003-2004, FMP1 trial in Bandiagara,
 - Phase I FMP1/AS02A vs. Rabies vaccines
 - Aim to assess safety and immunogenicity
- 2004-2005, AMA1 trial in Doneguebougou,
 - Phase I AMA1-C1/Alhydrogel vs. Recombivax HB® Hepatitis B vaccine
 - Aim to assess safety and immunogenicity
- 2004-2005, FMP2.1 trial in Bandiagara,
 - Phase I FMP2/AS02A vs. Rabies vaccines
 - Aim to assess safety and immunogenicity



Malaria Vaccine Studies in Mali



- 2006-2008
 - AMA1: PHASE 2, BANDIAGARA + BANCOUMANA
 - AMA1+GpG, PHASE 1, ADULTS, DONEGUEBOUGOU.
- 2008 - 2010, MSP3 trial in Sotuba,
 - Phase IIb MSP-3/Alhydrogel vs. Rabies vaccines in children 12-36 months
 - Aim to assess safety and immunogenicity, efficacy
- 2010 - 2012, BSAM (AMA1+MSP1),
 - Phase I AMA1/Alhydrogel vs. Euvax B® Hepatitis B vaccine
 - Aim to assess safety and immunogenicity

Essais vaccinaux antipaludiques au Mali

- Normes internationaux, Normes de FDA
- Bonne tolérance clinique,
- Immunogène

Conclusion

- Pharmacien est un acteur considérable dans le lutte contre la maladie (paludisme)
- Recherche sur le paludisme a fait d'importants progrès → stratégies de contrôle efficaces → éventuellement aboutir à l'élimination du paludisme comme problème de Santé Publique.

Citation de Pierre - Gilles de GENNES,
Prix Nobel 1991 de Physique

- “De part l'étendue de leurs connaissances, les pharmaciens sont parmi les rares personnes à pouvoir appréhender l'ensemble du monde réel”

Remerciements

- NOS MAITRES PHARMACIENS
- Pr P. RANQUE †
- Pr O. DOUMBO
- Pr A. S. MAIGA
- Dr A. DJIMDE
- Dr B. TRAORE
- Dr B. KOURIBA
- Dr M. DIAKITE
- Dr M B COULIBALY
- Dr D. DOUMTABE
- Dr A. GUINDO
- Dr M TEKETE
- Toute l'équipe du MRTC
- Ordre des Pharmaciens
- Rectorat/Univ. Bamako
- Ministère de la santé
- Tous les partenaires
OMS, NIH/NIAID,
AIEA, Universités
africaines, européennes
et américaines, AUF,
CEE, AUF, USAID,
CDC, AMANET,
WRAIR, CVD Maryland

MERCI DE VOTRE ATTENTION

