UMR 8586
CNRS, Paris 1
Paris IV, Paris 7, ephe

CIRMF-GABON

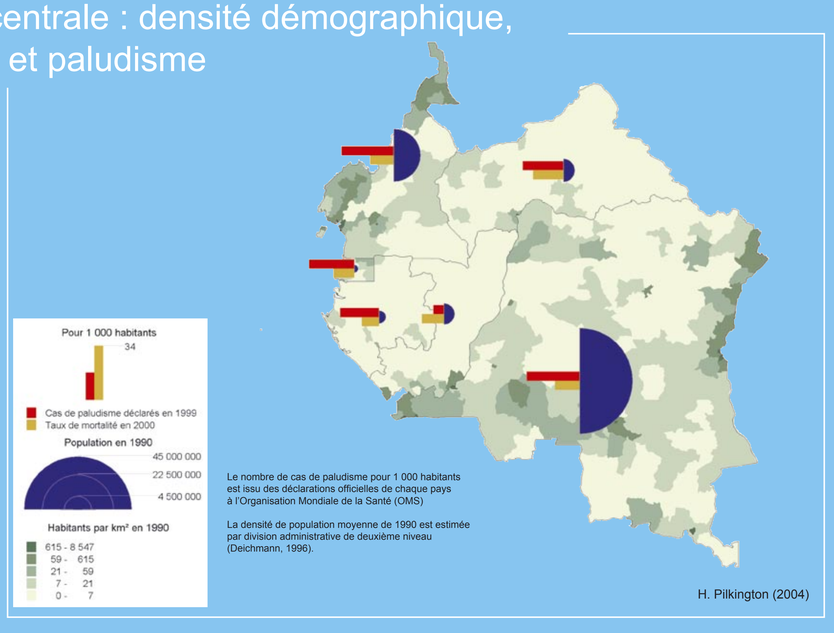
Approche géographique de la prise en compte des facteurs de confusion à microéchelle dans une enquête d'épidémiologie du paludisme

(Dienga, Gabon)

contexte

Afrique centrale : densité démographique, mortalité et paludisme

Le paludisme et l'infection à *P. falciparum* sont un problème de santé publique majeur dans la totalité des pays d'Afrique subsaharienne. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à 966 000 le nombre de décès attribuables au paludisme en Afrique en 2000 (90% des décès mondiaux dus à cette maladie) et à 26 000 le nombre d'accès palustres (soit 22 cas pour 1 000 habitants) en 1999 au Gabon, ce qui est très probablement une sous-estimation. En effet, outre le manque de précision et le peu de fiabilité des données officielles des systèmes de santé de ces états, il existe une réelle difficulté pratique pour définir un accès simple de paludisme. Le paludisme est une pathologie complexe. Il faut distinguer le paludisme en tant qu'infection (paludisme-infection) du paludisme en tant que maladie (paludisme-maladie) qui en résulte dans certaines conditions. A l'échelle continentale, la maladie est responsable de 20% des décès chez les enfants de moins de cinq ans et contribue pour 10% de la morbidité totale de toute l'Afrique au sud du Sahara. La maladie est responsable de la perte de 15% d'années de vie corrigées de l'incapacité (AVCI).

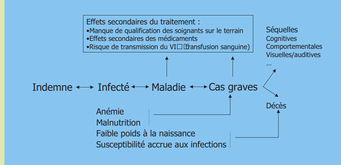


Le nombre de cas de paludisme pour 1 000 habitants est issu des déclarations officielles de chaque pays à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

La densité de population moyenne de 1990 est estimée par division administrative de deuxième niveau (Deichmann, 1996).

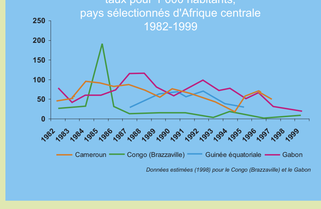
H. Pilkington (2004)

Le paludisme : la maladie



Quoique l'infection et la maladie présentent des caractéristiques d'endémie dans toute l'Afrique centrale, les individus sont touchés différemment dans le temps et dans l'espace. Même dans cette région aux traits épidémiologiques *a priori* continus, il existe des discontinuités spatiales et temporelles, à différentes échelles, dans la répartition et la fréquence de l'infection et de la maladie. Les facteurs qui conditionnent la transmission du paludisme sont complexes. Les territoires du paludisme sont nombreux, variés et assez peu décrits dans ce vaste espace que domine la forêt tropicale.

Cas de paludisme déclarés à l'OMS, taux pour 1 000 habitants, pays sélectionnés d'Afrique centrale 1982-1999



Données estimées (1998) pour le Congo (Brazzaville) et le Gabon

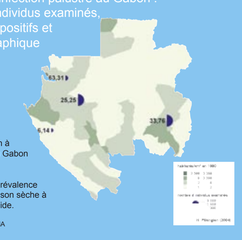
Poids des principales pathologies dans la morbidité totale, Gabon, 1990

Les dix premières maladies, 0-1 ans, au Gabon en 1990	%	*Les dix premières maladies, 15 ans et plus Au Gabon en 1990*	%
Diarrhées	40,4	Paludisme	27,6
Paludisme	36,1	Helminthiases intestinales	22,6
Helminthiases intestinales	18,7	Diarrhées	16,4
Ankylostomiase	1,8	MST	12,4
Rougeole	1,3	Filariose à Loa-Loa	9,5
Varicelle	0,3	Ankylostomiase	4,9
Ophtalmie gonococcique du nouveau-né	0,3	Schistosomiase intercalatum	0,9
Amibiase	0,2	Amibiase	0,9
Coqueluche	0,1	Tuberculose	0,7
Méningite	0,1	Varicelle	0,6

Source : OMS Gabon

Au Gabon, la prévalence moyenne de l'infection palustre est de 31%, mais ce chiffre masque des variations importantes selon le groupe d'âge, la saison et le lieux d'habitation. Pour une même situation épidémiologique, il existe une étonnante variété de situations individuelles vis à vis du paludisme : la susceptibilité à l'infection et la survenue de crises fébriles palustres n'est pas identique d'une personne à l'autre, ni d'une famille à l'autre.

Prévalence de l'infection palustre au Gabon : nombre total d'individus examinés, pourcentage de positifs et densité démographique

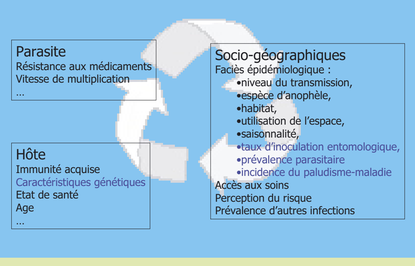


Synthèse d'études de prévalence de l'infection à *P. falciparum* menée au Gabon de 1985 à 1995.

A l'échelle du pays, la prévalence varie de 26,53 % en saison sèche à 37,53 % en saison humide.

Source : données MARA/ARMA

Le paludisme : un système pathogène



Il existe une réelle interrogation chez les spécialistes des sciences biomédicales quant à la susceptibilité individuelle au paludisme d'une part, aux conditions familiales de conditionnement de cette susceptibilité, d'autre part. En effet, alors que dans une population donnée certains individus sont rarement infectés, d'autres passent plus de la moitié de leur vie avec des parasites. De plus, si l'on examine la distribution familiale des densités parasitaires, on constate qu'il y a moins de variabilité à l'intérieur d'une même famille qu'entre familles différentes. D'où deux interrogations fondamentales : pourquoi une telle disparité d'un phénotype parasitologique au sein d'une population vivant dans un environnement *a priori* semblable et quels sont la nature des facteurs génétiques familiaux qui contrôlent probablement l'infection ? Des hypothèses génétiques ont été formulées pour tenter d'expliquer ces observations.

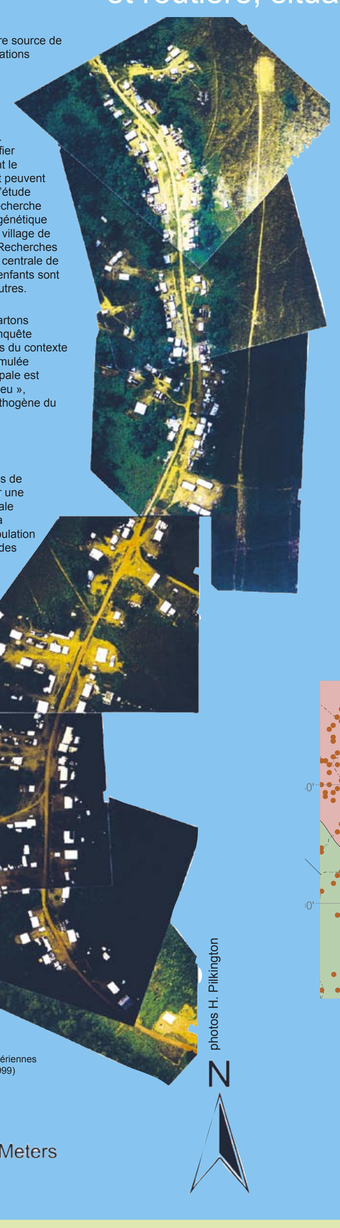
objectifs

Gabon : trame urbaine, villageoise et routière, situation de Dienga

L'environnement – au sens large – peut être source de facteurs de confusion dans l'étude des relations entre les caractéristiques génétiques et la symptomatologie de la maladie. La question se pose dès lors de savoir comment les prendre en compte (sélection, description et mesure quantitative ou qualitative) dans l'enquête épidémiologique afin de pouvoir ajuster dessus. Dans cette recherche, notre objectif est d'identifier les facteurs socio-géographiques qui influencent le niveau de sensibilité au paludisme d'une part et peuvent être des facteurs de confusion potentiels dans l'étude des phénotypes familiaux, d'autre part. Cette recherche s'est déroulée dans le cadre du programme « génétique et paludisme » engagé de 1995 à 2000 dans le village de Dienga (Gabon) par le Centre International de Recherches Médicales de Franceville (CIRMF). La question centrale de ce projet est de comprendre pourquoi certains enfants sont plus parasités et certains plus malades que d'autres.

Dans le cadre de cette recherche, nous partons de l'hypothèse que les résultats d'une enquête épidémiologique sont en partie tributaires du contexte géographique dans lequel ils sont obtenus. Formulée en termes géographiques, notre question principale est de comprendre, à cette échelle, comment le « lieu », espace localisé et vécu, joue sur le système pathogène du paludisme.

Pour répondre à cette question et tenter d'apporter des éléments de réponse aux questions formulées par les responsables de l'enquête épidémiologique, nous avons adopter une approche articulée autour de la variabilité spatiale du risque de transmission, de l'infection et de la maladie, ainsi que de l'appréhension par la population du phénomène morbides. Nous présentons ici des résultats issus de ce travail.

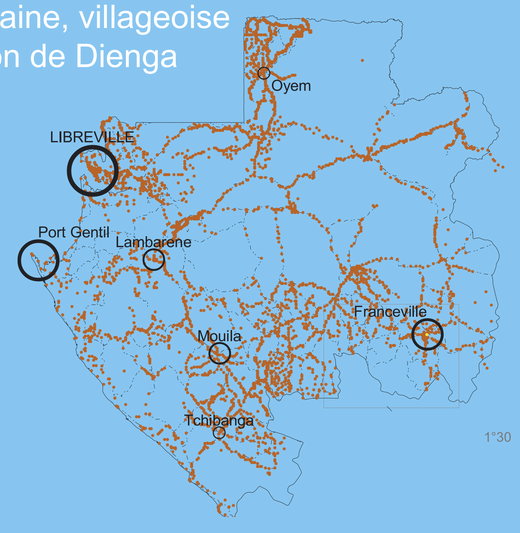


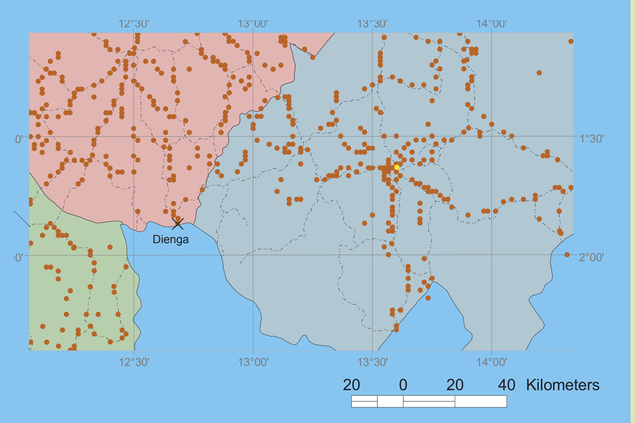
photos H. Pilkington

mosaïque réalisée à partir de huit photographies aériennes (survols effectués aux mois de janvier et de juin 1999)

100 0 100 200 Meters

N

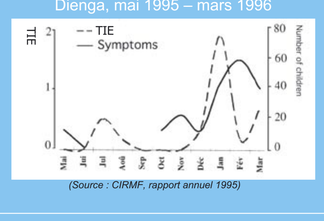




variabilité spatiale du risque palustre

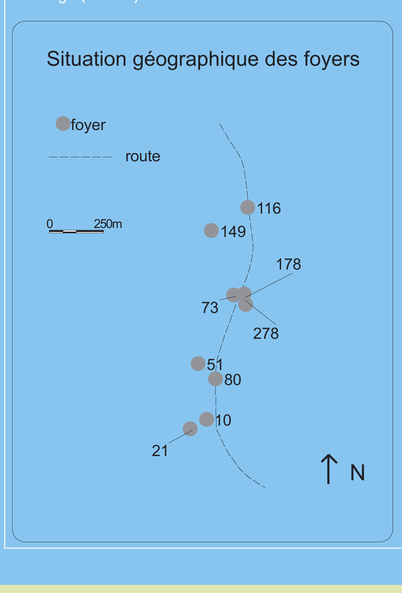
Si les foyers du village sont exposés différemment au risque de transmission du paludisme, cela devrait logiquement influer sur la densité parasitaire moyenne de chaque individu, c'est à dire sa susceptibilité individuelle au paludisme. La courbe montre clairement qu'il semble y avoir une relation entre le niveau de l'agressivité anophélienne à l'échelle du village (exprimé par le taux d'inoculation entomologique ou TIE qui mesure la proportion de moustiques anophèles porteurs du parasite parmi l'ensemble des moustiques capturés dans le village) et le nombre d'enfants qui présentent des symptômes associés au paludisme.
Dès lors, il serait difficile de faire la part entre ce qui résulterait d'un contrôle familial – génétique – de la susceptibilité à l'infection palustre de ce qui serait l'effet d'une plus ou moins grande exposition géographique au risque de transmission de la maladie.
Notre objectif ici est de déterminer si les variations spatiales du niveau d'agressivité anophélienne explique la répartition spatiale des phénotypes parasitologiques, ce qui implique de :
- Développer un indice d'agressivité des vecteurs à l'échelle du village,
- Comparer cet indice à la moyenne ajustée (sur l'âge et la saison de prélèvement) des densités parasitaires (MADP) déterminées par des prélèvement sanguins (sur 50 enfants de 9 familles différentes) ainsi que la prévalence de l'infection à *P. malariae*, par foyer.

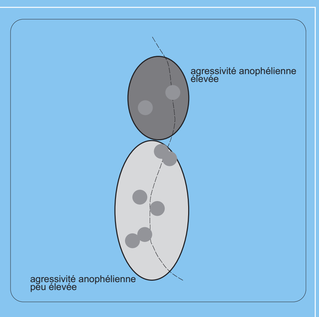
TIE et nombre d'enfants qui présentent des symptômes associés au paludisme à Dienga, mai 1995 – mars 1996

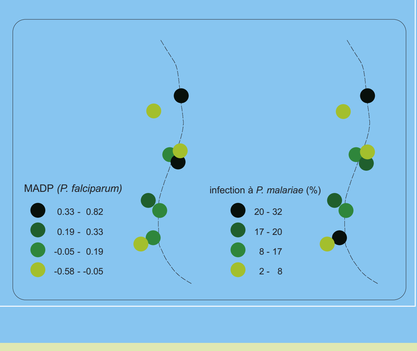


(Source : CIRMF, rapport annuel 1995)

Position des foyers, variation spatiale de l'agressivité anophélienne, MADP *(P. falciparum)* et prévalence moyenne de *P. malariae* à Dienga (Gabon)







Méthodes

Dépouillement des registres de captures de moustiques vecteurs durant les campagnes de 1996 et 1998.
Calcul de la proportion relative de moustiques capturés dans chaque foyer : l'indice obtenu est une moyenne des fréquences d'anophèles capturés par foyer (désigné par un numéro sur la carte ci-contre).
Comparaison des niveaux d'exposition aux vecteurs et des phénotypes parasitologiques.

Résultats

Le taux de fréquentation des vecteurs est significativement plus élevé dans la moitié nord du village que dans la moitié sud.
Test de Welch ; $p < 0,05$ (la probabilité que la différence constatée soit due au hasard est de moins de 5%).
Ceci reste vrai même si les foyers le long de la route principale du village sont relativement plus exposés aux vecteurs de les autres.
Si l'on reporte les niveaux des MADP et des fréquences des infections par *P. malariae* des fratries sur la carte du village, on ne peut pas distinguer de répartition Nord/Sud de ces variables.
La différence de fréquentation des anophèles vecteurs entre le Nord et le Sud ne peut pas expliquer la distribution familiale des MADP.

perception de la maladie et recours aux soins

Profil des participantes à l'étude

Caractéristique	N (%) 12 (100)
Statut marital :	
Seule	1 (8)
Mariée	11 (92)
Structure familiale :	
Monogamie	5 (42)
Polygamie	7 (58)
Age (en années):	
Moyenne (étendue)	31,1 (22-49)
Nombre moyen d'enfants	5
Education:*	
Aucune	7 (58)
Primaire	3 (25)
Secondaire	1 (8)
Supérieure	1 (8)
Religion:	
Chrétienne	5 (42)
Non déclarée	7 (58)

*Correspond à la classe la plus élevée atteinte dans le système scolaire gabonais.

La perception des phénomène de santé et de maladie est une donnée fondamentale si l'on veut comprendre l'attitude qu'adopte la population en matière de recours aux soins. Ces modalités peuvent influer à leur tour sur le bon déroulement d'une enquête épidémiologique de terrain. Notamment, le fait de se considérer comme malade ou non est susceptible d'influer sur la compréhension de l'utilité perçue du travail mené par les chercheurs, de culture et d'origine différentes, par la communauté qui participe à l'étude épidémiologique.

Pendant le projet « génétique et paludisme » de Dienga, les villageois ont pris part à une série d'enquêtes épidémiologiques et ont pu bénéficier de quelques séances d'information sur le paludisme (cause, reconnaissance, transmission) visant à assurer une meilleure prévention contre l'infection palustre et une meilleure réponse face à la maladie liée à l'infection. Dans ce but, le village était doté d'une base de terrain permanente du CIRMF, assurant gratuitement le diagnostic et le soin des accès palustres.
A travers une série d'entretiens avec 12 mères de

photos OMS/TDR/Crump

61 enfants participant à une étude épidémiologique indépendante, nous avons cherché à comprendre de quelle manière la fièvre, signe par excellence d'une crise de paludisme mais peu spécifique, était perçue et traitée.

D'après cette enquête, il paraît que :
- Les explications locales des signes cliniques du paludisme, tout spécialement en ce qui concerne la fièvre attribuent la maladie à des origines différentes.
- Le terme « paludisme » ne revêt pas la même signification que dans la terminologie biomédicale occidentale, mais désigne plutôt une maladie fébrile.
- La population opère un processus de diagnostique différentiel afin de distinguer entre deux sortes de maladies fébriles aux étiologies distinctes : naturelle ou surnaturelle.
- La population se fonde sur la sévérité perçue de la fièvre comme critère principal d'établissement de l'étiologie de la maladie et du traitement approprié : médicale dans le cas de la fièvre naturelle, spirituelle dans le cas de la fièvre surnaturelle (chez le guérisseur traditionnel, herboriste et sorcier, le Nganga).
- Il est possible que certains cas de fièvre graves et compliqués ne soient jamais portés à l'attention de médecins : leur étiologie est considérée d'emblée comme étant surnaturelle, donc relevant d'un Nganga.

Il y a donc une vraie stratégie logique dans le recours aux soins, une logique qu'il faut s'efforcer de resituer dans le savoir « nouveau » et la « croyance » traditionnelle, car croyance n'est pas synonyme d'ignorance.

synthèse

Ces résultats montrent clairement qu'une enquête épidémiologique de terrain doit prendre en compte des facteurs de confusion d'origine socio-géographique. La répartition spatiale de l'agressivité anophélienne au sein du village semble pouvoir être écartée en tant que variable susceptible de modifier la relation existante entre traits génétiques familiaux et niveau d'infection moyen familiale du paludisme. Ceci renforce les arguments de nature causale qui plaident en faveur d'un contrôle familial, génétique, de la susceptibilité individuelle à l'infection palustre. La prise en compte de l'espace à été du coup déterminant pour parvenir à ce résultat. Mais la distance qui sépare le langage des chercheurs de la compréhension et du vécu quotidien de la population, que nous avons mis en évidence par l'enquête qualitative sur la perception de la fièvre chez les mères d'enfants malades, est tout aussi révélateur de la précarité d'une enquête épidémiologique de terrain. Notamment, la détection passive de cas d'accès palustres ainsi que la prise en charge rapide de cas potentiels de paludisme grave chez l'enfant – problème de santé publique communautaire qui dépasse celui d'une enquête d'épidémiologie génétique du paludisme en tant que recherche fondamentale – se trouvent largement compromises.

Ce type de recherche montre la difficulté qu'éprouvent les études de nature purement épidémiologique à prendre en compte les facteurs de confusion d'origines sociale et spatiale. Il montre la difficulté de passer d'un mode raisonnement de type biomédical à un mode de pensée multifactorielle proche de la démarche des sciences sociales. Ce travail montre aussi l'intérêt qu'il y a de prendre en compte le système pathogène spécifique à un lieu dans sa dimension sociétale, c'est à dire le système de santé d'une population localisée dans le temps et l'espace, à échelle réduite.

Cette recherche montre aussi combien il est fructueux de collaborer entre spécialistes d'horizons très différents et d'échanger méthodes et langages. Elle montre que la pluridisciplinarité, loin de n'être qu'une mode passagère, peut réellement porter des fruits.

Glossaire

AVCI (années de vie corrigées de l'incapacité) : Les AVCI mesurent la charge globale d'une maladie en rapprochant, d'une part, les années de *vie potentielle* perdues par suite d'un décès prématuré dû à la maladie et, d'autre part, les années de *vie productive* perdues du fait de l'incapacité résultant de la maladie. Une AVCI équivaut à la perte d'une année de vie en bonne santé. Pour déterminer les AVCI correspondant à une maladie ou à un état morbide, on calcule la somme des années de vie perdues du fait d'un décès prématuré (AVP) dans la population et des années perdues du fait d'une incapacité (API) pour les cas incidents de l'affection considérée.

Endémie : Persistance habituelle d'une maladie dans une région géographique donnée.

Facteur de confusion : Un tiers facteur qui est associé à la fois au facteur d'exposition et à la maladie. Sa présence déforme la réalité de l'association entre le facteur d'exposition et la maladie.

Incidence (taux d'attaque) : Nombre de nouveaux cas d'une maladie par unité de temps divisé par la taille de la population. L'incidence mesure la vitesse d'apparition de nouveaux cas de la maladie dans une population. Un taux d'attaque est une probabilité de développer une maladie dans une population définie observée pendant une période définie, généralement courte.

Paludisme : Maladie parasitaire fébrile, aiguë ou chronique, due à un protozoaire du genre *Plasmodium*, transmise à l'homme par la piqûre d'un moustique anophèle femelle. Il en existe quatre formes pathogènes pour l'être humain : *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. ovale* et *P. malariae*. *P. falciparum* est l'espèce la plus répandue en Afrique subsaharienne, elle constitue la seule forme pouvant induire directement une pathologie mortelle chez l'homme.

Phénotype : Ensemble des caractères apparents d'un individu, qui correspondent à la fois à la partie exprimée du génotype (ensemble du matériel génétique porté par un individu et qui constitue son patrimoine héréditaire) et à des phénomènes déterminés par le milieu extérieur.

Prévalence : Proportion de malades présents dans une population à un moment donnée.

Système pathogène : Notion qui étend celle de «complexe pathogène». Le complexe pathogène se caractérise par un agent étiologique, une population cible, une aire d'impact spatiale ou spatio-temporelle (chaque maladie a sa propre distribution dans l'espace et le temps), des déterminants exogènes (ensemble des facteurs qui modèlent l'expression d'un agent étiologique dans une communauté humaine donnée). Un système est un complexe de complexes, qui intègre un spectre de facteurs biomédicaux (interactions entre différentes pathologies) et socioculturels (perception de la santé, recours aux soins) plus large.

Publications

Domarle O, Migot-Nabias F, Pilkington H, Elissa N, Toure FS, Mayombo J, Cot M et Deloron P. (2002). Family analysis of malaria infection in Dienga, Gabon. *Am J Trop Med Hyg*, 66(2), 124-129.

Pilkington H, Mayombo J, Aubouy N et Deloron P. Malaria, from natural to supernatural: a qualitative study of mothers' reactions to fever (Dienga, Gabon). *J Epidemiol Community Health*. Sous presse.

Auteur : Hugo Pilkington, géographe

Réalisation : Nicolas de Beaulieu