

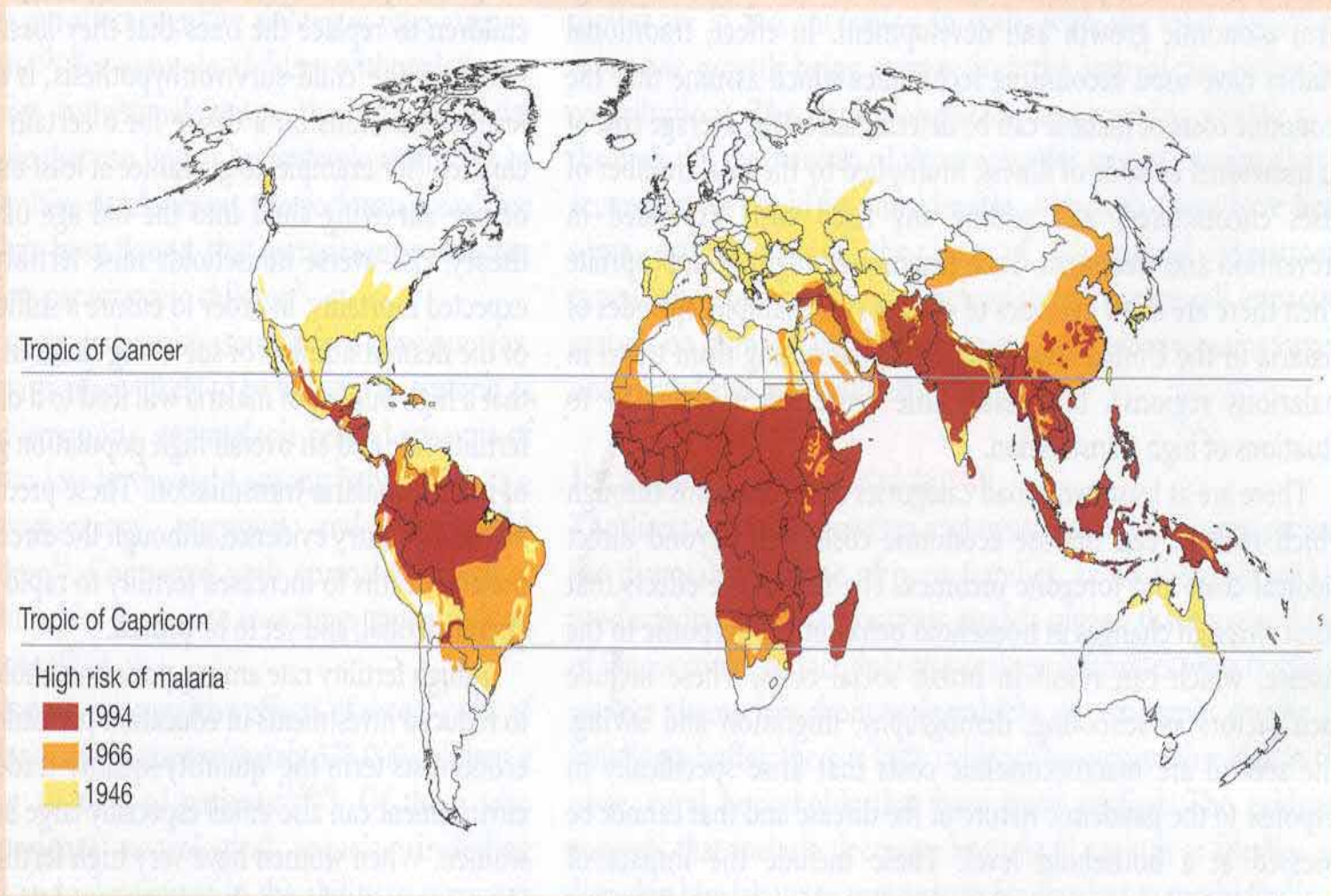
***Universités d'Afrique Francophone
et la Connaissance au service du
Développement: Le Centre de
Formation et de Recherche sur le
Paludisme, Univ. Bamako, Mali***

***Ogobara K. Doumbo, MD, PhD
Directeur PER-MRTC/DEAP/FMPOS
Université de Bamako, Mali***



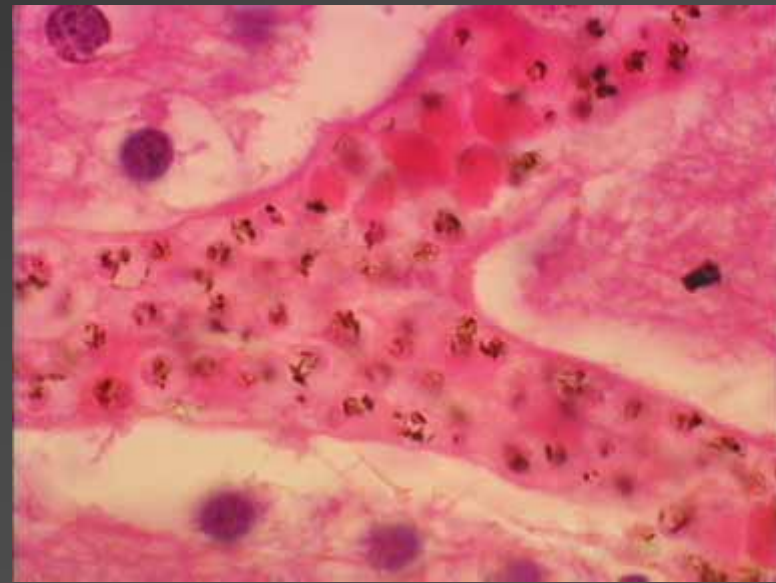
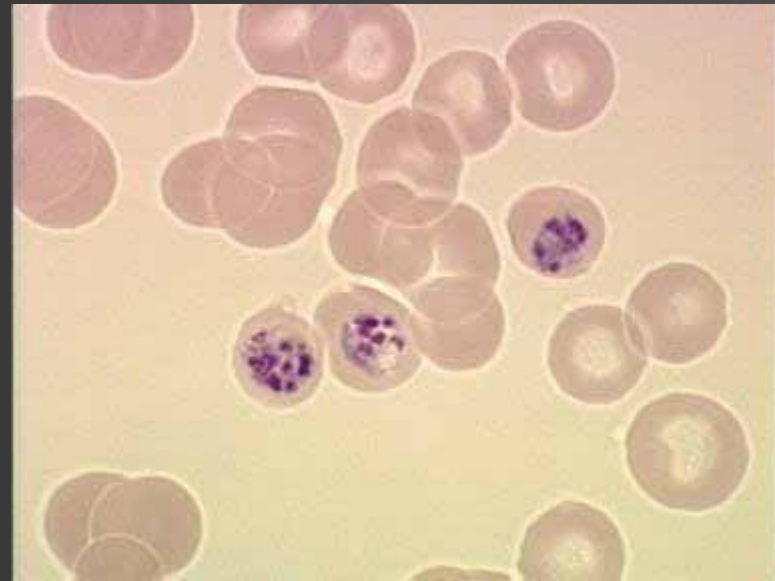
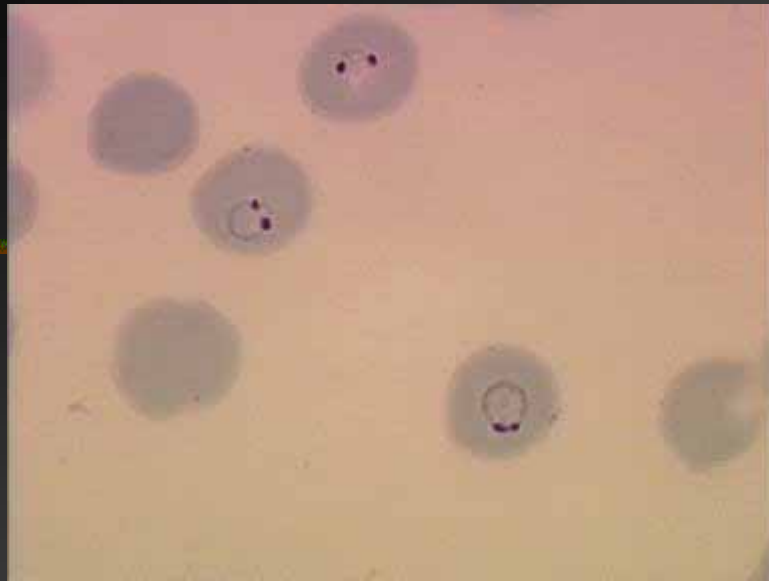
Distribution Mondiale du paludisme

Figure 1 Global distribution of malaria. The changing global distribution of malaria risk from 1946 to 1994 shows a disease burden that is increasingly being confined to tropical regions.



Le paludisme Cérébral, une réalité quotidienne en Afrique, La Tragédie inexplicable du 21eme siecle! (30 secondes)





Parasite Factors

Drug resistance
Multiplication rate
Invasion pathways
Cytoadherence
Rosetting
Antigenic polymorphism
Antigenic variation (PIEMP1)
Malaria toxin

Host Factors

Immunity
Proinflammatory cytokines
Genetics (sickle cell trait, thalassemia, ovalocytosis, Gerbich RBC, CD36, TNF α , ICAM1, CR1, MHC locus)
Age (no cerebral malaria in infants)
Pregnancy

Geographic and Social Factors

Access to treatment
Cultural & economic factors
Political stability
Transmission intensity (*Anopheles* spp., seasonality of transmission, infectious bites per year, epidemics)



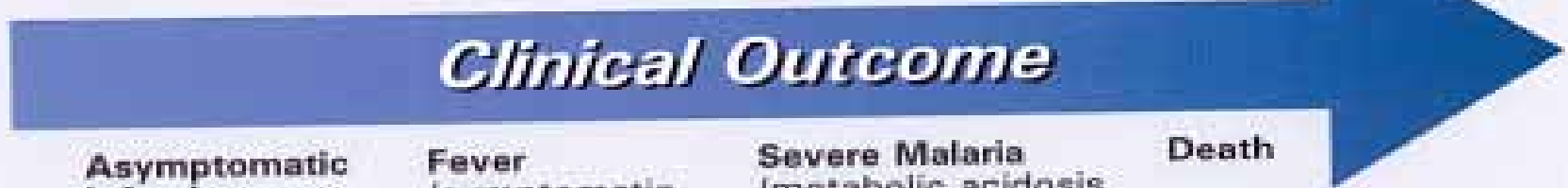
Clinical Outcome

Asymptomatic Infection

Fever (symptomatic infection)

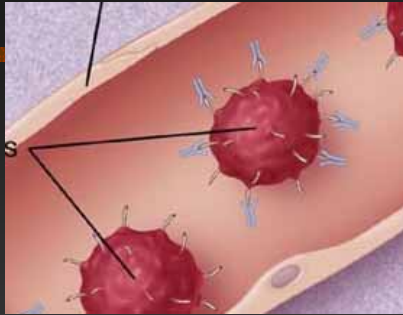
Severe Malaria (metabolic acidosis, severe anemia, cerebral malaria)

Death



Physiopathologie du Paludisme / grossesse

Micro vessel



Placenta



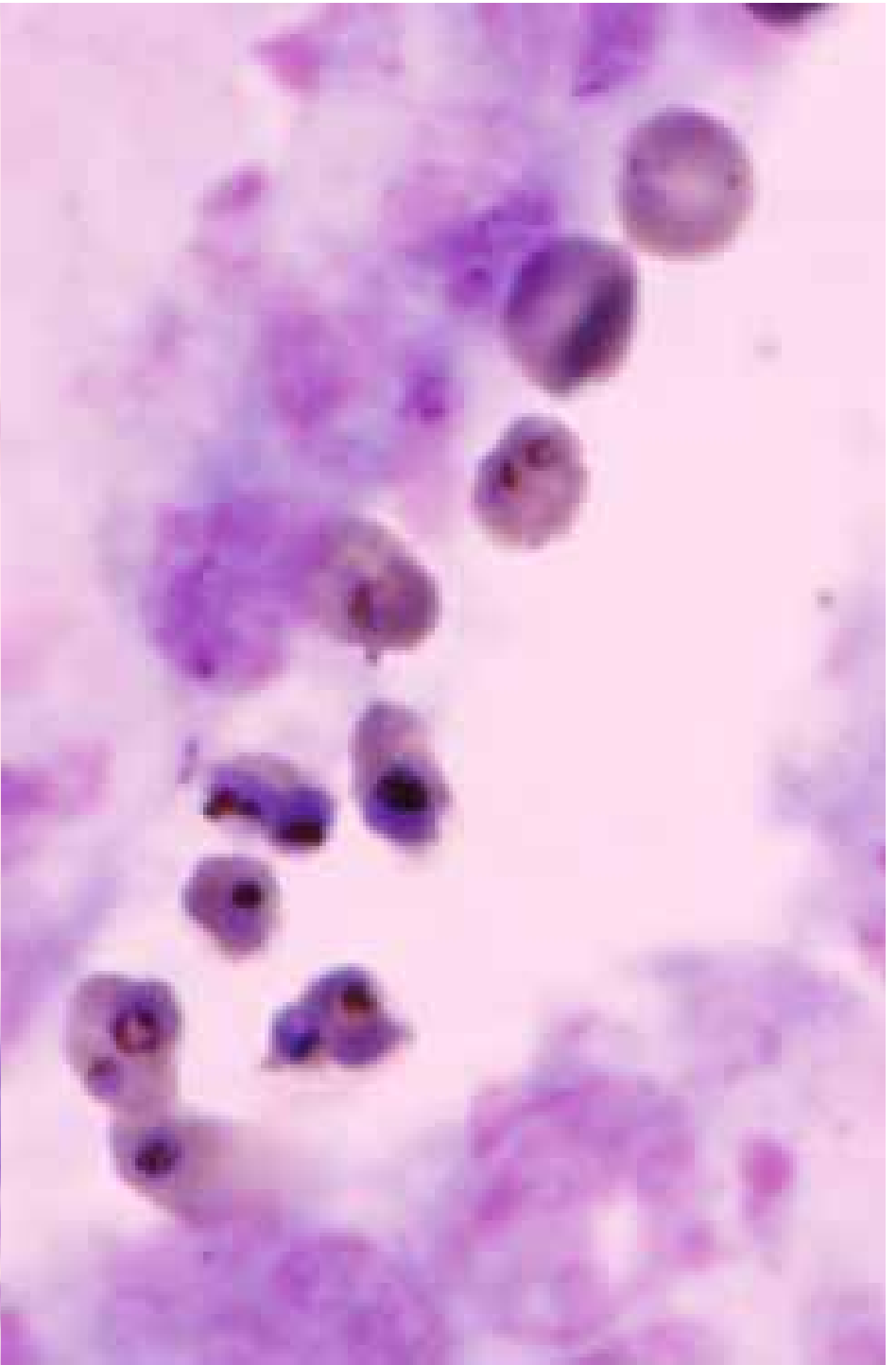
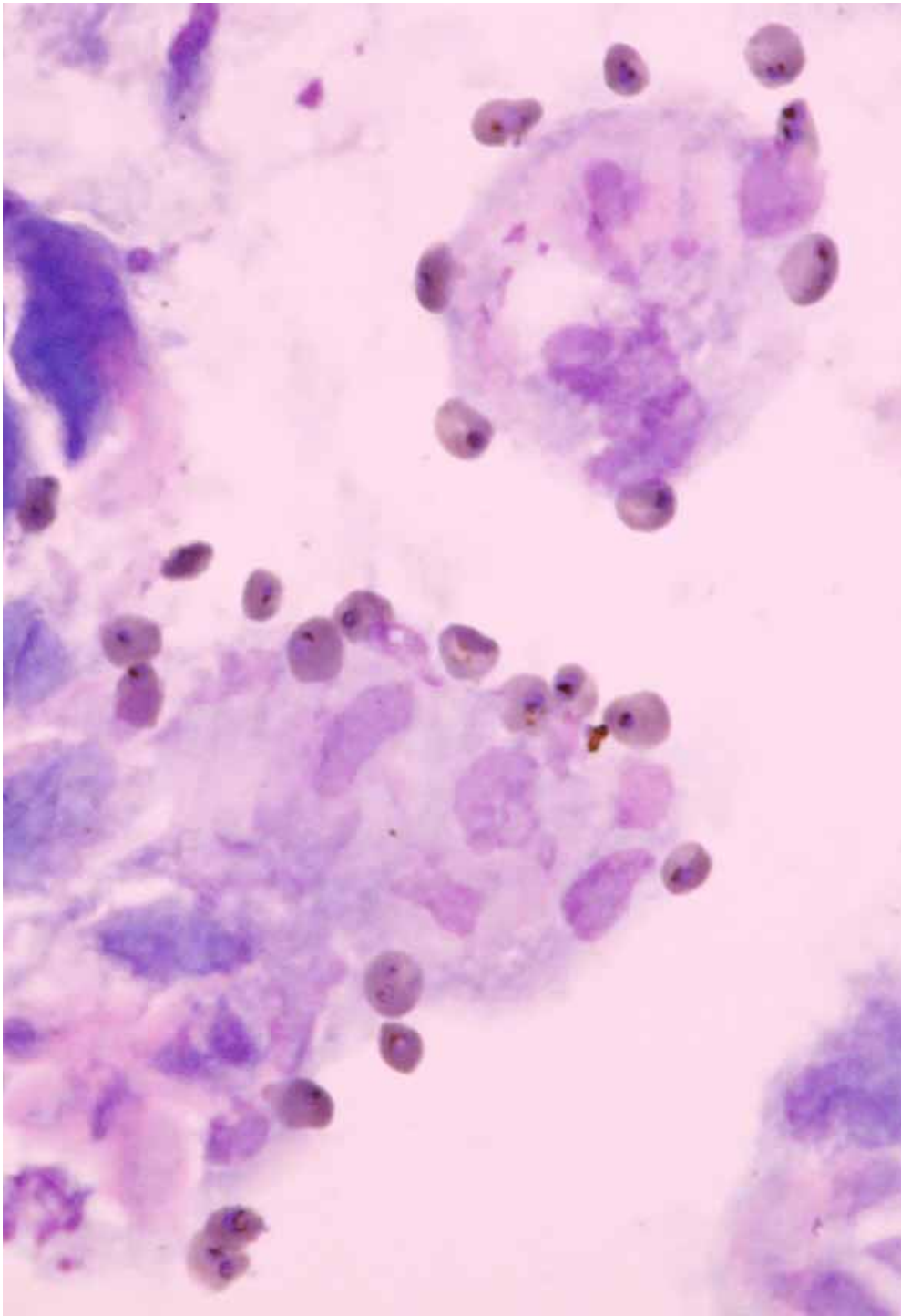
Adhesion molecules

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

Receptors

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

Fried & Duffy, 1996, 1998, 2000



Besoin de Développement de Capacité de Recherche Competitive en Afrique sur le Paludisme

■ Poids social et économique du paludisme

- Un enfant meurt de paludisme toutes les 30 secondes,
- Impact sur la grossesse (mère, fœtus, enfant, famille)
- Sequelles Neurologiques á long terme (10-15%) incompatible avec la créativité d'une nation
- Impact Economique (journées de bonne santé perdues, coût financier)
- Malaria co-infections (bacteries, virus, parasites)??

■ VISION DE VACCINS ANTI-MALARIA (March 2005) => PRÉSENCE AFRICAINE+++

- By 2015 license a malaria vaccine = 50% effective;
- By 2020, license a malaria vaccine $\geq 80\%$ effective

DEAP (P. RANQUE 1976: “The Man”)
(1)

Centre de Formation et de Recherche sur le Paludisme
Génération F1 de Maliens
(3)

Génération F2 de Maliens (1992)
(12)

Génération F3 de Maliens (2000)
(24)

MRTC Units

Entomology Molecular Biology
G Dolo

Vector Ecology
SF Traoré

Transmission-blocking Vaccine Unit
A Touré

GIS/RS
S Doumbia /N Sogoba

Parasite Epidemiology
O Doumbo/M Diallo

Mali Malaria Vaccine Development Unit
O Doumbo/MA Théra

Medical Antropology
S Diarra

Biostatistics/Data Management
A Dicko/I Sagara

Drug Resistance/Molecular biology
A Djimde

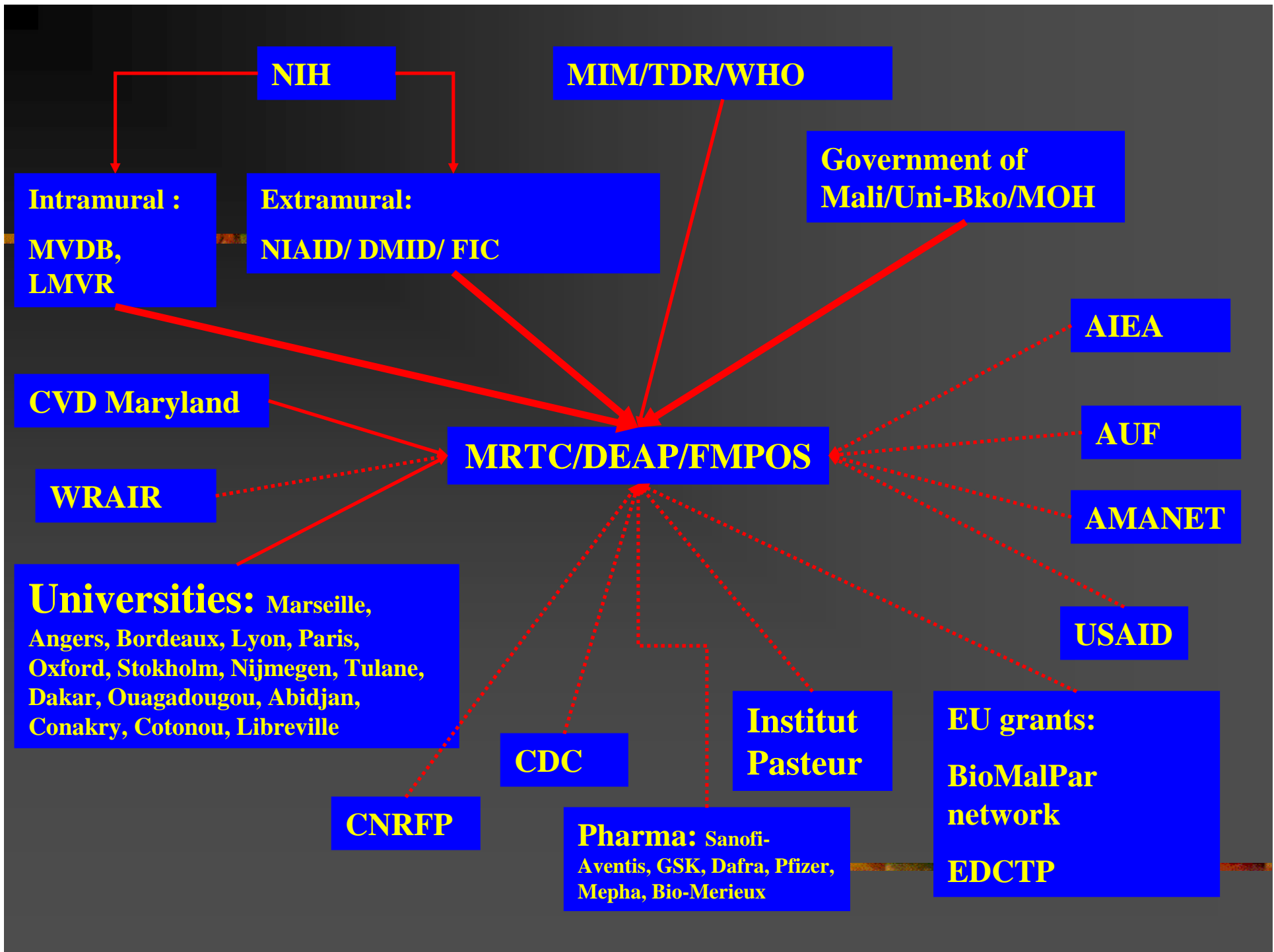
Parasite Immunology/Immunogenetics
A Dolo/Y Cissoko

Parasite Molecular Biology
A Ouattara

Malaria Pregnancy Physiopathology
B Traoré/K Kayentao

Computer Network/Informatics
O Touré/S Soumaré

Hemoglobinopathy and Malaria
D Diallo/A Guindo



CONTEXTE INTERNATIONAL

- Intégration africaine : UMEOA, CDEAO, NEPAD
 - Système standardise de promotion des enseignants du supérieur: CAMES
 - Mondialisation de l'information et la communication: TIC
 - Partenariat croissant dans les TIC
 - Volonté d'aide des universités africaines, AUF, TDR
 - Quelle Solution adaptée pour l'université africaine de développement au du 21eme siècle ??
-

COMMENT COMBLER LE RETARD DES PAYS AFRICAINS

- E-Learning est une révolution pédagogique qui permettra aux PED de combler leur retard,
- Technologies disponibles au nord,
- Accès à l'information scientifique,
- Transfert de Technologies et Infrastructures,
- Formation du personnel de soutien → maintenance
- Formation des enseignants et des étudiants → échanges scientifiques,
- RECHERCHE UNIVERSITAIRE COMPÉTITIVE EN AFRIQUE
- → SCIENCE EVIDENCE BASED DECISION +++

Exemple du MRTC/DEAP/UoB

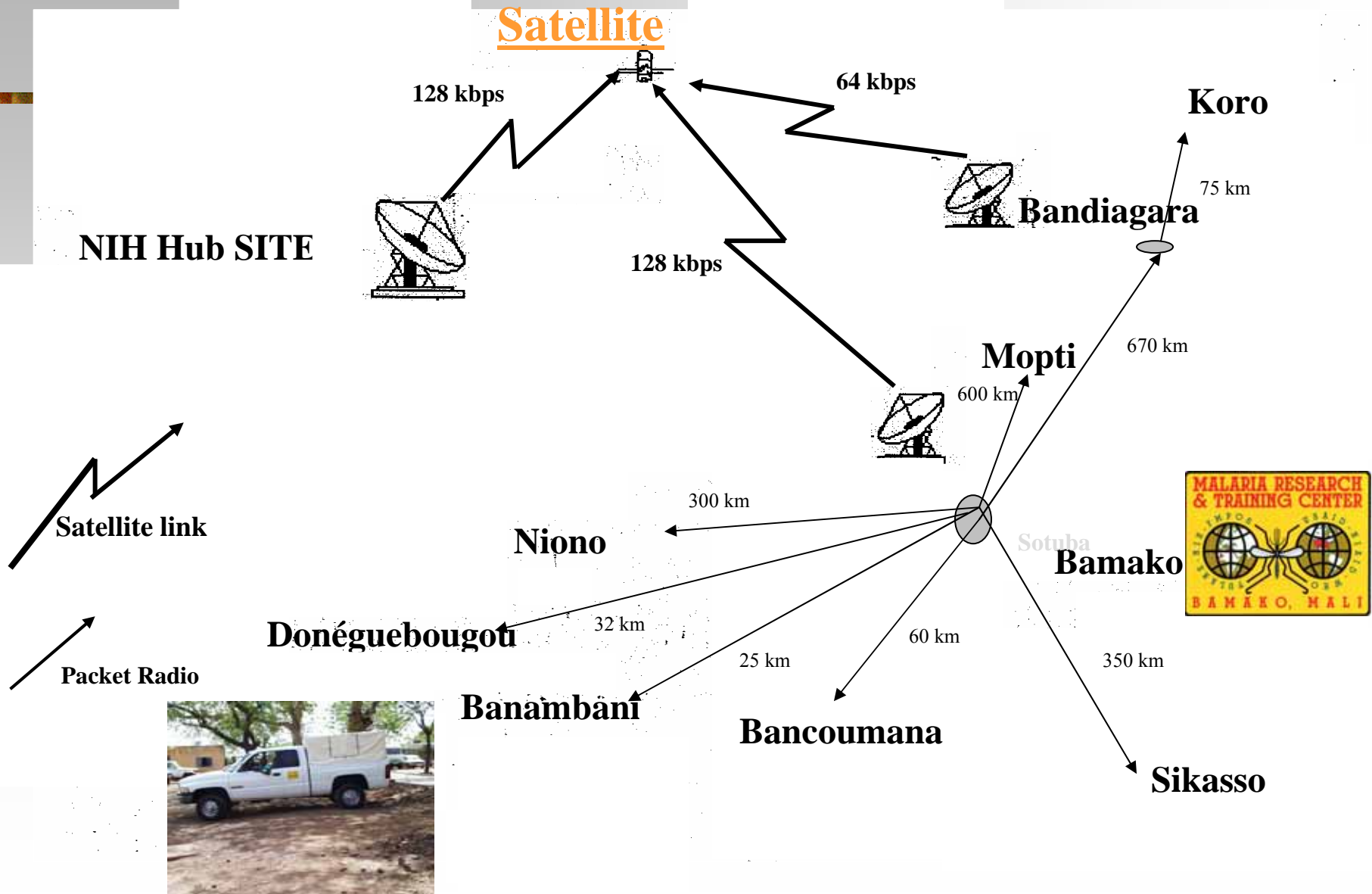
- Le Malaria Research and Training Center =Centre de recherche et de formation sur le paludisme a été crée par le gouvernement de la république du Mali en 1992.
- Effort de Collaboration:
 - DEAP/FMPOS,
 - LPD/NIH/ USA
 - Rockefeller Foundation,
 - Université de Marseille/ France
 - Universite La Sapienza/ Rome /Italie
 - TDR/WHO.
 - Gvt du Mali: Ministère Éducation et Ministère de la Santé

MRTC/DEAP = « Focus Malaria »

- MRTC est un centre de recherche et de formation sur le paludisme dans le Département d'Épidémiologie des Affections Parasitaire à la faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto -Stomatologie de l'Université de Bamako, Mali
- Impliqué dans différents aspects de recherche sur le paludisme avec comme but de développer et tester des stratégies appropriées pour contrôler le paludisme au Mali, et dans les pays endémiques : médicaments, vaccins en collaborations avec les partenaires du nord (USA, Eu) et Afr.
- MRTC travaille en collaboration étroite avec le Programme National de Lutte contre le Paludisme et est le Ministère de la santé du Mali
- MRTC est un outils de formation spécialisée du Ministère de l'Éducation, de la santé, de l'OMS, de l'AIEA et de l'AUF ect..



Description de l'aire du Réseau



Laboratoires Central de Bamako

- Laboratoires d'Immunologie :
 - Cellular & Humoral immuno assays
- Hematologie et Biochimie (CLIA Standard)
- Data Management: File Maker®, Access, SPSS, STATA
- Documents sources info stockées et des Facilités d'audit scientifiques
- Facilités de Communication: network (Réseau Interne de 512 Kb), GIS/GPS
- Culture continue *du P. falciparum/ Insectarium*
- Laboratoires de Biologie moléculaire

Procédures de sélection de jeunes chercheurs au MRTC

- Depuis les petites classes à la FMPOS ==> Majors de promotions (Médecine, Pharmacie, Science) -> qualité intellectuelle et Autonomie scientifique
- Commis pour le développement de son pays.
- Travailleur avec un esprit d'équipe
- Accepte de travailler dans les villages
- Le candidat doit mériter sa place dans l'équipe
- Affectation à un « Mentor » et plan de carrière

Personnel Formé par le MRTC/DEAP depuis 1992.

- MD/PharmD + PhD: 08
- MD/PharmD + PhD candidates: 6
- PhD: 8
- PhD candidates: 5
- MD/PharmD + Master degree: 5
- MD/PharmD + Master candidates: 6
- Master candidates: 3
- MD: 13; PharmD, candidates: 6
 - *30 chercheurs avec un diplôme de doctorat (25 Maliens et 05 pays Africains)*
- Administrateur de Projects(3), Administrateurs de réseau télématique (2), de niveau Msc.

Domaines d'Expertise au MRTC/DEAP/FMPOS

- Épidémiologie et Biostatistiques,
- Biologie Moléculaire
- Immunologie et Immunogénétiques
- Essais Clinique, GCPs, GLPs, Ethique dans la recherche
- Entomologie et entomologie moléculaire
- Résistance moléculaire aux médicaments
- Développement de candidats vaccins

Résultats du MRTC/DEAP/FMPOS

- Réduction de la létalité du paludisme en collaboration avec les Tradi-Thérapeutes et les acteurs locaux: Bandiagara, Donéguébougou, Kangaba,
- Mise en place des TPI pour la femme enceinte et les enfants
- Formation et stabilisation de 30 chercheurs maliens et africains au MRTC depuis 1992.
- Développement de sites d'essais vaccinaux (ICH et FDA compliance

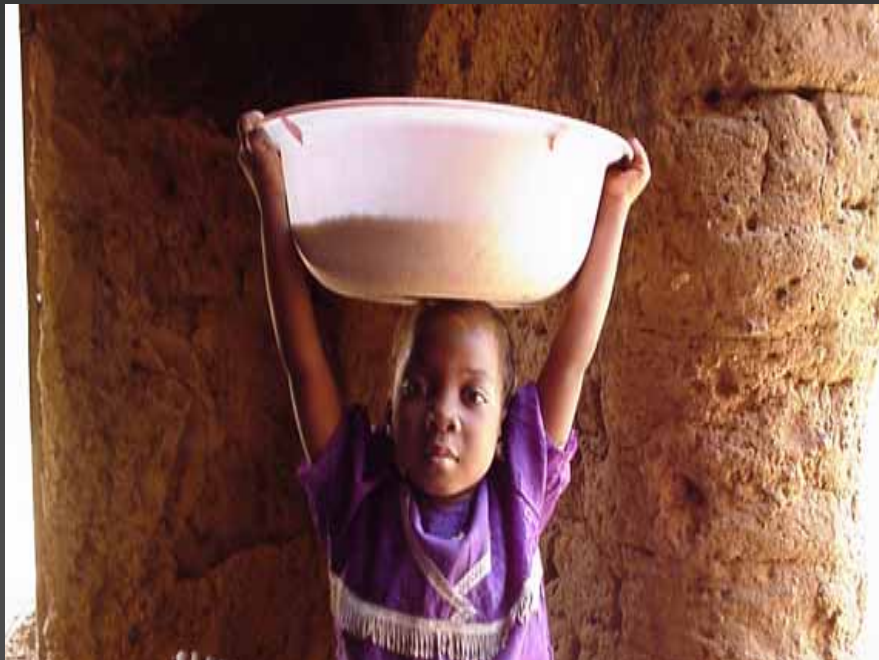
Objectif de Capacity Building du MRTC de 1992-2005= Atteint

- Formation et Stabilisation dans au Mali de 25 chercheurs de niveau, MD/PharmD + PhD or MSC
- MRTC est une école de formation doctorale dans la sous-région: DEA/PhD: Parasitologie-Entomologie Médicale et Moléculaire, en co-tutelle avec d'autres universités; EU, Africaines, USA
 - Burkina Faso, Guinée, Tchad, Niger, Caméroun, Gabon=> Accompagnement /pays d'origine
- MRTC organise des formations de courte durée
 - Atelier de Méthodologie Recherche (TDR/WHO)
 - Atelier Analyse et Gestion de données (AMANET)
 - Atelier de Biologie Moléculaire
 - CSE/AFRO-OMS

Le paludisme Cérébral, une réalité quotidienne en Afrique, La Tragédie inexplicable du 21eme siecle! (30 secondes)

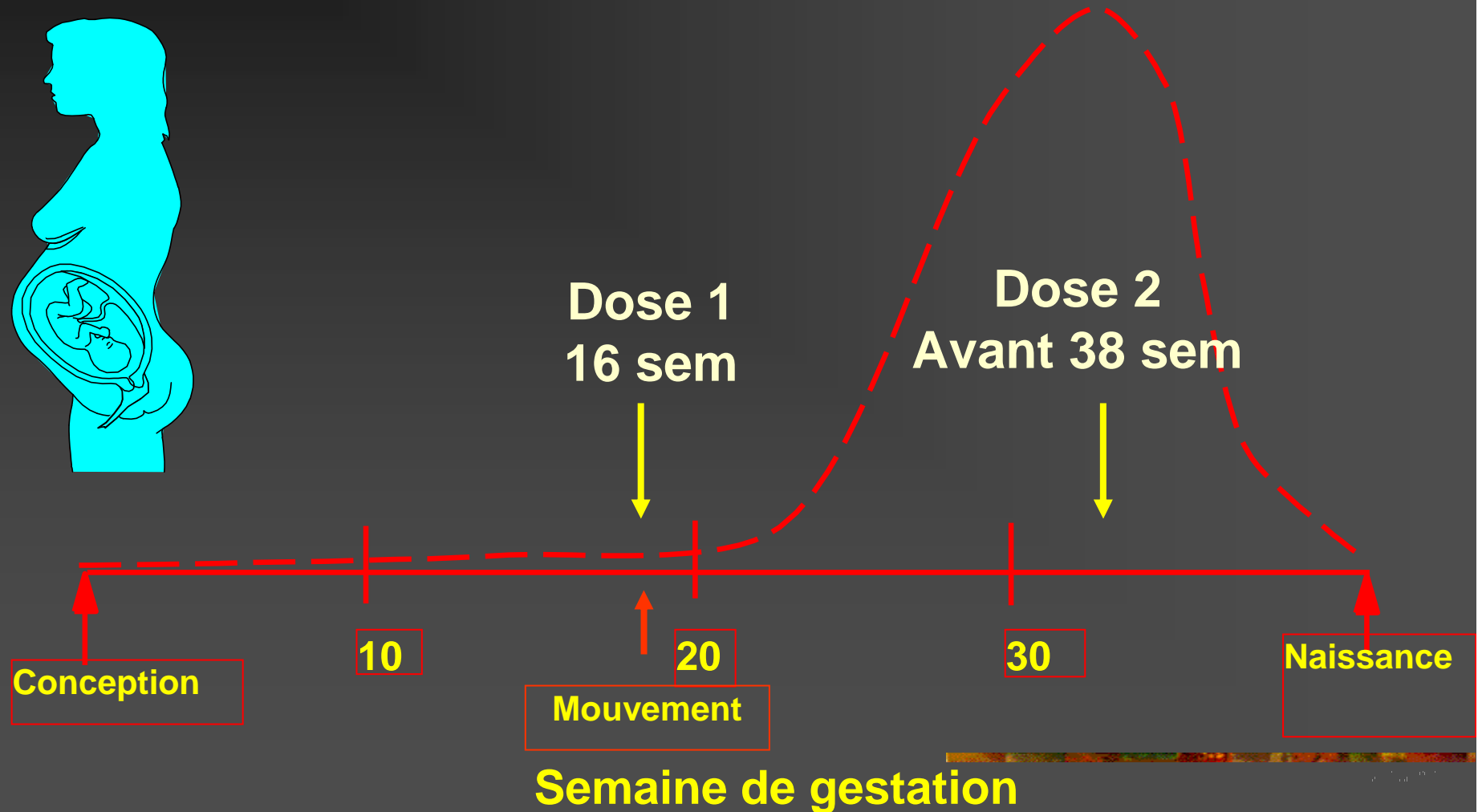
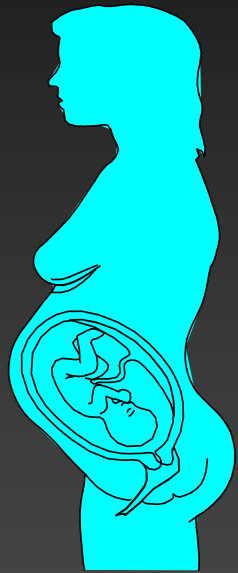


Anophles gambiae → Vecteur = Danger



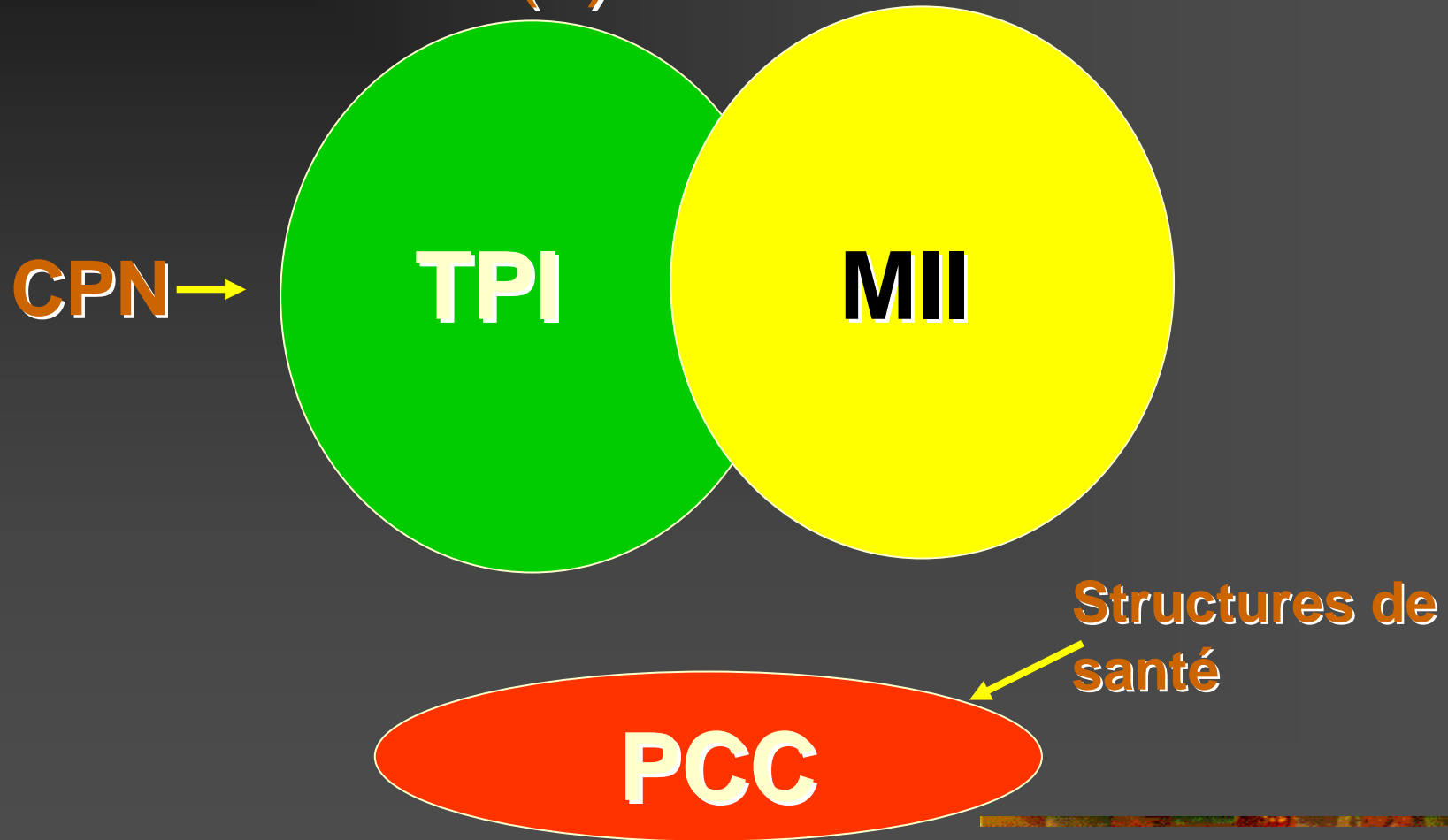
Traitement Présomptif Intermittent

Stratégie d'administration de la SP

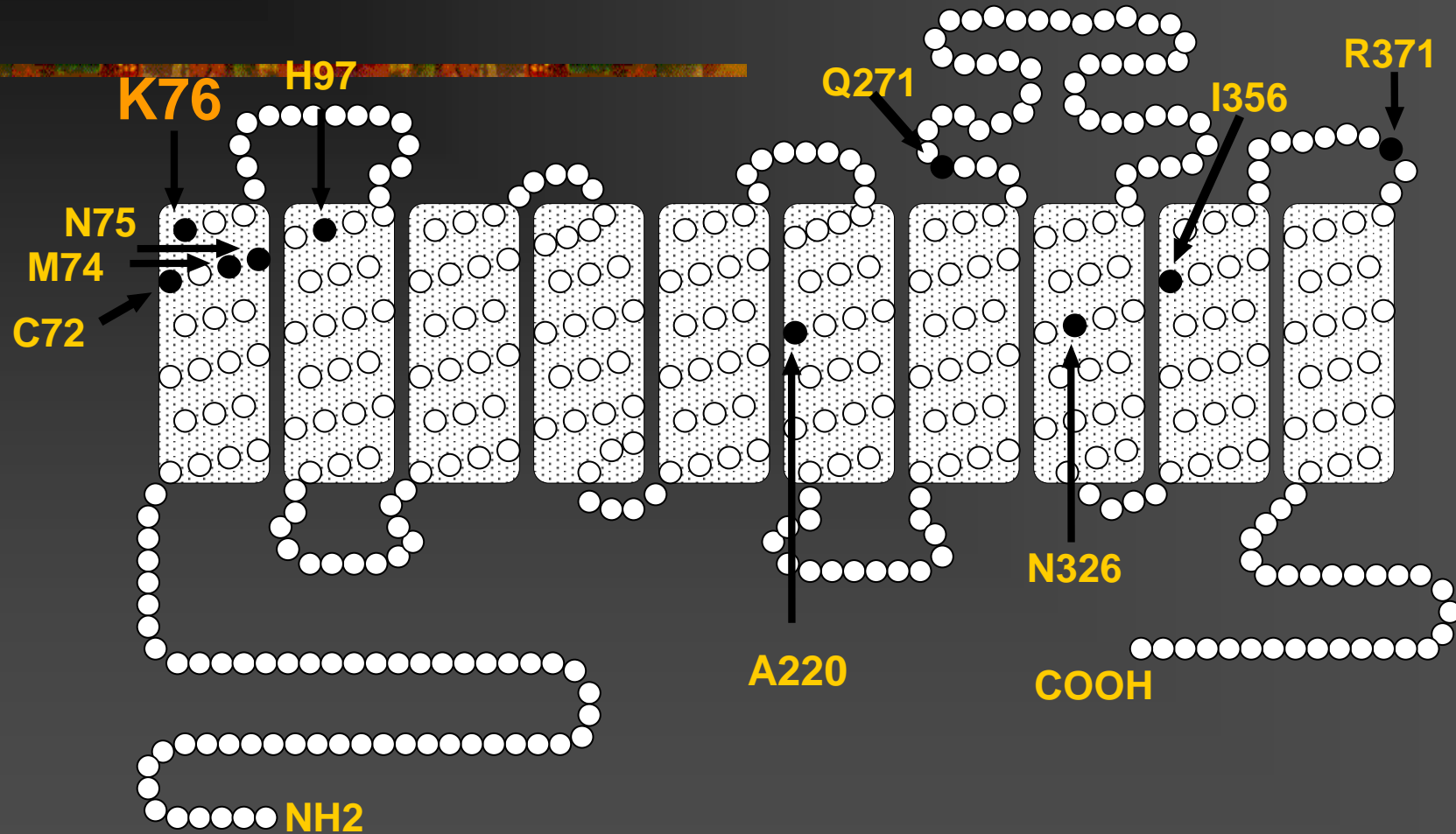


Contrôle du paludisme pendant la grossesse

Packet(s) mis en route

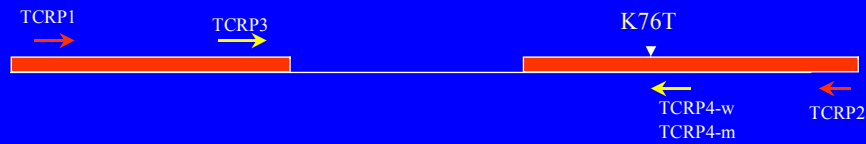


Mutation Sites in the PfCRT Transmembrane Protein



Molecular Diagnosis of Chloroquine Resistance in the Field

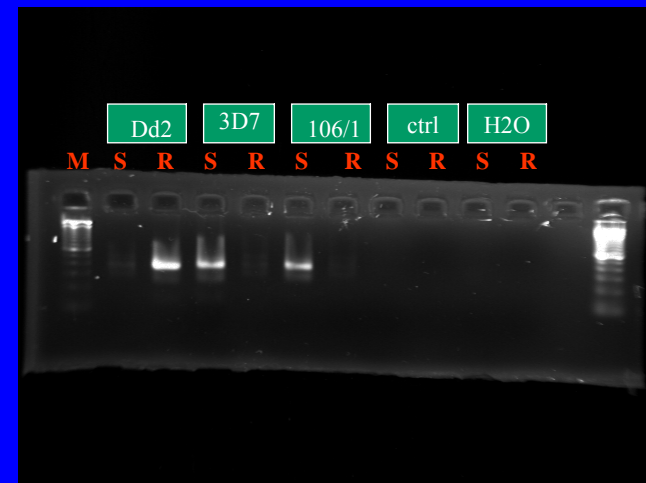
Nested Mutation Specific PCR of *pfcr*



Primary amplification
Diagnostic PCR

PCR1: TCRP1 + TCRP2
PCR2: TCRP2 + TCRP4-w or TCRP4-m

pfcr diagnostic PCR





The New England Journal of Medicine

Established in 1812 as THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE AND SURGERY

VOLUME 344

JANUARY 25, 2001

NUMBER 4

THIS WEEK IN THE JOURNAL 241

ORIGINAL ARTICLES

- Endoluminal Beta-Radiation Therapy
for the Prevention of Coronary Restenosis
after Balloon Angioplasty 243
V. VERIN AND OTHERS
- Localized Intracoronary Gamma-Radiation
Therapy to Inhibit the Recurrence
of Restenosis after Stenting 250
M.B. LEON AND OTHERS
- A Molecular Marker for Chloroquine-Resistant
Falciparum Malaria 257
A. DJIMDE AND OTHERS
- Risk Factors for Cerebral Edema in Children
with Diabetic Ketoacidosis 264
N. GLASER AND OTHERS

EDITORIALS

- Intracoronary Radiotherapy
for Restenosis 295
R. SHEPPARD AND M.J. EISENBERG
- FDA Approval of Coronary-Artery
Brachytherapy 297
W. SAPIRSTEIN, B. ZUCKERMAN, AND J. DILLARD
- A Molecular Marker for Chloroquine-Resistant
Falciparum Malaria 299
D.C. WARHURST
- Predicting Cerebral Edema
during Diabetic Ketoacidosis 302
D.B. DUNGER AND J.A. EDGE
- INFORMATION FOR AUTHORS 304

Application of a molecular marker for surveillance of chloroquine-resistant falciparum malaria

Abdoulaye Djimdé; Ogobara K Doumbo, Richard W Steketee, Christopher V Plowe

Drug-resistant falciparum malaria is increasing in Africa and so methods to map resistance on a broad scale are needed. A molecular marker for chloroquine resistance, *pfcr* T76, can be used for surveillance of clinical chloroquine resistance. The prevalence of *pfcr* T76 and the prevalence of clinical chloroquine resistance and therapeutic failure were measured at sentinel sites and used to calculate age-adjusted genotype-resistance indices (GRIs) and genotype-failure indices (GFIs). We found stable GRIs and GFIs at different sites in Mali, West Africa. This model permits mapping of chloroquine resistance using molecular tools in rapid and simple cross-sectional surveys.

Lancet 2001; 358: 890-91

Molecular Diagnosis of Resistance to Antimalarial Drugs during Epidemics and in War Zones

Abdoulaye A. Djimdé,¹ Amagana Dolo,¹ Amed Ouattara,¹ Sira Diakité,² Christopher V. Plowe,³ and Ogobara K. Doumbo¹

¹Malaria Research and Training Center, Department of Epidemiology of Parasitic Diseases, Faculty of Medicine, Pharmacy, and Dentistry, University of Bamako, and ²National Malaria Control Program, Ministry of Health, Bamako, Mali;

³Malaria Section, Center for Vaccine Development, University of Maryland School of Medicine, Baltimore

Plasmodium falciparum mutations *pfprt* K76T and the *dhfr/dhps* “quintuple mutant” are molecular markers of resistance to chloroquine and sulfadoxine-pyrimethamine, respectively. During an epidemic of *P. falciparum* malaria in an area of political unrest in northern Mali, where standard efficacy studies have been impossible, we measured the prevalence of these markers in a cross-sectional survey. In 80% of cases of infection, *pfprt* K76T was detected, but none of the cases carried the *dhfr/dhps* quintuple mutant. On the basis of these results, chloroquine was replaced by sulfadoxine-pyrimethamine in control efforts. This example illustrates how molecular markers for drug resistance can provide timely data that inform malaria-control policy during epidemics and other emergency situations.

Réponse à l'épidémie

- **Equipe multidisciplinaire: PNLP et MRTC**
- **Visite aux campements nomades pour confirmer l'étiologie des fièvres**
- **Formation de l'équipe locale pour le diagnostic du paludisme**
- **Capture de moustiques pour confirmer l'existence du vecteur *Anopheles gambiae* s.l.**
- **Evaluation des stocks d'antipaludiques**
- **Prise en charge des cas**
- **Distribution de moustiquaires imprégnées**
- **Feedback aux communautés et aux partenaires**
- **Confection de confettis pour analyse moléculaire**

□ Desert

Predicted prevalence category:

□ < 10%

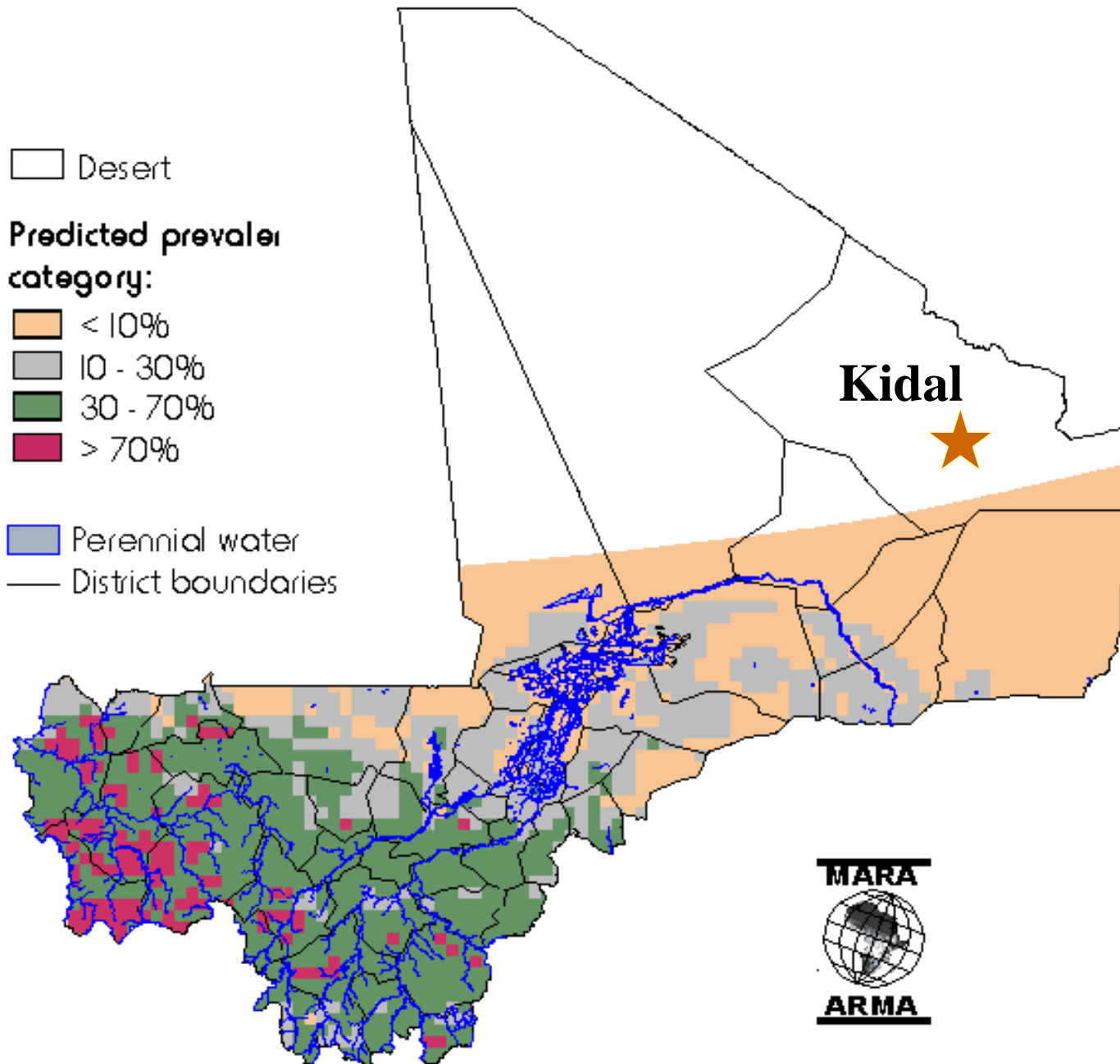
□ 10 - 30%

□ 30 - 70%

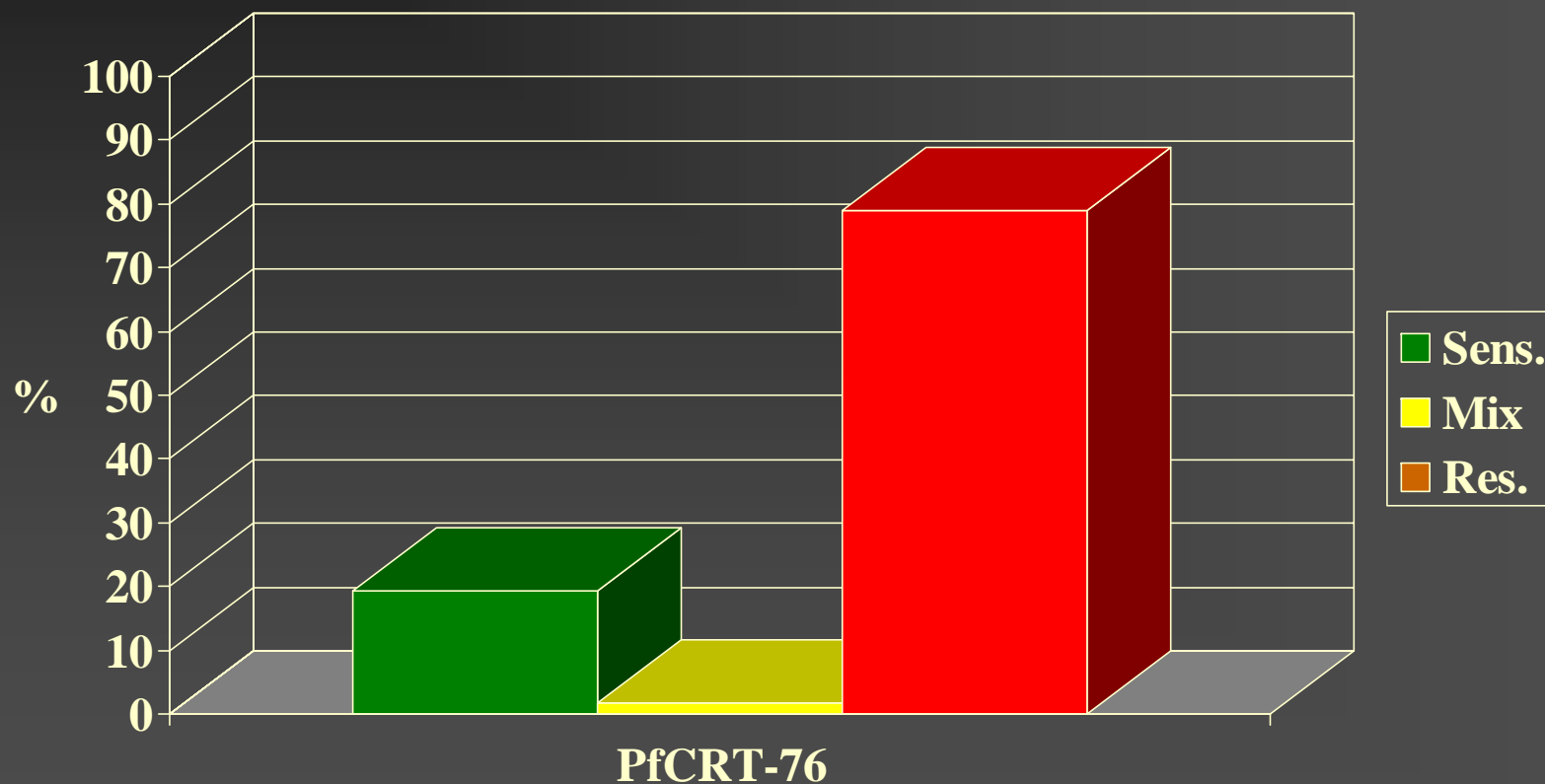
□ > 70%

□ Perennial water

— District boundaries

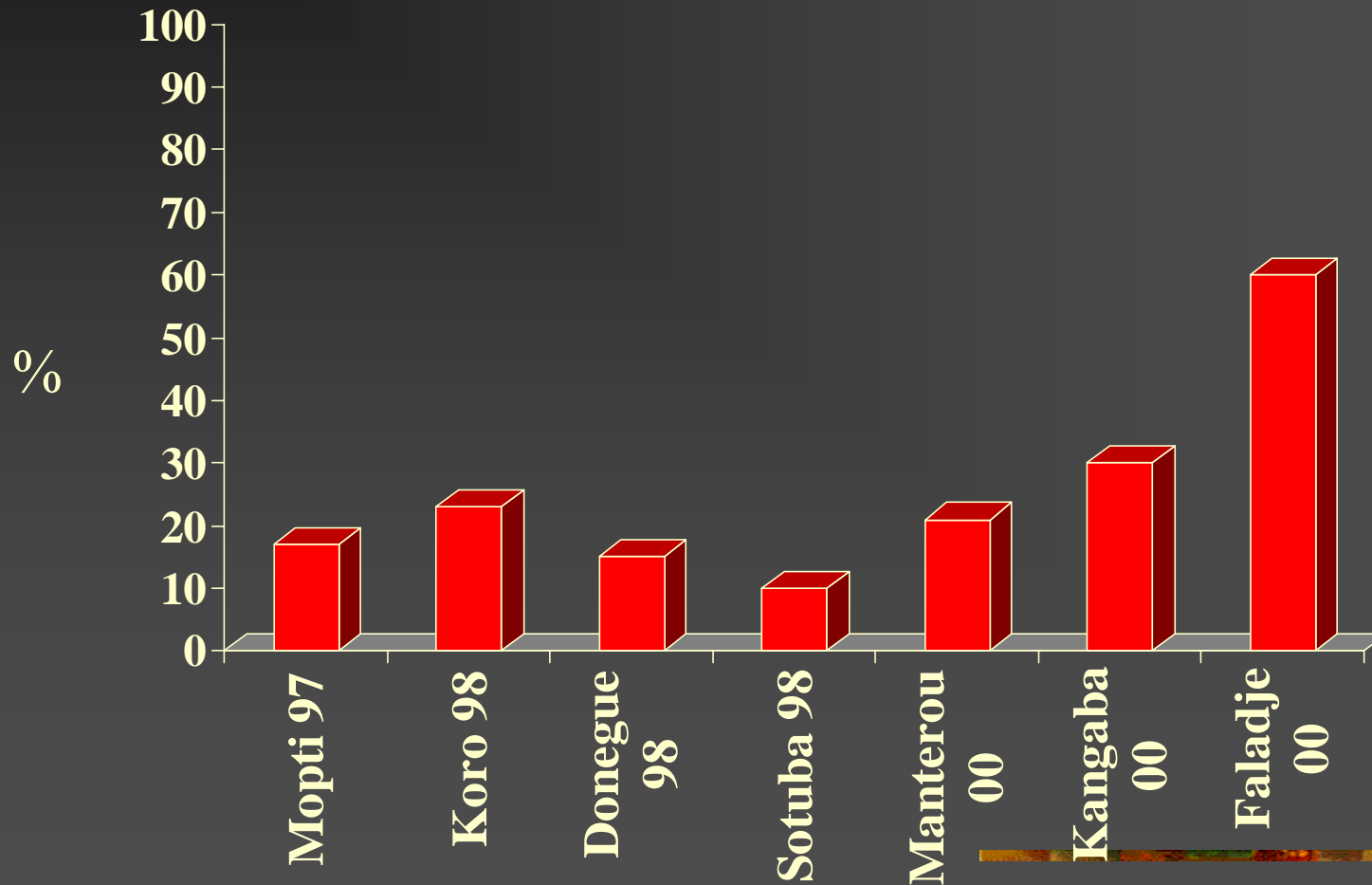


Kidal 99: Prévalence de la mutation K76T de la PfCRT

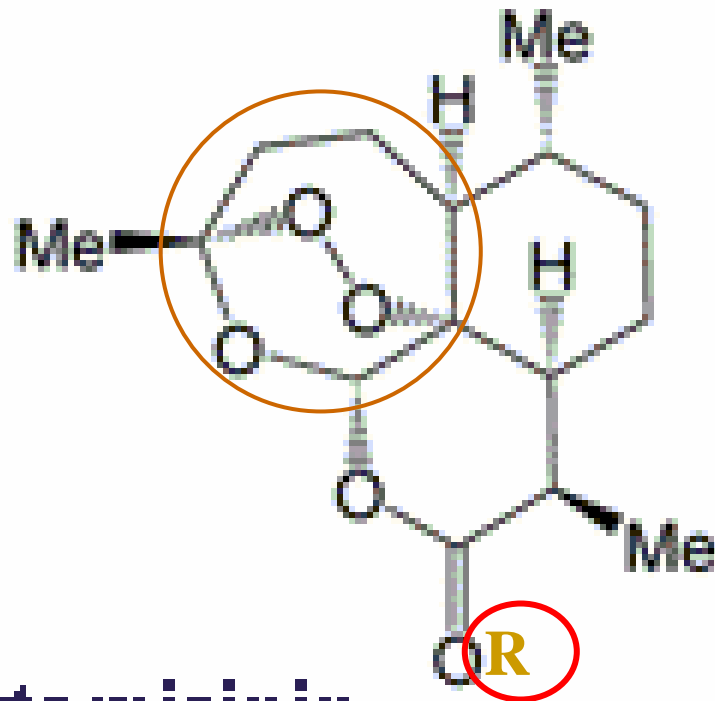


Dynamique de Chloroquine resistance de *Pfalciparum* au Mali

■ Total Res.



Changement de Politique de Médicaments => Artemisinin et ses dérivés



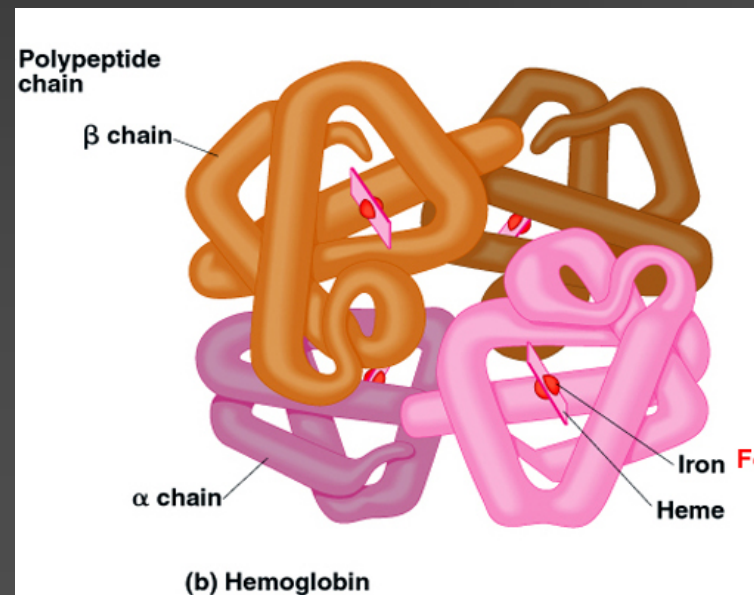
artemisinin

<u>R</u>	<u>Derivé</u>
H-	Dihydroartemisinin
CH ₃ -	Artemether
CH ₂ CH ₃ -	Arteether
NaOOC(CH ₂) ₂ COO-	Na Artesunate

Principales ACT

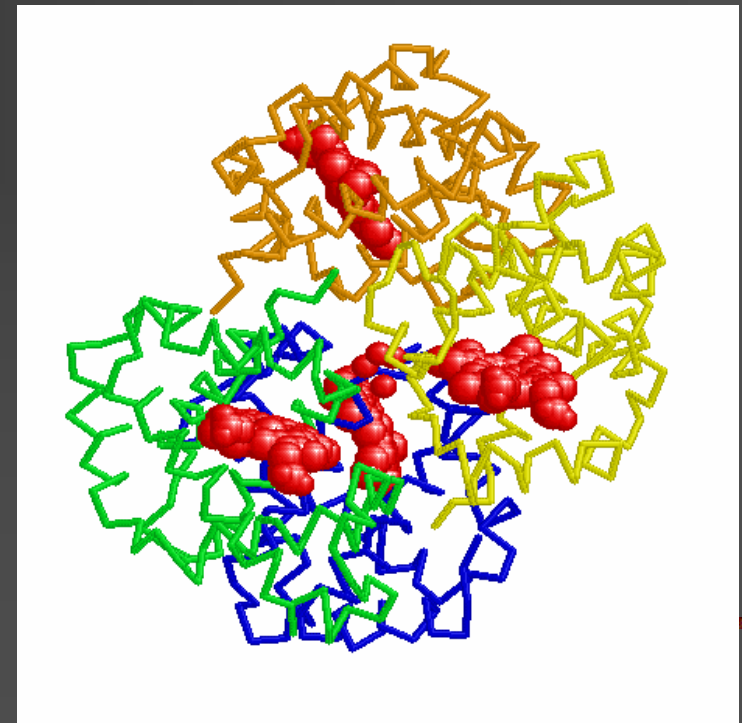
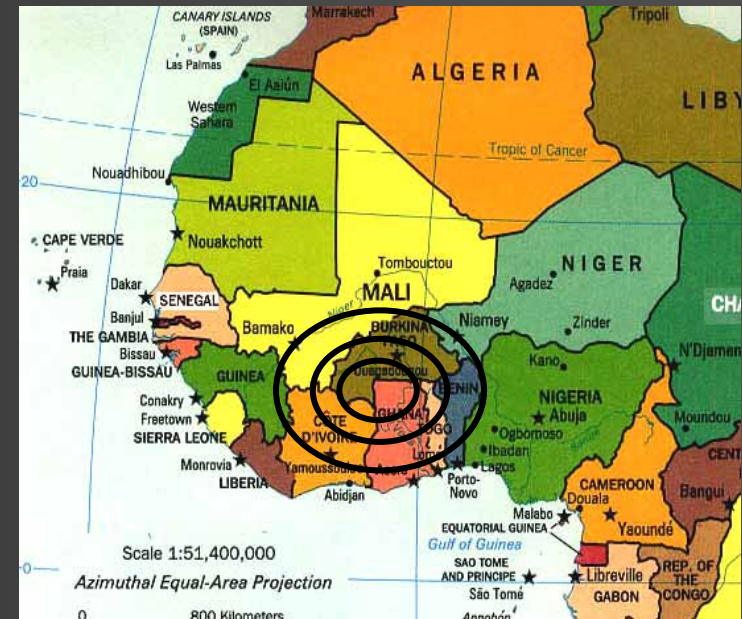
- Artesunate + Chloroquine
 - Artesunate + Amodiaquine
 - Artesunate + SP
 - Artesunate + Mefloquine
 - Artesunate + SMP
 - Artemether-Lumefantrine
-

Nature 2005: Abnormal display of PfEMP-1 on erythrocytes carrying HbC may protect against malaria



Leçon de la maman Nature from Mother : Histoire de HbC

- $\beta 6$: Glu \rightarrow Lys
- Origine restreinte en Afrique de l'Ouest
- HbC protégé contre 80% de la malaria cérébrale chez les Dogons et Mossi



HbC protects Dogon from *severe* malaria

Agarwal *et al.*, *Blood* **96**:2358 (2000)

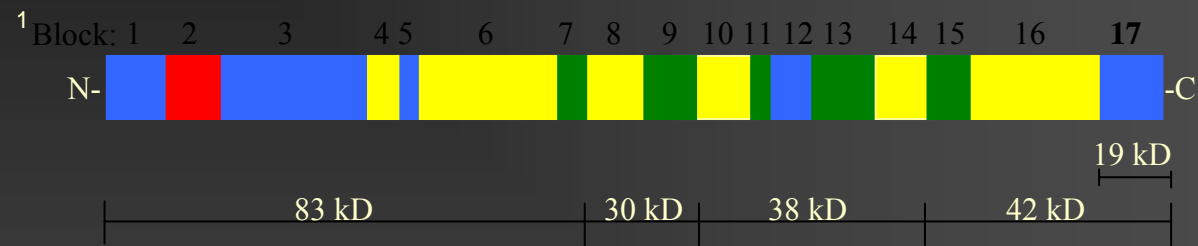
	No.	AA	AC	CC	AS
Reported	3,473	81%	15%	1%	3%
Non-severe	391	80%	16%	1.5%	2.6%
Severe	67	91%	4.5%*	0	4.5%
<i>Odds Ratios</i>			0.22		1.91



Vaccins Antipaludiques:

3 essais cliniques au Mali 2003-05 9(Phase 1)
et 4 en 2006-2007 (Phase 2).

Merozoite Surface Protein 1, AMA1



- Bandiagara: CVD-Maryland, WRAIR, GSK, US-AID
- Donéguébougou; MVDB/NIAID
- Bancoumana: MVDB/NIAID,
- Autres sites: AMANET, EMVI
- +++ => maliens sont Pls et 1572 FDA signatories

Contributions Scientifiques Majeures du MRTC/DEAP /University of Bamako, Mal

- *Hbc and Mechanism of malaria protection, **Nature**, 2005*
- *Ethic and research in developing country, **Science** 2005*
- *ITP Pregnant malaria, **JID**, 2005*
- *Ethnic differences to malaria, **AJTMH**, 2005*
- *3 Phases I, malaria vaccines trials: NIAID/WRAIR/CVD-Maryland, under **FDA/ICH**: 2003-2005⇒ MIM-Yaoundé 2005*
- *Genetic loci affecting Anopheles resistance to human malaria; **Science** 2002*
- *Pathogenic basis of malaria; **Nature** 2002*
- *Pf CRT76, **NEJM** 2001, Vol. 344:257-63*
- *GRI/GRFI, **Lancet** 2001*
- *Hemoglobin C protection against cerebral malaria, **Blood** 2000,*
- *CR1 polymorphism, **Genes & Immunity** 2000,*
- *Soit au total > 200 publications dans Revues à "Impact Factor"*

Perspectives MRTC/DEAP

- **Élection du MRTC/DEAP: en International Center of Excellence in Research (FIC/NIH) et Pole d'excellence AUF=> opportunité d'extension depuis 2003 => visibilité nationale**
- **WACCS (Mali, Sénégal, Burkina Faso, Ghana, Guinée, Tchad, Niger) et IIP, IRD (Dakar): 2005**
- **3 importants grants de recherche jusqu'en 2010**
- **Autonomie scientifique et financière de 6 chefs d'UFR dès 2005**
- **Promotion CAMES 2004, 2005 de chercheurs enseignants du MRTC/DEAP**
- **Productivité Scientifique (25 papiers en 2005)**

Conditions de succès de la recherche compétitive en Afrique

- Support Politique et Environnement social favorable
- Soutien très solide du gouvernement Malien
- Partenariat: Confiance mutuelle, respect mutuel....
- Personnel formé et compétitif au niveau international
 - Exposition aux compétitions internationales
 - Les générations F2, F3 de scientifiques formés aux USA, UK, France, Italie, Canada et qui sont de retour au MRTC → Autonomie « REGRANT » dont un sélectionné au HHRI (Pas de fuite de cerveau)
 - Beaucoup de scientifiques juniors dévoués pour les essais cliniques
- Connexion fiable en Internet /VSAT
- Espace et Équipements et Infrastructures adéquats
- Salaire et émoluments, attractifs et stabilisants/famille
- Utilisation des résultats/résolutions pb santé publique
- ===AUTONOMIE ET INDEPENDANCE DU CHERCHEUR
- MANAGEMENT DE LA RECHERCHE EN AFRIQUE

Obstacles de la recherche compétitive en Afrique

- Absence de la culture de la compétition internationale,
- Système administratif universitaire non adapté à la gestion moderne des grants (procédures, audit ect...)
- Lourdeur des relations hierarchiques (absence de démocratie au sein de l'université)
- Niveau de motivation des chercheurs: reconnaissance du mérite, salaire, responsabilisation des jeunes ==> autonomie scientifique et financière)
- Jalousie des pairs ==> perte de temps et d'énergie inutile pour le chercheur



Harold E VARMUS, Nobel Prize in Medicine 1989 for his discovery of the cellular origin of retroviral oncogenes.

Us Agency for International Development have established a Malaria Research and Training Center (MRTC) that is staffed mainly by Malian scientists and technicians, has good internet connectivity, serves as a regional institution for training, receives its own grant money from the NIH, and hosts scientific visitors from NIH and Tulane University for collaborative projects. The center is well known and well respected by the political leadership of Mali, is a source of public pride, and offers a positive view of health research to students at the adjacent school of medicine. *The Lancet. Volume 360 Supplement 1, 21 December 2002, Pages 1-4*



Au MRTC/DEAP le travail d'équipe est la clé du succès.

Merci Votre Contribution à notre Développement et de l'Afrique par la science et la Technologie

