



REPUBLIQUE DU NIGER
Ministère de la Santé Publique et de la Lutte Contre les Endémies

Centre de Recherche Médicale et Sanitaire
Etablissement Public à caractère Scientifique et Technique

Réseau International des Instituts Pasteur

634 Bd de la Nation, YN034 – BP 10887 Niamey – NIGER
Tel : (227) 20 75 20 40 – (227) 20 75 20 45 – Fax : (227) 20 75 31 80 – cermes@cermes.org

RAPPORT ANNUEL D'ACTIVITE SCIENTIFIQUE

30 septembre 2008 – 1^{er} octobre 2009

SOMMAIRE

PROGRAMMES DE RECHERCHE

1. Programme Méningites
2. Programme Paludisme
3. Programme Santé/Environnement/Climat

PROGRAMMES DE SANTE PUBLIQUE

1. Surveillance de la grippe humaine et aviaire au Niger
2. Evaluation de l'impact du traitement annuel au praziquantel sur la bilharziose
3. Etude de la distribution des antipaludéens sur le secteur privé au Niger
4. Missions d'expertise effectuées à la demande des autorités de santé publique

ACTIVITE DE FORMATION

PUBLICATIONS ET PARTICIPATION A REUNIONS

COMMUNICATION SCIENTIFIQUE

Acronymes

ACT : combinaisons thérapeutiques antipaludiques à base d'artémisinine

AMP : Agence Médicale de Prévention

AMFm : Affordable Medicines Facility – Malaria

AMMA : African Monsoon Multidisciplinary Analyses

CSI : Centre de Santé Intégré

DSS/RE : Direction de la Statistique, de la Surveillance et de la Riposte aux épidémies

DPHL : Direction de la Pharmacie, des laboratoires et de la médecine traditionnelle

FCFA : Franc CFA

ILI : Influenza Like Illness

IPP : Institut Pasteur de Paris

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MIT : Massachusetts Institute of Technology

MSP : Ministère de la Santé Publique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

PEV : Programme Elargi de Vaccination

PNLBG : Programme National de Lutte contre la Bilharziose et les Géohelminthes

PNLP : Programme National de Lutte contre le Paludisme

RIIP : Réseau International des Instituts Pasteur

RISEAL : Réseau International Schistosomoses, Environnement, Aménagement et Lutte

RT-PCR : Real Time Polymerase Chain Reaction

SARI : Severe Acute Respiratory Infection

SCI : Schistosomiasis Control Initiative

SD : Standard Deviation

SIG : Système d'Information Géographique

TDR : Test de Diagnostic Rapide

PROGRAMMES DE RECHERCHE

SURVEILLANCE DES MENINGITES

1. Introduction

La méningite bactérienne aiguë (MBA) est principalement due à trois agents étiologiques, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* et fait l'objet d'une surveillance en routine au Niger. La méningite bactérienne est diagnostiquée partout dans le monde, mais représente surtout une menace pour le Sahel, dans la zone connue sous le nom de "ceinture africaine de la méningite" où les taux d'attaque sont les plus élevés.

Le Niger fait partie des pays de la ceinture africaine de la méningite qui est régulièrement confrontée à des épidémies importantes, avec un taux de létalité de 5 à 10%. Ces épidémies sont saisonnières, survenant généralement de janvier à avril (saison sèche et chaude), d'intensité variable selon les années avec des taux d'attaque pouvant atteindre 1000 cas/100 000 habitants. Au Niger, le nombre de cas durant ces épidémies annuelles est compris entre 400 et 43 000 cas notifiés (en 1995) avec des taux de létalité allant de 4 à 11%.

Les épidémies à méningocoque au Niger sont le plus souvent dues au séro groupe A, le séro groupe W135 n'étant généralement observé que sporadiquement en Afrique. Toutefois, depuis le début des années 2000, le clone W135 ST11 plus épidémiogène est apparu en Arabie Saoudite et a provoqué une épidémie majeure au Burkina Faso en 2002 (12.617 cas et 1.447 décès). L'extension de sa distribution dans les pays de la ceinture était redoutée. Une légère augmentation de l'incidence des méningites à méningocoques liées au séro groupe W135 fut toutefois observée entre 2002 et 2004 dans ceinture africaine de la méningite. L'apparition d'autres sérougroupes que A (W135 et X) et les conséquences en terme de riposte vaccinale imposaient un renforcement considérable de la surveillance microbiologique en Afrique Sahélienne (1., 2, et 3.).

2. Diagnostic étiologique des méningites bactériennes au Niger

Les techniques conventionnelles (Réf.4), basées sur l'examen direct, les tests d'agglutination au latex (Réf. 5. et 6) et la culture microbienne sont utilisées chaque fois que les échantillons biologiques arrivent à l'état frais ou sont ensemencés sur des Trans-isolate (TI). La culture et l'isolement jouent un rôle très important en permettant la surveillance de la sensibilité aux antibiotiques utilisés dans le traitement des méningites.

Les techniques de diagnostic moléculaire par Polymerase Chain Reaction (PCR) permettent le diagnostic dans des échantillons dont les conditions de conservation et de transport ne permettent plus la culture de bactéries aussi fragiles que *N. meningitidis*.

Cette technologie implantée depuis fin 2002 au CERMES permet le diagnostic des trois principales bactéries à l'origine des MBA : *N. meningitidis* (sérogroupes A, B, C, X, Y, W135), *S. pneumoniae* et *H. influenzae*. Elle permet de centraliser les prélèvements de liquide céphalo-rachidien (LCR) de l'ensemble du territoire nigérien vers le CERMES qui identifie l'étiologie bactérienne dans le cadre de la surveillance microbiologique des MBA (7).

Par ailleurs, du fait du petit nombre de laboratoires au Niger et de la nécessité d'une alerte rapide aux épidémies, un test de diagnostic rapide (TDR) des infections à méningocoques des sérogroupes A, C, Y et W135 a été mis au point (8.). Ce test est simple, peu coûteux, réalisable au lit du malade et résulte de la collaboration entre le CERMES et la plateforme technique 5 de l'Institut Pasteur à Paris. Il a été validé au laboratoire et sur le terrain dans les centres de santé intégrés du Niger (9). Il est actuellement évalué au Cameroun, Burkina Faso et Mali.

L'utilisation de ce TDR aboutit à une identification rapide de *N. meningitidis* et de certains de ses sérogroupes (A, C, W135, Y) dans des zones reculées sans laboratoire et permet de gagner un temps considérable. En effet, l'acheminement du LCR au CERMES peut prendre plusieurs jours, voire semaines avant d'être analysés au CERMES. Cette avancée technologique est donc considérable pour le Niger en termes d'aide à la décision, notamment quant au lancement d'une campagne de vaccination avec le vaccin approprié ou non face à une menace épidémique.

3. Organisation de la surveillance microbiologique des MBA au Niger et rétroinformation

Le renforcement de la surveillance mise en place par le CERMES a été réalisé avec la collaboration étroite de la Direction de la Statistique, de la Surveillance et de la Riposte aux épidémies (DSSRE) et du bureau de la Représentation de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) au Niger.

L'objectif de cette surveillance est d'apporter aux autorités de santé publique les informations microbiologiques nécessaires à la prise de décision en termes de prévention des méningites bactériennes aiguës, sur le court terme (ex. : riposte vaccinale) et sur le moyen et long terme (épidémiologie des agents étiologiques responsables des MBA).

La population sous surveillance pour les maladies à déclaration obligatoire dont fait partie la méningite était estimée à 13 864 036 habitants pour l'année 2008.

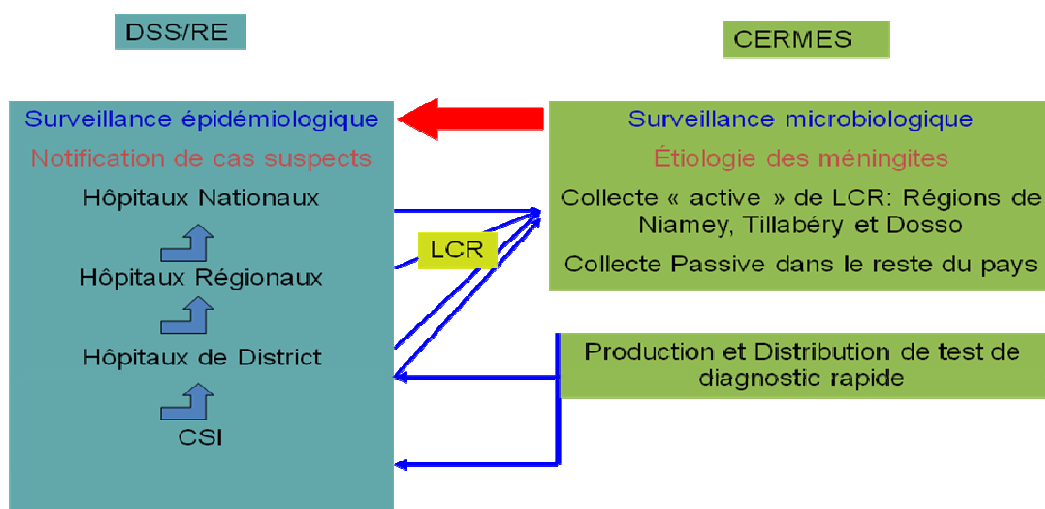
Les prélèvements de LCR sont réalisés par les agents de santé des Centres de Santé Intégrés (CSI), des hôpitaux nationaux, régionaux et de district ou encore par des structures médicales privées face à un syndrome méningé comme recommandé par l'OMS. Chaque prélèvement est accompagné d'une fiche de renseignements comportant des informations sociodémographiques et cliniques. Les échantillons sont soit conservés au réfrigérateur ou au congélateur du CSI, soit inoculés sur un milieu trans-isolate (TI) et envoyés pour analyse au CERMES. Sur Niamey, une collecte biquotidienne des LCR est réalisée par un technicien du CERMES auprès de l'Hôpital National et de l'Hôpital Régional afin de récolter des LCR frais dont la culture de l'agent étiologique est possible (Figure 1).

Pour les CSI et hôpitaux de district qui disposent du TDR, le diagnostic est réalisé sur place et les résultats obtenus avec ces bandelettes sont transmis par ces structures à la DSS/RE de manière hebdomadaire ou journalière lorsque le district est en alerte ou en épidémie. Les résultats doivent aussi être retranscrits sur la fiche de renseignement.

Une autre collecte mensuelle (Figure 1) des échantillons est réalisée par le CERMES selon un calendrier diffusé en début de saison. Dans un rayon d'environ 300km autour de Niamey (régions de Tillabéry et Dosso) : quatre circuits ont été élaborés comprenant hôpitaux de district (HD) et CSI. Les CSI non concernés par cette collecte, mais se situant dans l'aire de santé de l'HD, sont instruits d'y envoyer leurs échantillons.

Pour les structures plus éloignées, les LCR sont acheminés en fonction des circonstances par tout moyen de transport disponible (en général des bus assurant le transport commun sur les lignes régulières) et remis directement au CERMES ou à la DSSRE qui les adresse ensuite au CERMES.

Figure 1 : Interactions entre DSS/RE et CERMES pour la surveillance des méningites bactériennes



Lors de certaines épidémies, la DSSRE demande au CERMES de l'accompagner sur les sites concernés où l'équipe du CERMES ensemence un maximum de TI qu'il rapporte ensuite pour culture et analyse PCR.

Le CERMES réalise l'identification de l'agent bactérien présent dans les prélèvements de LCR et/ou milieux TI, et caractérise cet agent infectieux (sérogroupes/sérotypes, sensibilité aux antibiotiques) détectés et/ou cultivés.

Après collecte et analyses biologiques/moléculaires, les données étaient saisies dans une base de données sous Access[®] qui permettait la gestion et l'exploitation des données. En raison notamment du volume de données accumulées, cette base de données a évolué en 2008 vers une base gérée sous le langage informatique MySQL.

La transmission des résultats d'analyse se fait par l'envoi d'un tableau récapitulatif hebdomadaire communiqué aux différents partenaires (Ministère de la Santé, DSSRE, Systèmes de Programmation et d'Information Sanitaire (SPIS) qui informent les CSI et HD, membres du Comité National de Gestion des Epidémies, Bureau Local de l'OMS et au Centre de surveillance pluripathologique de Ouagadougou, Burkina Faso, par courrier électronique. Un bulletin d'information synthétisant l'évolution de l'épidémie, les caractéristiques des agents étiologiques, les tranches d'âges affectées et la distribution géographique des cas confirmés est également envoyé chaque semaine en période épidémique.

Un rapport est produit annuellement pour la dernière saison des méningites. Il est communiqué systématiquement aux différents intervenants du système de surveillance et aux personnes du corps médical qui en font la demande, ainsi qu'aux différents bailleurs de fonds.

4. Bilan pour la saison 2009 (1er Novembre 2008 – 30 juin 2009)

Le Niger a connu en 2009 une épidémie de méningite d'une rare intensité débutant dès la troisième semaine de l'année 2009, atteignant un plateau à la 12^{ème} semaine et montrant un pic à la 15^{ème} semaine avec plus de 13 357 cas notifiés pour les 26 premières semaines de l'année 2009 (Figure 2). L'épidémie a duré 19 semaines en tout avec un taux d'attaque maximal qui a été le double de celui de l'année 2008.

Les analyses de laboratoire du CERMES réalisées sur 3965 échantillons ont montré qu'un méningocoque de sérotype A était responsable de cette épidémie (Tableau 1 et Figure 3). Toutefois, quelques rares cas sporadiques de méningites à méningocoque de sérotype X (N=16) et W135 (N=10) ont été aussi détectés. Les souches à méningocoque de sérotype A qui ont été testées étaient sensibles aux antibiotiques couramment utilisés (chloramphénicol, pénicilline et amoxicilline).

Figure 2 : Notifications hebdomadaires de cas présumés de méningite pour les années 2003 à 2009 (source : DSS/RE)

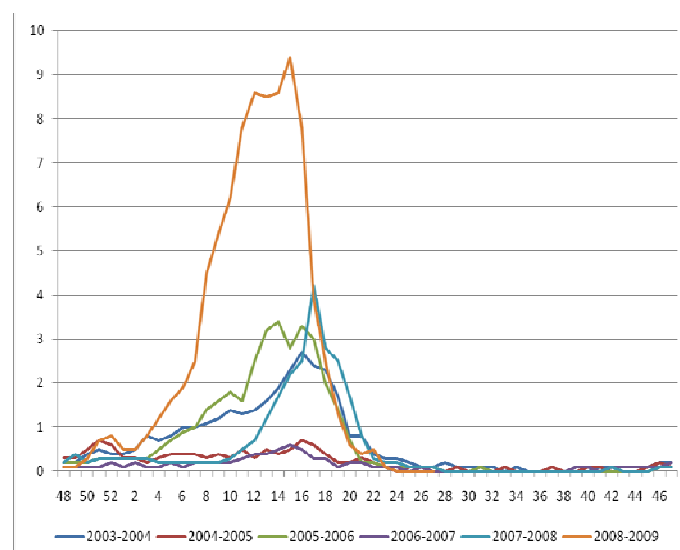
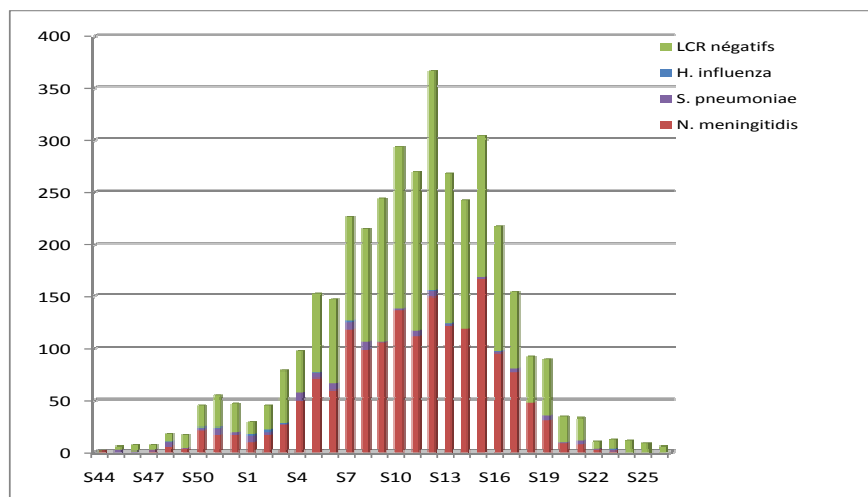


Tableau 1 : Agents pathogènes – Saison 2009

| Méthode | Nb LCR | <i>N. meningitidis</i> | | | | Sp | <i>H. influenzae</i> | | Négatifs* |
|----------|--------|------------------------|------|----|--------|----|----------------------|-------|-----------|
| | | A | W135 | X | Autres | | B | Non B | |
| Bactério | 229 | 55 | - | - | 1 | 10 | 3 | - | 160 |
| PCR | 3965 | 1707 | 10 | 16 | 15 | 99 | 11 | 5 | 2102 |

* : Inclut les prélèvements contaminés ; Sp : *S. pneumoniae*. Tous les résultats de la bactériologie sont confirmés par la biologie moléculaire (PCR).

Figure 3 : Distribution mensuelle des LCR reçus et des résultats d'analyses de laboratoire – Saison 2009



Les districts où le nombre le plus important de cas recensés et confirmés de *N. meningitidis* de séro groupe A ($N \geq 70$) étaient les suivants : Dongondoutchi, Filingue, Gaya, Illela, Keita, Konni, Magaria et Tahoua.

S. pneumoniae représentait la deuxième étiologie des méningites bactériennes aiguës (MBA) identifiée au Niger ($N=99$).

H. influenzae reste rare dans l'étiologie des cas confirmés ($N=16$) de méningites au Niger. La diminution des cas au cours des années résulte probablement de l'intégration de la vaccination contre le *H. influenzae* type B (Hib) dans la Programme Elargi de Vaccination (PEV) de routine.

Les tranches d'âges les plus affectées par *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* et *H. influenzae* sont respectivement 5-9 ans, 10-14 ans et 1-4 ans.

L'étude de la dynamique d'apparition des cas de MBA au cours du temps (voir aussi Programme Santé/Environnement/Climat) a montré qu'il n'y avait pas de direction dans l'expansion temporelle des cas de méningites au Niger de façon systématique dans une direction géographique bien définie. Une brusque diminution des taux d'incidence de MBA a été observée à partir du mois d'avril dans les zones les plus au sud du pays en relation probablement avec l'arrivée des premières pluies, pouvant donner l'impression que l'épidémie diffusait de l'est vers l'ouest (du fait qu'il restait plus de foyers de méningites à l'est qu'à l'ouest).

Le CERMES a fabriqué pour la saison 2009 10 000 TDR de la méningite à méningocoque. Deux mille kits de diagnostic (5 tests par kit) ont été ainsi constitués. Avant la saison des méningites 704 kits (3520 TDR) ont été distribués dans 205 formations sanitaires de base et 35 HD. Ces derniers ont été formés à leur utilisation. Excepté 1 250 TDR envoyés au Mali et au Burkina Faso pour une évaluation externe de la qualité de ces tests et environ 1 000 TDR utilisés au CERMES pour le contrôle des résultats de terrain, le reste des TDR a été distribué auprès des formations sanitaires de base et des HD qui en faisaient la demande pendant l'épidémie.

Une nouvelle base de données du système de surveillance microbiologique gérée sous MySQL a été créée et testée en 2009 afin d'éliminer les problèmes rencontrés avec les bases de données Access vite saturées par la quantité d'information à gérer. Cette base de données a démontré sa robustesse et sa fiabilité.

5. Bilan des 7 dernières années de surveillance

Les années 2003 et 2009 représentaient les saisons épidémiques des plus intenses en nombre de cas notifiés à la DSS/RE (Tableau 2). En 2009, plus de 13 000 cas ont été notifiés, soit 1,6 fois plus qu'en 2003 et 4 fois plus qu'en 2008. Le tableau 2 montre que lorsque les années étaient fortement épidémiques, le nombre de LCR reçus représentait moins de 30% des cas notifiés. A mesure que le nombre de cas notifiés diminuait, le pourcentage de LCR reçus au CERMES s'élevait.

En ce qui concerne les étiologies des méningites bactériennes, à l'exception de l'année 2006 pendant laquelle une épidémie à méningocoque de séro groupe X a été observée (559 cas confirmés), c'est le méningocoque de séro groupe A qui prédomine chaque année (83,3% des cas de méningocoques sur les 7 dernières années).

Toutefois, le séro groupe W135 représentait 8,3% des cas de méningites à méningocoques en 2003 et 7,9% en 2004. Au Niger ce séro groupe n'a pas causé d'épidémie comme au Burkina Faso, et les cas se répartissaient sur l'ensemble du territoire nigérien. Leur nombre a diminué graduellement de 2003 à 2008. Dix cas ont toutefois été identifiés en 2009.

Le nombre de méningites dues à *S. pneumoniae* a culminé en 2005 avec 152 cas confirmés et a diminué de manière progressive pour atteindre moins de 100 cas par an en 2008.

Le nombre de méningites à *H. influenzae* a aussi diminué depuis 2007 avec l'introduction du vaccin Hib dans le PEV.

En ce qui concerne les LCR restant sans étiologie bactérienne diagnostiquée (*N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*), leur nombre moyen sur les 7 années écoulées était de 56,8% (avec un maximum de 67% en 2007).

Tableau 2 : Etiologie des méningites - 2003/2009

| Année | Cas notifiés | LCR reçus | <i>N. meningitidis</i> | | | | | Sp | Hi | Autres [†] | LCR nég. |
|--------------------|--------------|---------------|------------------------|------|-----|----------------------------|------------|-----|----|---------------------|-----------------|
| | | | A | W135 | X | Autres serogr [‡] | not typabl | | | | |
| 2003 | 8 431 | 2 025 (24%) | 710 | 65 | 2 | 4 | 6 | 91 | 48 | 70 | 1029 (50,8%) |
| 2004 | 3 310 | 1 557 (47%) | 275 | 30 | 14 | 3 | 13 | 137 | 39 | 10 | 1036 (66,5%) |
| 2005 | 1 031 | 1 249 (121%) | 134 | 20 | 42 | 0 | 11 | 152 | 44 | 6 | 840 (67,3%) |
| 2006 | 4 185 | 3 135 (75%) | 503 | 21 | 559 | 1 | 17 | 132 | 58 | 10 | 1834 (58,5%) |
| 2007 | 759 | 1 201 (158%) | 151 | 5 | 9 | 0 | 7 | 134 | 62 | 20 | 813 (67,3%) |
| 2008 | 3 231 | 2 522 (78,1%) | 1004 | 0 | 5 | 0 | 12 | 99 | 25 | - | 1354 (53,7%) |
| 2009 (S1 à S26) | 13 357 | 3 755 (28,1%) | 1641 | 10 | 15 | 1 | 16 | 73 | 11 | 49 | 1939 (51,6%) |

S p.: *S. pneumoniae* ; Hi: *H. influenzae*

‡B, C, ou Y

[†] : autres bactéries (parmi lesquelles les bactéries contaminantes) ou non réalisé car quantité de LCR insuffisante ou tube cassé à la réception de l'échantillon

La comparaison des données de surveillance microbiologique avec les données de la DSS/RE au niveau national et dans le temps a montré une bonne corrélation au niveau de l'échelle de temps.

Sources de Financement :

- Ministère de la Santé Publique du Niger : Fonds Commun (FC)
- OMS : Plan d'Action Annuel de l'OMS
- UNICEF : Aide financière à la formation et distribution de tests de diagnostic rapide pour la méningite à méningocoques pour la saison 2009 au Niger
- SANOFI : Appui à la lutte contre la méningite cérébrospinale au Niger (projet MEN07) ; Renforcement des capacités de recherche épidémiologie et de surveillance microbiologique
- Fonds de Solidarité Prioritaire Méningite n° 2005-174 « Appui sur la Recherche sur les Méningites bactériennes aiguës en Afrique sahélienne »

Budget : FC : 5 000 000 + OMS : 4 513 000 + UNICEF: 15 147 696 + FSP : 49 200 000 + 73 860 696 FCFA

Coordonnateur : Jean-Marc. COLLARD

PI CERMES : Jean-Marc COLLARD

Chercheurs CERMES associés : Amina AMADOU HAMIDOU, Saacou DJIBO, Florian GIROND, Jean-François JUSOT, Abass Halima B MAINASSARA, Noémie PHULPIN, Zilahatou TOHON, J. ROCOURT

Autres personnels CERMES associés : Lagaré ADAMOU, Ali ELHAJ MAHAMANE, Sani HALADOU, Bassira ISSAKA, Adama MOUSSA, Amadou MOUSSA, Sani OUSMANE, Moumouni OUSSENI, Ali SIDIKI, Fati SIDIKOU, Biba SIDIKOU, Ramatou YAHAYA, Djibir ZANGUINA,

Collaborations nationales :

Direction de la Statistique, de la Surveillance, et de la Riposte aux Epidémies du Ministère de la Santé Publique

Tous les agents de santé des CSI aux hôpitaux nationaux participant activement au système de surveillance en envoyant au CERMES les prélèvements effectués pour leurs patients

Collaborations internationales :

Dr Pierre Nicolas, Institut de Médecine tropicale du Service de Santé des Armées Marseille France
Agence de Médecine Préventive (AMP) - Paris

Dr M. Taha, Unité des *Neisseria*, Institut Pasteur, Paris.

Dr Farida Nato, Plateforme Technologique 5, Institut Pasteur, Paris.

Références

1. Boisier P, Djibo S, Sidikou F, Mindadou H, Kairo KK, Djibo A, Goumbi K, Chanteau S. Epidemiological patterns of meningococcal meningitis in Niger in 2003 and 2004: under the threat of *N. meningitidis* serogroup W135. *Trop Med Int Health*. 2005 May;10(5):435-43.
2. Boisier P, Nicolas P, Djibo S, Taha MK, Jeanne I, Maïnassara HB, Tenebray B, Kairo KK, Giorgini D, Chanteau S. Meningococcal meningitis: unprecedented incidence of serogroup X-related cases in 2006 in Niger. *Clin Infect Dis*. 2007 Mar 1;44(5):657-63.
3. Boisier P, Nicolas P, Djibo S, Hamidou AA, Tenebray B, Borrow R, Chanteau S. Carriage of *Neisseria meningitidis* serogroup W135 ST-2881. *Emerg Infect Dis*. 2006 Sep;12(9):1421-3.
4. Laboratory methods for the diagnosis of meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*. World Health Organization, Communicable Disease Surveillance and Response. WHO/CDS/CSR/EDC/99.7
5. Borel T, Rose AM, Guillermin M, Sidikou F, Gerstl S, Djibo A, Nathan N, Chanteau S, Guerin PJ. High sensitivity and specificity of the Pastorex latex agglutination test for *Neisseria meningitidis* serogroup A during a clinical trial in Niger. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006 Oct;100(10):964-9.
6. Djibo S, Njanpop Lafourcade BM, Boisier P, Moussa A, Kobo G, Sidikou F, Hien A, Bieboure G, Aguilera JF, Parent du Chatelet I, Gessner BD, Chanteau S. Evaluation of the Pastorex meningitis kit for the rapid identification of *Neisseria meningitidis* serogroups A and W135. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006 Jun;100(6):573-8.
7. Chanteau S, Sidikou F, Djibo S, Moussa A, Mindadou H, Boisier P. Scaling up of PCR-based surveillance of bacterial meningitis in the African meningitis belt: indisputable benefits of multiplex PCR assay in Niger. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006 Jul;100(7):677-80.
8. Chanteau S, Dartevielle S, Elhadj Mahamane A, Djibo S, Boisier P, Nato F. New rapid diagnostic tests for *Neisseria meningitidis* serogroups A, C, W135 and Y. *PLoS Med* 2006; 3(9):1579-1586 .
9. Hamidou AA, Djibo S, Mamane AE, Moussa A, Chanteau S. Serogrouping of non-interpretible *Neisseria meningitidis* carriage strains, using rapid diagnostic tests. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008 Jan;102(1):99-100

PROJETS DE RECHERCHE

Les données d'un système de surveillance doivent en priorité être analysées et interprétées en termes d'action en santé publique ; elles doivent également susciter des questions générant ainsi des travaux de recherche qui pourront apporter une réponse à ces questions et améliorer ainsi les connaissances sur les agents pathogènes et les maladies sous surveillance.

1. Etiologie des LCR négatifs

Au Burkina Faso et au Niger, depuis 2002, la surveillance de la méningite a été renforcée par la technique de PCR. Dans le cadre de cette surveillance, on observe une proportion relativement forte de cas suspects notifiés et analysés en laboratoire pour qui aucune étiologie bactérienne typique (méningocoque, pneumocoque, *H. influenzae*) ne peut être identifiée par les techniques de surveillance de routine (culture, latex, PCR). Cette proportion varie, selon la situation épidémique, entre 40% (situation endémique ou hyperendémique) et 80% (foyers épidémiques). Par ailleurs, la létalité parmi les cas non confirmés reste élevée (18%).

L'étude menée est multicentrique, et prévoit la centralisation des inclusions au Burkina Faso par le Centre Muraz de Bobo-Dioulasso supervisé par l'Agence de Médecine Préventive (AMP), Paris et par le CERMES au Niger.

L'objectif de cette étude est d'évaluer les hypothèses suivantes :

- Inclusion d'autres cas que des syndromes méningés à la ponction lombaire ;
- Sensibilité limitée des techniques diagnostiques utilisées ;
- Autres étiologies bactériennes non recherchées ou virales du syndrome méningé.

Outre les analyses de routine (culture, latex, PCR) et un dépistage du paludisme dans certains cas, les LCR des cas inclus seront analysés, de manière systématique, par examen direct, cytologie, (biochimie), PCR de haute sensibilité (16S rDNA PCR) et recherche d'ADN viral (en collaboration avec d'autres laboratoires notamment l'Hôpital Necker à Paris).

Le recrutement a démarré depuis Avril 2009 pour un objectif de 200 LCR testés négatifs en bactériologie et PCR. A la date du 31 octobre 2009, 175 inclusions ont été enregistrées parmi lesquelles 157 LCR sont restés négatifs après analyses bactériologiques et analyses moléculaires par PCR. En ce qui concerne la complétude des dossiers, 86 des 157 LCR ont été prélevés avec leurs questionnaires et sérobuvars, soit 43% de l'objectif fixé. Le recrutement se poursuit.

Sources de Financement :

- Fonds de Solidarité Prioritaire Méningite n° 2005-174 « Appui à la Recherche sur les Méningites bactériennes aiguës en Afrique sahélienne »

Budget : 23 M FCFA

Coordinateur de l'étude : Institut Pasteur de Paris

PI de l'étude : Judith MUELLER

Coordonnateurs au Niger: Jean-Marc COLLARD et Jean-François JUSOT

PI CERMES : Sani OUSMANE

Chercheurs CERMES associés (par ordre alphabétique): Amina AMADOU HAMIDOU, Saacou DJIBO, Abass Halima B MAINASSARA, Zilahatou TOHON,

Autres personnels CERMES associés : Lagaré ADAMOU, Ali ELHAJ MAHAMANE, Sani HALADOU, Bassira ISSAKA, Adama MOUSSA, Amadou MOUSSA, Sani OUSMANE, Moumouni OUSSENI, Ali SIDIKI, Fati SIDIKOU, Biba SIDIKOU, Ramatou YAHAYA, Djibir ZANGUINA,

Collaborations nationales :

Direction de la Statistique, de la Surveillance, et de la Riposte aux Epidémies du Ministère de la Santé Publique

Tous les agents de santé des centres participant activement à l'étude

Collaborations internationales :

J. MULLER, AMP

M. TAHA, Unité des *Neisseria*, Institut Pasteur, Paris.

Hôpital Necker, Paris.

2. Caractérisation moléculaire des souches *S. pneumoniae*

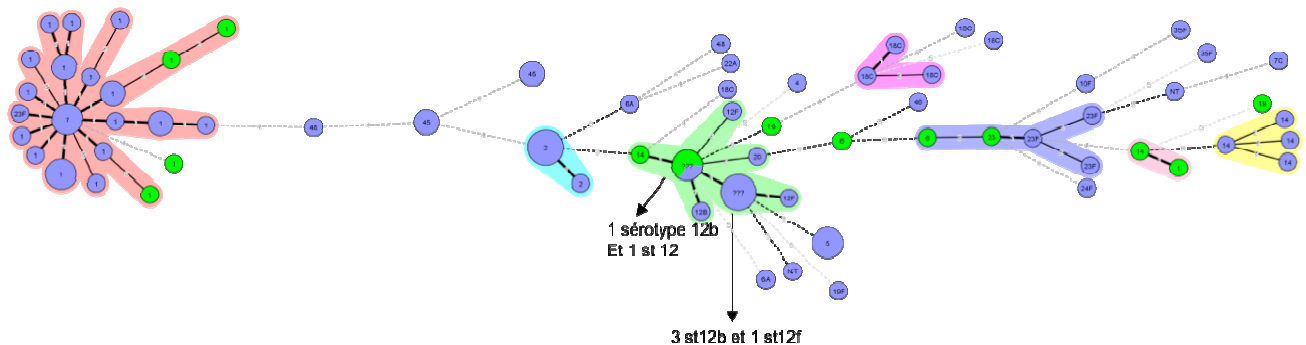
En 2009, les souches invasives de pneumocoques isolées entre 2007 et 2008 (N=14) ont été génotypées par MLVA (Multi Locus VNTR Typing) et un diagramme phylogénétique réalisé (Figure 4) conjointement avec les résultats obtenus sur les pneumocoques responsables de méningites à Niamey de 2003 à 2006 (N=73). Les résultats ont montré une très grande diversité des génotypes mais une bonne corrélation entre génotypes MLVA et sérotypes. La détermination du MLVA permet donc une prédiction du sérotype.

D'autre part, une sélection aléatoire de souches de portage et de LCR de la saison 2008 de l'ensemble du territoire nigérien a été typée par cette même technique. Contrairement aux souches invasives, les souches de portage après typage par MLVA montraient une grande diversité et de ce fait la prédiction du sérotype à partir du génotype n'est donc plus possible comme dans le cas des souches invasives. L'amplification par méthode MLVA sur LCR positifs pour *S. pneumoniae* n'a pas fonctionné pour des raisons encore indéterminées.

Afin de préciser l'épidémiologie moléculaire du pneumocoque au Niger, le CERMES implémentera en 2010 la technique de PCR multiplex séquentielle de sérotypage (Réf. 10.) des pneumocoques (souches/LCR positifs) tout en conservant l'utilisation de la technique MLVA pour résoudre des clusters de souches de même sérotype. Le suivi épidémiologique des pneumocoques est nécessaire avant de recommander une quelconque stratégie de vaccination préventive (par exemple par le vaccin conjugué heptavalent) prévue en Afrique sub-saharienne.

Figure 4: Représentation de l'arbre phylogénétique par la méthode "Minimum Spanning Tree" des souches invasives de *S. pneumoniae* de 2003 à 2008.

Chaque rond représente un génotype, dont la taille dépend du nombre de souches qui montrent le même génotype. Les différents clusters sont soulignés en couleur (rouge: sérotype 1; turquoise: sérotype 2; vert: sérotype 12; mauve: sérotype 18C; bleu: sérotype 23F et jaune, sérotype 14). Le numéro du sérotype est inscrit à l'intérieur du disque. Les souches de 2003 à 2006 analysées sont montrées en bleu, les souches typées entre 2007 et 2008 sont montrées en vert. La distance entre les disques est d'autant plus faible que les souches sont proches. Les petits chiffres en gris situés entre chaque disque, indiquent le nombre de marqueurs qui diffèrent entre les deux génotypes.



Sources de Financement : RIIP et Fonds de Solidarité Prioritaire Méningite n° 2005-174 « Appui à la Recherche sur les Méningites bactériennes aiguës en Afrique sahélienne »

Budget : 11 808 000 (Fonds RIIP pour équipement)

PI CERMES : Amina AMADOU HAMIDOU

Chercheurs CERMES associés (par ordre alphabétique): Jean-Marc COLLARD, Saacou DJIBO, Pascale VONESCH

Collaborations internationales : Laboratoire de Biologie Moléculaire de l'Hôpital Robert Picqué de Bordeaux, France

Centre National de Référence des Pneumocoques, Hôpital G. Pompidou, Paris, France

3. Etude du portage et de l'immunité humorale avant et après l'introduction du vaccin conjugué anti-méningocoque A

Depuis plus de 20 ans, le contrôle des épidémies de méningite repose principalement sur la surveillance épidémiologique et les campagnes de vaccination de masse réactives avec des vaccins anti-méningococciques polysidiques qui ont montré leur limite. La mise en œuvre d'une nouvelle stratégie en vue de lutter contre les épidémies à méningocoque dans la ceinture africaine s'avérerait nécessaire. Elle consistera en l'organisation des campagnes préventives de masse et vise l'introduction d'un nouveau vaccin conjugué anti-méningocoque A. Elle permettra de vacciner, durant la période de 2009-10 à 2015, environ 250 millions de personnes âgées de 1 à 29 ans dont 23 millions d'enfants vivant dans 25 pays africains. Grâce à ce vaccin conjugué, la région africaine pourrait ainsi éviter, d'ici fin 2015, plus de 150 000 décès dus à la méningite épidémique et épargner les séquelles méningitiques à près de 350 000 enfants.

Le projet d'étude initié par Brian Greenwood et financé par le Wellcome Trust/Bill and Melinda Gates Foundation associera sept pays de la ceinture de la méningite (avec deux pays associés), dont le Niger où le CERMES sera responsable des différentes études sur une période de trois ans. Ce projet a pour principaux objectifs :

- L'identification du taux de portage du méningocoque du séro groupe A dans les pays de la ceinture de la méningite en Afrique (avant et après l'introduction du vaccin conjugué au Mali et au Niger).
- La caractérisation de la dynamique de portage parmi les familles de porteurs et l'identification des facteurs de risque.
- L'investigation de la relation entre le portage de méningocoques potentiellement pathogéniques et les *Neisseria* sp. non pathogéniques et l'immunité de l'hôte.

Une étude pilote est prévue sur 300 sujets âgés de 5 à 15 ans. Les objectifs spécifiques de cette étude pilote sont :

1. Obtenir des informations préliminaires sur le modèle de portage pharyngé du *Neisseria* y compris les *Neisseria non meningitidis* dans chacune des populations de l'étude.
2. Comparer la sensibilité de deux techniques d'écouvillonnage pour isoler le méningocoque de l'oro-pharynx.
3. Tester les méthodes de terrain et de laboratoires y compris la sérologie ELISA et standardiser les essais sérologiques et moléculaires entre les centres participant avant de débiter de larges études transversales et longitudinales dans chacune des populations de l'étude.

L'étude pilote aura lieu à Say (ville proche de Niamey et dont la population n'a pas été vaccinée durant les 2 années précédentes contre le méningocoque A) dans 5 écoles différentes au mois de novembre 2009.

Sources de Financement : Wellcome Trust/Bill and Melinda Gates Foundation: The impact of meningococcal conjugate vaccination on pharyngeal carriage of serogroup A meningococci and on transmission of the infection.

Budget : 228 930 888 F CFA

Coordonnateur : Jean-Marc COLLARD

PI CERMES : Jean-Marc COLLARD

Chercheurs CERMES associés (par ordre alphabétique): Amina AMADOU HAMIDOU, Saacou DJIBO, Jean-François JUSOT, Abass Halima B MAINASSARA, Zilahatou TOHON,

Autres personnels CERMES associés : Bassira ISSAKA, Adama MOUSSA, Amadou MOUSSA, Sani OUSMANE, Ali SIDIKI, Fati SIDIKOU, Ramatou YAHAYA, Djibir ZANGUINA

Collaborations nationales :

Direction de la Statistique, de la Surveillance, et de la Riposte aux Epidémies du Ministère de la Santé Publique

Les écoles de Say (étude pilote)

Collaborations internationales : Brian Greenwood, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK et le Consortium de l'étude)¹.

¹ Centre de Support en Santé Internationale (CSSI), N'Djamena, Chad, Armauer Hansen Research Institutue (AHRI), Addis-Ababa, Ethiopia ; Navrongo Health Research Centre, Ghana ; Centre pour le Développement des Vaccins, Bamako, Mali ;

4. Séquelles de méningites bactériennes

Introduction

La gravité des méningites bactériennes tient aussi bien à leur forte létalité qu'aux séquelles qu'elles engendrent chez les survivants. Ces séquelles, d'ordre neurologique pour la plupart (déficits de l'audition, retard de langage, atteinte visuelle, anomalies motrices, crises convulsives, retard intellectuel) surviennent à des fréquences variant de 3,5% à 33% selon l'agent étiologique (1,2,3,4,5). Elles ont été peu étudiées en Afrique, où elles sont supposées poser le plus de problème du fait des conditions de prise en charge souvent précaires et de l'insuffisance, voire de l'absence, de structures de rééducation fonctionnelle de prise en charge des patients. Les séquelles documentées sont celles qui sont diagnostiquées dans les centres hospitaliers. Sachant que plus de 80% des malades sont pris en charge dans les zones périphériques ces séquelles documentées sous-estiment probablement la situation réelle.

Il n'existe aucune donnée publiée sur les séquelles de méningites bactériennes au Niger ou au Burkina Faso, deux pays de la ceinture qui connaissent d'importantes épidémies récurrentes et une hyperendémicité. L'actualisation des connaissances dans ce domaine s'avère donc nécessaire afin de contribuer à une prise en charge efficace des méningites bactériennes et de planifier des interventions de santé publique en vue de soulager les handicaps. Ces données peuvent également servir dans des études socio-économiques portant sur les aspects de coût-efficacité des vaccins contre l'*H. influenzae*, le méningocoque et le pneumocoque.

Une étude préliminaire conduite parmi 39 sujets choisis parmi les survivants de l'épidémie de 2006 au Niger et parmi des sujets non exposés appariés, a permis d'obtenir des données préliminaires sur les séquelles de méningite. Il ressort de cette étude que les déficits auditifs étaient les séquelles les plus fréquentes et que les surdités modérées à sévères, ainsi que les surdités de perception étaient plus fréquentes chez les patients exposés par rapport aux non exposés, même si la différence n'était pas statistiquement significative, probablement à cause d'un manque de puissance de l'étude (données CERMES non publiées) (6). Dans une étude anthropologique conduite en 2006 au Burkina Faso, suite à une épidémie à méningocoque, qui a inclus six survivants d'une méningite à méningocoque et leur proche entourage, l'importance des troubles de comportement et de concentration a pu être mise en évidence (données Agence Médicale de Prévention non publiées)

Méthodologie

L'étude envisagée pour la fin de l'année 2009 sera de type prospective consistant en une cohorte exposés - non exposés, après identification de patients ayant survécu à une méningite confirmée à pneumocoque ou à méningocoque. L'objectif principal de cette étude sera d'estimer l'incidence des séquelles de méningites bactériennes au Niger dans un intervalle de trois à six mois après l'épisode de méningite, ainsi que le risque relatif par rapport à la population générale.

La population d'étude sera constituée par les résidents de la région de Niamey et des aires de santé des CSI proches de Niamey, dans un rayon de 150 - 200 km. La taille d'échantillon prévue est de 220 exposés, dont 75% ayant été pris en charge en formation sanitaire de base et 25% en milieu hospitalier et 220 non exposés. Le critère de jugement recherché sera toute diminution de la capacité sensorielle, neurologique, de la fonction psychomotrice ou du comportement social présente lors de l'examen et documenté par l'outil d'évaluation défini. Ainsi, les symptômes recherchés seront les déficits neurologiques, psychologiques, intellectuels, les déficits auditifs. L'étude se déroulera sur une période de 12 mois. Cette étude permettra d'avoir des données précises sur la nature et la fréquence des séquelles de méningites bactériennes. Elle pourrait aussi contribuer à identifier des groupes à risque pour la survenue des séquelles et permettre de proposer des mesures de prévention adéquates, mais aussi de planifier des actions pour soulager les handicaps.

Suite donnée à l'étude

College of Community Medicine, University of Maiduguri, Nigeria ; Institut de Recherche pour le Développement, Dakar, Sénégal ; University of Khartoum, Sudan ; WHO Multi Disease Surveillance Centre, Ouagadougou, Burkina Faso ; Agence de Médecine Préventive (AMP) Paris, France ; Centers for Disease Control (Meningitis and Vaccine Preventable Diseases Branch) ; Health Protection Agency (Vaccine Evaluation Unit) Manchester, UK ; Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées Marseille France ; Institut Pasteur, Paris, France ; Meningitis Vaccine Project ; The Norwegian Institute of Public Health Oslo, Norway ; Swiss Tropical Institute, Basle, Switzerland ; University of Bristol (Department of Social Medicine), UK ; University of Oxford (Department of Zoology), UK ; WHO (Epidemic and Pandemic Alert and Response Department), Geneva, Switzerland

Le protocole est en cours d'examen par les comités d'éthique et l'étude devrait démarrer à partir de décembre 2009.

Références

1. Fellick, J.M., Sills, J.A., Marzouk, O., Hart, C.A., Cooke, R.W. & Thomson, A.P., 2001. Neurodevelopmental outcome in meningococcal disease: a case-control study. *Arch Dis Child* 85, 6-11.
2. Fellick, J.M. & Thomson, A.P., 2002. Long-term outcomes of childhood meningitis. *Hosp Med* 63, 274-277.
3. Hodgson, A., Smith, T., Gagneux, S., Akumah, I., Adjuik, M., Pluschke, G., Binka, F. & Genton, B., 2001. Survival and sequelae of meningococcal meningitis in Ghana. *Int J Epidemiol* 30, 1440-1446.
4. Oostenbrink, R., Maas, M., Moons, K.G. & Moll, H.A., 2002. Sequelae after bacterial meningitis in childhood. *Scand J Infect Dis* 34, 379-382.
5. Salihi, M.A., Khaleefa, O.H., Bushara, M., Taha, Z.B., Musa, Z.A., Kamil, I., Hofvander, Y. & Olcen, P., 1991. Long term sequelae of childhood acute bacterial meningitis in a developing country. A study from the Sudan. *Scand J Infect Dis* 23, 175-182.
6. Tohon Z. Etude exposés – non exposés sur la fréquence, la nature et les facteurs de risqué des séquelles de méningites bactériennes au Niger. Mémoire de Master 2 professionnel Epidémiologie. Université Victor Segalen Bordeaux 2. 2007.

Source de Financement : Fond de Solidarité prioritaire (FSP) méningites du Ministère des Affaires Etrangères et Européennes de la France attribué au RIIP

Budget : 20 148 638 F CFA

Coordonnateur : Zilahatou Tohon

Chercheurs CERMES associés : Halima Boubacar, Jean-François Jusot

Autres personnels CERMES associés : Biba Sidikou

Collaborations nationales : Ministère de la santé publique à travers, les directions régionales de la santé publique, les hôpitaux de district et les centres de santé intégrés, Hôpital National de Niamey

Collaborations internationales : Agence Médicale de Prévention et Institut Pasteur

2. Programme Paludisme

1. Préambule

L'Unité de Parasitologie a changé de Chef d'Unité en décembre 2008. Ce changement a coïncidé avec la clôture des programmes suivis au cours des années précédentes mais surtout avec la fin de leur financement faisant ainsi peser sur l'Unité des contraintes budgétaires importantes peu propices au démarrage rapide de nouveaux programmes, d'autant que les investissements en équipement pour la parasitologie sont restés limités ces dernières années.

Beaucoup de temps a donc été consacré en 2009 à la rédaction de nouveaux projets et à la recherche de financements. Nous avons choisi d'ancrer notre activité dans les spécialités historiques qui ont fait le succès du groupe, à savoir l'entomologie et la parasitologie, tout en essayant de renforcer la qualité des équipements et le niveau de technicité des personnels afin de trouver un nouvel équilibre entre activités sur le terrain et au laboratoire. Cela est essentiel pour asseoir la pérennité des programmes de l'Unité de Parasitologie et sa visibilité aussi bien au plan local que Régional. En outre, grâce au soutien des partenaires du CERMES au Niger (DAI, Coopération française, Fonds commun) les équipements manquants sont en cours d'acquisition.

L'Unité de Parasitologie mène depuis plusieurs années déjà des actions de surveillance sur plusieurs sites, mais également de recherche opérationnelle en collaboration avec des organismes de recherche et avec le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP). Les nouvelles orientations du groupe s'inscrivent globalement dans la continuité de ces activités. Toutefois, pour faire face à la situation d'urgence du paludisme au Niger, nous souhaitons ancrer plus fortement encore les activités de l'Unité dans le programme de lutte mis en place par le PNLN Niger. Notre Unité participe ainsi concrètement aux actions engagées par le Programme de Lutte pour combattre l'endémie. Une de nos missions est d'agir en synergie avec le PNLN afin d'appuyer au mieux les stratégies de lutte définies par le Ministère de la Santé. Nous participons à la surveillance des résistances du moustique vecteur aux insecticides et des parasites aux traitements antipaludiques. Notre objectif est de fournir aux autorités de santé des données actualisées sur l'état des résistances et sur l'intensité de la transmission en relation avec différents paramètres environnementaux en nous appuyant sur un réseau de sites sentinelles en cours de construction. En outre, par la mise en place

de nouvelles méthodes immunologiques et moléculaires de diagnostic du paludisme, complémentaires à la microscopie, nous pourrions élever la précision des indices paludométriques sur lesquels se fonde toute évaluation des interventions menées sur le terrain. Nous apportons enfin un soutien à la formation des personnels de santé engagés dans les activités de lutte. Dans le même temps, nous chercherons à renforcer les liens collaboratifs avec des chercheurs de l'Institut Pasteur, et d'autres organismes de recherche fondamentale situés au Nord. On attend de ces collaborations qu'elles tirent vers le haut les capacités techniques du groupe tout en stimulant sa réactivité et sa capacité d'organisation.

Les orientations du programme Paludisme s'articulent autour des thèmes suivants

- La transmission et la sensibilité des vecteurs aux insecticides
- La surveillance des résistances du parasite aux antipaludiques
- Le diagnostic du portage parasitaire et la précision des indicateurs

2. Etude de la transmission et de la sensibilité des vecteurs aux insecticides

2.1 Etude de la transmission en milieu urbain à Niamey

Ce projet répond à une problématique sanitaire actuellement discutée au niveau du programme national de lutte et de la communauté urbaine de Niamey. Le paludisme reste en effet la principale cause de morbidité à Niamey, loin devant les affections respiratoires. A la différence d'autres grandes villes de la sous région, peu de données sont disponibles sur la transmission du paludisme à Niamey. Les données existantes sont rares, anciennes et issues d'enquêtes ponctuelles. Pour combler ce manque, une étude pilote sur la dynamique des vecteurs urbains du paludisme à Niamey a été conduite en 2009 dans deux quartiers de la ville de Niamey : Boukoki, situé au centre de la ville; ici cohabitent un mélange de modernité et de pauvreté, et Goudel, situé en périphérie à proximité du fleuve. Les moustiques sont capturés sur une base régulière au rythme d'un passage par semaine.

Nos observations mettent en évidence une forte disparité entre le centre ville et les abords du fleuve. La faune culicidienne retrouvée en périphérie est diverse - constituée d'anophèles, de culex, de mansonias, d'aedes et de phlébotomes - mais peu abondante et relativement stable tout au long de l'année, tandis que celle du centre ville est plus abondante, surtout pendant la saison des pluies, et constituée presque exclusivement d'*An. gambiae sl.* Notons également la réapparition d'*An funestus* à Niamey. L'espèce avait disparu du sahel suite aux sécheresses des années 1970 et 1980, et n'avait pas été retrouvée à Niamey lors d'une étude menée par le CERMES en 2002 et 2003. La présence d'antigène Circumsporozoïtaire de *Plasmodium falciparum* a été recherchée sur les têtes-thorax de spécimens d'*A gambiae s.l.* afin d'estimer l'intensité de la transmission. Le taux d'infection des populations capturées est de 2% en périphérie alors qu'aucun vecteur porteur de parasite n'est retrouvé dans le quartier central. Cela montre la grande variabilité de la transmission à Niamey selon les quartiers. De façon intéressante, les indices sporozoïtiques mesurés sur les vecteurs suivent et corroborent les incidences rapportées au cours de la même période par les CSI les plus proches des lieux de capture. Cette relation démontre la pertinence d'une approche entomologique pour identifier les zones et quartiers les plus exposés au risque de paludisme. Ces résultats constituent une base solide en vue d'une extension multi-disciplinaire de cette étude associant l'entomologie, la parasitologie, la clinique et l'environnement au niveau de toute la communauté urbaine de Niamey.

Source de Financement : Massachusetts Institute of Technology (MIT-USA)

Budget : 1000 Euros sur un an

Coordonnateur : R Labbo

PI CERMES : R Labbo

Chercheurs CERMES associés : T Fandeur, I Maman laminou, R Hamidou Lazoumar, JB Duchemin,

Autres personnels CERMES associés : Ensemble du personnel de l'Unité de Parasitologie

Collaborations nationales Programme National Lutte contre le Paludisme (PNLP), Direction régionale de la santé de Niamey (DRSP), Centre de santé intégré (CSI) de Boukoki, Centre de santé intégré (CSI) de Goudel

Collaborations internationales : MIT (USA)

2.2 Etude de la transmission en milieu rural dans le village de Zindarou

Ce travail s'inscrit dans le cadre d'une enquête immunologique conduite dans le village de Zindarou (département de Kollo, région de Tillabery) et réalisée en collaboration le groupe de P. Druilhe (Unité de Parasitologie Médicale) à l'Institut Pasteur à Paris. Ce village fait l'objet d'un suivi entomologique et biologique tous les deux mois par le CERMES. Les moustiques sont capturés selon différentes méthodes. Les abondances, les espèces, la parturité et les indices sporozoïtiques sont documentés.

Nos observations confirment la présence de 4 espèces d'*Anophèles* au niveau de ce village avec comme principaux vecteurs : *An. gambiae s.l* et *An. funestus*. Au cours du suivi, seuls quelques spécimens d'*An pharoensis* ont pu être collectés. Par contre, l'abondance d' *An rufipes* varie selon la saison et le type de capture. Il représente moins de 1% des anophèles agressifs capturés en atterrissage sur sujet humain et 40% des anophèles collectés le matin après pulvérisation intra domiciliaire d'insecticide dans les habitations servant de chambres à coucher. Environ 80% des *An. rufipes* récoltés à l'intérieur des cases sont gorgés de sang. Les deux vecteurs principaux du paludisme (*An. gambiae sl.* et *An funestus*) sont constamment retrouvés. Une variabilité intra annuelle d'abondance est observée avec un pic pendant la saison des pluies. Le nombre d'*An. gambiae sl.* et *An funestus* capturés en 2009 est plus élevé que celui obtenu l'année précédente. *An. gambiae sl.* est plus agressif pendant la première partie de la nuit, alors que *An. funestus* est plutôt actif durant la seconde moitié de la nuit. On note globalement une augmentation à l'endophasie en fonction de la saison. En marge, remarquons également le premiers cas de leishmaniose cutanée à Zindarou. Ces données sur la transmission sont croisées avec les données parasitologiques et immunologiques, en tenant compte du protocole mis en place (dépistage systématique du paludisme, traitement immédiat et gratuit, etc...). Une des principales étapes de l'analyse des données sera la recherche de facteurs de confusion, notamment liés à l'hétérogénéité à micro-échelle de la transmission au sein du village.

Source de Financement : IP Paris

Budget : 20 000 Euros sur 1 an (environ 5000 Euros ici pour le volet entomologique)

Coordonnateur : P Dhruile, IPP

PI CERMES : R Labbo, T Fandeur

Chercheurs CERMES associés : R Hamidou Lazoumar, Dr I Maman Laminou, J Guillebaud.

Autres personnels CERMES associés : Aboubacar Mahamadou, Halima Maizoumbou

Collaborations nationales : PNL

Collaborations internationales: C Roussillon, IPP

3. La surveillance des résistances du parasite aux antipaludiques

3.1 Surveillance moléculaire : Etude de la réponse de *P. falciparum* aux dérivés de l'artémisinine et autres molécules partenaires entrant dans la composition des ACT au Niger

L'émergence des résistances aux antipaludiques est un problème majeur de santé publique dans les pays d'endémie. L'efficacité des traitements combinés à base d'artémisinine (ACT) a été clairement démontrée les régions de forte polychimiorésistance. Les dérivés d'artémisinine constituent l'ultime rempart contre les infections multirésistantes; il donc est essentiel de surveiller l'apparition de résistances aux ACT, en particulier au Niger où les combinaisons artésunate-amodiaquine et arthémether-luméfantine sont maintenant utilisées comme traitement de première intention depuis 4 ans. Le typage de marqueurs génétiques associés aux résistances offre des possibilités intéressantes pour la surveillance épidémiologique de ces résistances. De nombreuses études décrivent les gènes *Pfatzp6* et *Pfmdr1* comme des marqueurs prédictifs de la réponse des parasites aux ACT. La présence de mutations clés dans les séquences et l'augmentation du nombre de copies du gène semblent moduler l'action de ces médicaments. Pourtant, les observations publiées sont encore controversées. Plusieurs études établissent une corrélation convaincante entre la réponse des parasites aux ACT et la présence de mutations dans les séquences *Pfmdr1* et/ou une augmentation du nombre de copies du gène tandis que d'autres travaux désignent l'enzyme PfATPase comme cible principale des artémisines. Dans ce cas, c'est la mutation *Pfatzp6* S769N qui est associée avec une réponse diminuée des parasites à l'artémether. La discordance entre ces résultats justifie largement la conduite d'études complémentaires.

Fondamentalement, ce projet vise à évaluer la robustesse des méthodes moléculaires pour une surveillance épidémiologique des résistances aux dérivés de l'artémisinine et aux molécules partenaires entrant dans la composition des ACT. L'objectif est de comparer les méthodes et marqueurs moléculaires classiquement utilisés pour explorer la sensibilité des parasites aux dérivés

de l'artémisinine afin d'identifier l'approche offrant la meilleure valeur prédictive en terme de réponse des parasites à l'artémisinine. Cette analyse est couplée à des tests *in vitro*. C'est une étude multicentrique regroupant trois instituts du réseau international des Instituts Pasteur - l'Institut Pasteur du Cambodge, de Madagascar et le CERMES - et une Unité de Recherche de l'IMTSSA à Marseille. Cela permettra de consolider les données montrant une implication des marqueurs *pfmdr1* et *Pfatzp6* dans la réponse des parasites aux dérivés de l'artémisinine. S'agissant de *Pfmdr1* on ignore encore si c'est l'accumulation de mutations (codantes et/ou silencieuses) dans le gène ou son niveau d'expression qui est déterminant pour l'acquisition des résistances. Existe-t-il une bonne corrélation entre le nombre de copies du gène et la quantité de transcrits produits par les parasites. Ces données seront mises en perspective avec les réponses *in vitro* des parasites.

Le projet a débuté en 2009. Une réunion rassemblant les partenaires CERMES et IP Cambodge s'est tenue à Paris en avril 2009. Il a été convenu que chacun des sites prenne en charge une partie du projet : séquençage et caractérisation des snp (Cambodge), niveau d'expression de *pfmdr1* (CERMES), nombre de copies *pfmdr1* (IP Madagascar). Les données seront regroupées en fin de projet. Un protocole d'extraction simultanée des ADN et des ARN totaux à partir de culots sanguins parasités a été validé au CERMES. Le niveau d'expression est approché après réversion des ARNm en cDNA tandis que la quantification des copies *Pfmdr1* est effectuée à partir de l'ADN génomique. L'analyse fine des séquences *Pfmdr1* a servi de base à la sélection d'amorces et de sondes fluorescentes pour la quantification relative de l'expression du gène en relation avec le nombre de copies et la réponse des isolats aux antipaludiques. La transmission n'intervenant au Niger qu'entre les mois d'août et d'octobre les méthodes et protocoles ont été établis à partir d'un nombre limité d'échantillons. Depuis lors, une soixantaine d'isolats ont été récoltés et examinés pour leur réponse aux antipaludiques puis congelés en vue d'une analyse moléculaire rétrospective. Ces échantillons seront analysés en bloc au cours des prochains mois.

Source de Financement : DAI / IP Paris

Budget : 48 000 euros sur 2 ans (3 sites)

Coordonnateur : I Maman Laminou

PI CERMES : I Maman Laminou

Chercheurs CERMES associés : R Labbo, T Fandeur, J Guillebaud

Autres personnels CERMES associés : H Maizoumbou et ensemble du personnel de l'Unité de Parasitologie

Collaborations nationales : R Nabias (Hopital Niational de Niamey), Dr Abani Maazou (PNLP)

Collaborations internationales : IP Madagascar, IP Cambodge, IMTSSA

3.2 Surveillance biologique : Mise en place d'un plateau technique pour la surveillance *in vitro* des chimiosensibilités de *P. falciparum* aux antipaludiques.

La prévalence croissante des infections multirésistantes à la chloroquine et à l'association pyriméthamine/sulfadoxine a conduit les autorités nigériennes à recommander l'utilisation des combinaisons à base de dérivés de l'artémisinine (ACT) pour la prise en charge des accès simples en remplacement de la chloroquine. Ce changement nécessite un contrôle strict et l'activation de réseaux de surveillance permettant de détecter précocement tout changement de sensibilité vis-à-vis de ces nouvelles combinaisons, mais également aux antipaludiques conventionnels qui continuent à être utilisés au Niger. Pour la chloroquine et les antifolates, les sensibilités peuvent être extrapolées avec une bonne approximation à partir des séquences *Pfcrt*, *Pfdhfr* et *Pfdhps*. Ceci explique que les données accumulées sur les résistances au Niger portent essentiellement sur ces marqueurs. Malheureusement, encore peu de tests *in vitro* de sensibilité ont pu être réalisés, limitant ainsi la portée de ces études. En outre, comme il n'existe pas de méthode moléculaire valide pour la surveillance des sensibilités aux molécules entrant dans la composition des ACT (artéméther, artésunate, méfloquine, luméfántrine, pipéraquline, amodiaquine ou méfloquine) la seule façon d'appréhender la question réside dans la réalisation de tests *in vitro*. L'avantage de ces tests est qu'ils permettent d'assigner indépendamment à chaque antipaludique une CI50 reflétant la sensibilité intrinsèque de l'isolat. De cette façon, la mise en relation de signatures moléculaires avec des réponses aux médicaments est possible. La mise en place d'une telle plateforme requière un équipement spécifique, une maîtrise des techniques de culture cellulaire, et une bonne organisation. Un plateau technique est en cours d'installation au CERMES. Ce dernier permettra de cultiver *P. falciparum* en continu dans des globules rouges humains et de réaliser des tests de chimiosensibilité.

La culture continue est une technique indispensable car les tests sont étalonnés et validés par rapport à des clones parasites de référence dont les niveaux de sensibilité aux antipaludiques sont déjà connus. Les courbes d'inhibition permettant de déterminer les concentrations effectives inhibant 50% de la pousse parasite sont établies par une méthode non radioactive utilisant un marqueur fluorescent (SYBRgreen). Ce dernier se fixe spécifiquement aux ADNs. Les globules rouges ne possédant ni ADN, ni ARN, la quantité de parasites est directement proportionnelle à la fluorescence mesurée. Les tests *in vitro* sont complémentaires aux tests moléculaires. Une soixantaine de tests de sensibilité *in vitro* a été réalisée sur des isolats *ex vivo* récoltés durant la saison de transmission entre août et octobre 2009 auprès des deux plus grands Hôpitaux de Niamey. Quant aux équipements nécessaires au démarrage du projet (étuve à CO₂, Fluorimètre, congélateur -80°C°) ils ont été livrés en octobre 2009 et permettront une lecture rétrospective des tests. La mise en place du plateau technique bénéficie du soutien de la DAI (Institut Pasteur) et du Fond Commun Niger.

Source de Financement : AMFm / Fond Mondial

Budget : 30 000 euros sur 18 mois (soumis)

Coordonnateur : T Fandeur

PI CERMES : H Maizoumbou / T Fandeur

Chercheurs CERMES associés : R Labbo, I Maman Laminou , J Guillebaud.

Autres personnels CERMES associés : Boubacar Mahamadou et ensemble du personnel de l'Unité de Parasitologie

Collaborations nationales : Abani Maazou (PNLP), R Nabias (HNN), Epicentre (?)

Collaborations internationales :

4. Diagnostic du portage parasite et précision des indicateurs

4.1 Prévalence de *Plasmodium sp.* chez les donneurs de sang à Niamey

Les études conduites sur le continent africain ont apporté des données édifiantes sur les prévalences et facteurs de risque liés au paludisme transfusionnel ainsi que des indications importantes sur les possibilités de prévention de la contamination. Ces premières observations justifient la mise en place de mesures préventives efficaces au moins pour la transfusion des sujets à risques comme les enfants, les femmes enceintes et les immunodéprimés. Incidemment, aucune donnée n'est disponible pour le Niger. A Niamey, la situation est critique car il n'existe qu'un seul centre de transfusion sanguine couvrant tous les besoins des formations sanitaires publiques et privées. Le diagnostic du paludisme en pré-don reste embryonnaire malgré le caractère endémique de cette parasitose. Le risque de paludisme transfusionnel bien qu'indéterminé est largement anticipé par les praticiens, et les sujets transfusés sont systématiquement traités avec un antipaludique. La mise en place d'un traitement préventif après chaque transfusion est une pratique généralisée à Niamey qui témoigne bien de l'ampleur du problème. Face à cette situation, des mesures doivent être prises pour la mise à disposition de poches de sang non parasitées aux sujets les plus fragiles anémiés par la récurrence d'accès palustres mal traités mais également pour prévenir la propagation de souches parasites polychimiorésistantes.

Cette étude vise à estimer la prévalence de *Plasmodium sp.* chez les donneurs qualifiés au don de sang par le Centre de Transfusion Sanguine de Niamey et d'évaluer les facteurs de risque spécifiques au portage parasite chez les donneurs. Il s'agit d'une étude longitudinale qui a débuté en avril 2009 et qui se déroulera sur un an afin de couvrir une saison entière de transmission. L'échantillonnage sera constitué de 1000 dons qualifiés. Le choix des donneurs est effectué par sondage aléatoire systématique.

A ce jour plus de 500 échantillons ont déjà été collectés et en cours d'examen. L'analyse des 200 premiers échantillons montrent un âge moyen de 35 ans chez les donneurs avec une large majorité d'hommes. Les proportions de dons familiaux et volontaires sont équilibrées. Notons que 85 % des donneurs avaient subi une crise palustre au cours de l'année précédant le don. La recherche d'hématozoaire par microscopie est restée négative sur la totalité des échantillons examinés tandis que 10% et 35% des prélèvements étaient positifs, respectivement, par PCR et tests rapide. Les porteurs se présentant au CNTS pour un don de sang sont, par définition, asymptomatiques. Ceci indique que la microscopie n'offre pas un niveau suffisant de sensibilité pour leur détection.

Source de Financement : Association Recherche et Transfusion (ART)

Budget : 13 000 euros sur 1 an

Coordonnateur : T Fandeur

PI CERMES : R Hamidou Lazoumar.

Chercheurs CERMES associés : Ibrahim Maman laminou

Autres personnels CERMES associés : Aboubacar Mahamadou, Izamné Mahamadou

Collaborations nationales : Zoubeida MAYAKI.

Collaborations internationales: *Garraud O.* EFS Auvergne Loire, Saint Etienne (France)

4.2 Taux de confirmation parasitologique du paludisme chez les patients fébriles au Niger

Au Niger, le diagnostic du paludisme et le suivi des malades reposent presque exclusivement, y compris à Niamey, sur un examen clinique établi sur la base de symptômes qui ne sont pas spécifiques du paludisme. Or, celui-ci demeure peu précis et surévalue systématiquement le nombre des cas en confondant paludisme et autres fièvres. Il est important de mieux connaître le taux de confirmation afin de bien estimer l'ampleur de la question. Les autorités de santé du Niger sont conscients du problème et réfléchissent à la façon dont on pourrait améliorer la précision des indicateurs calculés à partir des données recueillies par les formations sanitaires et les centres de santé. La méthode de référence en matière de diagnostic repose encore sur l'examen microscopique de frottis sanguins colorés. Cette technique détecte la présence des parasites, identifie les espèces et les stades parasitaires présents. Elle est sensible, spécifique, et demeure pour ces raisons le «gold standard ». Un développement intéressant de ces dernières années a été la mise au point de tests rapides pour le diagnostic du paludisme. Ces tests sont d'un apport considérable sur le terrain car ils permettent une meilleure gestion des syndromes fébriles et pourraient donc théoriquement être utilisés avantageusement à la place de la microscopie dans les districts sanitaires du Niger. Incidemment, la plupart des agents de santé qui ont eu à utiliser ces tests au Niger se plaignent unanimement d'un manque de fiabilité et refusent de les utiliser en routine. Les observations et remarques de ces utilisateurs sont-elles justifiées ? Les problèmes liés à l'utilisation de ces tests au Niger résultent-ils d'un manque de formation des agents? Un système de contrôle qualité des lots reçus doit-il être mis en place? Autant de questions importantes dans le contexte d'éradication du paludisme défendu par l'OMS et d'autres structures comme la fondation Gates ou la Banque Mondiale.

Afin de déterminer le taux de confirmation parasitologique du paludisme chez les patients fébriles au Niger et d'évaluer la possibilité de substituer au diagnostic présomptif un diagnostic biologique, une vaste enquête a été programmée sur l'ensemble du pays en collaboration avec le Programme National de Lutte contre le Paludisme du Ministre de la santé. Après une courte formation des enquêteurs, l'étude s'est déroulée pendant le mois de septembre 2009, simultanément dans 13 CSI représentatifs de 7 districts sanitaires du Niger : AGADEZ, ZINDER, MARADI, TAHOUA, DOSSO, NIAMEY, TILLABERI. Plus de 7000 lames et empreintes de sang sur buvard ont été confectionnées et colorées. Ces échantillons correspondent à des cas présomptifs. Les résultats sont en cours d'analyse. Ils pourront être examinés rétrospectivement pour la présence de parasites par microscopie. Un contrôle qualité sera effectué en double aveugle sur 10% des lames tirées au hasard afin de juger de l'erreur sur la lecture. En cas de lectures discordantes, la confirmation sera établie par PCR. Certains des cas rapportés sur le terrain ont également fait l'objet d'un TDR. La lecture sera confirmée au laboratoire et la qualité des lots de TDR sera vérifiée. On sait que le taux de confirmation est meilleur en saison de forte transmission, entre août et octobre, tandis que celui-ci diminue considérablement en saison sèche. Il varie également selon les tranches d'âges. Pour ces raisons, l'enquête sera renouvelée pendant la saison sèche, au cours du mois de mars 2010. La totalité des résultats sera disponible courant 2010.

Source de Financement : Fond Mondial (PAA 2009 PNLP)

Budget : 80 000 euros sur 2 ans (PNLP)

Coordonnateurs : Doudou Halidou Maimoun, Coordonnateur adjointe au PNLP,
Thierry Fandeur, coordonnateur projet Unité de Parasitologie CERMES

PI CERMES : T Fandeur

Chercheurs CERMES associés : R Hamidou Lazoumar, I Maman Laminou, J Guillebaud

Autres personnels CERMES associés : Aboubacar Mahamadou et personnel de l'Unité de Parasitologie

Collaborations nationales : PNLP, Ministère de la santé

Collaborations internationales: -

4.3 Etude de la fraction attribuable au paludisme dans une zone mésoendémique au Niger.

Dans le but d'accélérer le développement d'un vaccin efficace contre le paludisme, il est essentiel de mieux comprendre les mécanismes immunitaires fins permettant d'atteindre un état de sensibilité moindre à l'infection appelé «prémunition». Dans le cadre d'une collaboration entre le CERMES et l'Unité de Parasitologie Médicale (P Druilhe et C Roussillon) à l'Institut Pasteur de Paris, une étude des facteurs immunologiques de risque d'accès palustres a débuté au Niger en juin 2007. Celle-ci a été poursuivie en 2008 et 2009 (Protective Immunity for Malaria in Niger). Elle vise à caractériser les réponses immunitaires développées par exposition naturelle au parasite vis-à-vis d'une série de candidats vaccins et d'analyser leur relation avec la protection acquise contre les manifestations cliniques du paludisme.

Le village de Zindarou a été retenu pour cette étude. Le suivi longitudinal régulier des villageois permet de dépister et d'enregistrer la survenue des cas cliniques et ceux confirmés parasitologiquement. L'identification de marqueurs immunologiques prédictifs de protection clinique implique une meilleure définition des accès. La présence de parasite dans le sang du malade ne suffit pas en effet à elle seule pour la définition de l'accès. La notion de seuil est importante car la plupart des individus sont porteurs asymptomatiques. Les données recueillies sur le site de Zindarou permettent de mieux caractériser les accès identifiés sur la base de symptômes cliniques et de densités parasitaires. En appliquant un modèle mathématique reliant fièvres et seuils parasitaires les plus prédictifs d'accès, nous avons pu réajuster le nombre des cas notifiés à Zindarou et surtout préciser le statut immunitaire des villageois. Ces ajustements sont essentiels pour une meilleure analyse des données immunologiques.

La compilation des données acquises depuis 2007 montre globalement une diminution du taux de confirmation des cas présomptifs en fonction de l'âge. Les prévalences parasitaires et les prévalences de fièvres associées à une parasitémie varient également de façon âge-dépendante. Les plus fortes densités parasitaires ($\geq 50\ 000$ p/ μ l) sont davantage retrouvées chez les moins de 5 ans. Les fractions de fièvres attribuables au paludisme diminuent aussi avec l'âge (41,2% des cas fébriles sont attribuables au paludisme chez les 0-4 ans, 10% chez les plus de 15 ans). Il en est de même pour les seuils de densité parasitaire les plus prédictifs d'accès palustre, qui diminuent avec l'âge (1000, 250, 100 et 100 p/ μ l respectivement chez les 0-4 ans, 5-9 ans, 10-14 ans et ≥ 15 ans). Les seuils de densité parasitaire ont été caractérisés avec une bonne sensibilité ($> 75\%$) et une excellente spécificité ($>90\%$). Sur l'ensemble des cas présomptifs enregistrés, 30% seulement sont positifs en microscopie. Avec la méthode de la fraction attribuable et l'estimation des seuils, le nombre de cas réels de paludisme a été revu à la baisse. Ainsi, parmi les malades symptomatiques porteurs de parasite, la fraction attribuable au paludisme seul ne représente que la moitié des cas. Ces patients sont considérés comme non «prémunis» vis-à-vis du paludisme. Ces résultats soulèvent également la question de l'amélioration du diagnostic présomptif afin de prendre en charge de façon adéquate les cas de fièvre non attribuable au paludisme par une généralisation par exemple de l'utilisation des TDR.

Source de Financement : IP Paris

Budget : 20 000 euros sur 1 an (15000 pour le volet parasitologique)

Coordonnateur : P Dhruile (IPP)

PI CERMES : J Guillebaud, T Fandeur

Chercheurs CERMES associés : R Hamidou Lazoumar, Dr Ibrahim Lamine,

Autres personnels CERMES associés : Aboubacar Mahamadou, Halima Maizoumbou, personnel de l'Unité de Parasitologie

Collaborations nationales : PNLP

Collaborations internationales: C Roussillon, IPP

4.4 Caractérisation de deux nouveaux acmx anti*Pf*HRP2, des Fabs correspondant et production de l'antigène cible recombinant servant de contrôle positif à ces anticorps.

La place des TDR dans la détection et le traitement des accès du paludisme à *P. falciparum* n'est plus à démontrer. Certains des tests commerciaux de diagnostic rapide pour le paludisme utilisent des Acmx dirigés contre la protéine *Pf*HRP2. Cette protéine est strictement spécifique de *P. falciparum*. Elle porte des répétitions centrales, riches en résidus alanine et histidine, dont le type et le nombre varient d'un clone parasitaire à l'autre. Les TDR existants se fondant sur la détection de cette protéine dans le sang circulant se heurtent à des problèmes de stabilité et de contrôle qualité encore non résolus. Les TDR actuels omettent un élément important, essentiel à tout test immunologique, qui est

le contrôle qualité de réactivité des anticorps. Ce contrôle interne est indispensable non seulement pour s'assurer de la réactivité correcte du TDR mais aussi dans le but de développer des tests quantitatifs. Ce travail porte sur la génération de réactifs nécessaires à l'assemblage d'un nouveau kit TDR détectant la présence de parasites *P. falciparum* dans un échantillon humain, avec possibilité d'extension à un dosage quantitatif au moyen d'une gamme étalon d'antigène recombinant. Les données portent sur l'isolement et la caractérisation de nouveaux anticorps monoclonaux de souris spécifiques de *PfHRP2*, sur leur caractérisation moléculaire et sur la production de la protéine *PfHRP2* recombinante.

Deux anticorps monoclonaux (Acmx) anti*PfHRP2* (F1110 et F1546) ont été produits par l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées et caractérisés à l'Institut Pasteur avec l'aide de deux stagiaires de l'Institut Pasteur de Madagascar et du CERMES. La réactivité de ces anticorps a été examinée sur des parasites de culture. Sur les Western blots les Acmx anti*PfHRP2* reconnaissent trois polypeptides de 50 (*PfHRP2*), 37 (*PfHRP3*) et 32 kDa. *PfHRP3* est une protéine riche également en résidus histidine. Elle partage une forte homologie de séquence avec *PfHRP2*. Cette double réactivité augmente la sensibilité de détection. Le polypeptide de 32kDa n'est pas caractérisé mais peut correspondre à un produit de dégradation. En IFI, sur des parasites séchés à l'air, la fluorescence est intense et ponctuelle. Ces profils sont typiques d'une réactivité avec la protéine *PfHRP2*. Une protéine recombinante MBP*PfHRP2* exprimée en fusion avec la Maltose binding Protein (Pmal) a également été produite. Cette protéine est reconnue par les Acmx anti*PfHRP2* F1110 et F1546, mais aussi par les Acmx utilisés dans les kits commerciaux de diagnostic. Cette protéine recombinante constitue donc un contrôle positif de réactivité pour les anticorps anti*PfHRP2*. Les tests ELISA spécifiques ont permis d'établir la sensibilité de détection à 400ng de protéine parasitaire par mL d'extrait brut ou à 2-3 parasites par μ l de sang. Ces sensibilités sont à mettre en perspective avec celle de la microscopie estimée à 20-30 parasites par μ l. Ce système de détection est donc environ 10 fois plus sensible que la microscopie. Les Acmx F1110 et F1546 peuvent être utilisés indifféremment seuls ou associés pour l'immunocapture et la détection de la cible en ELISA sandwich. La reconnaissance n'est pas abolie par le SDS et le traitement par le DDT. Ces caractéristiques montrent que les Acmx F1110 et F1546 reconnaissent des épitopes répétitifs, accessibles et probablement non conformationnels. Les anticorps F1110 et F1546 ne reconnaissent que *P. falciparum* et ne croisent pas avec les autres espèces de *Plasmodium* infectant l'Homme. Les propriétés de réactivité offertes par les Acmx F1110 et F1546 peuvent être mises à profit pour la conception d'un test de diagnostic rapide pour *P.falciparum*, la protéine recombinante MBP-*PfHRP2* servant alors de contrôle positif à ces anticorps. Il convient de noter que la protéine recombinante MBP-*PfHRP2* présente en elle-même un intérêt puisqu'elle peut (-) être proposée comme contrôle positif pour tout TDR existant utilisant des Acmx dirigés contre *PfHRP2*, indépendamment du couple d' Acmx F1110 et F1546. Les obstacles liés au coût et à la mauvaise stabilité des tests rapides dans les conditions de température et d'humidité de zones tropicales et intertropicales (de "terrain") peuvent être levés par la production chez *Escherichia coli* d'anticorps recombinants, plus économiques et plus faciles à produire en quantité. Cette approche technique permet un contrôle efficace le long de la chaîne de production, garantissant ainsi une bonne homogénéité des lots. Les cDNAs codant pour les chaînes lourdes (VH1-CH) et légères (VL-CL) des Acmx F1110 et F1546 ont été produits et amplifiés par PCR. Les fragments ont ensuite été clonés dans Pgemt permettant ainsi d'établir pour chacune des séquences un consensus sur la base d'un minimum de 3 clones indépendants. L'analyse montre que les deux anticorps anti*PfHRP2* utilisent le même CL (100 % d'identité) tandis que les CH présentent une identité plus faible. Les changements d'acides aminés sont positionnés dans la région hypervariable du CH. Les Acmx F1110 et F1546 appartiennent à l'isotype IgG1 K (Figure 4). Les séquences codantes des CH et CL de F1110 et F1546 ont été sous clonées dans un vecteur pPE1 d'expression en utilisant les sites *XhoI*, *SpeI*, *SacI* et *XbaI* uniques. L'expression est sous contrôle du promoteur lacZ. L'addition d'une séquence signal permet l'exportation et l'assemblage des CH et CL dans l'espace bactérien périplasmique. Une séquence His6tag en fusion avec le CH permet le repérage et la purification des F(ab) recombinants. Les constructions ont été vérifiées par séquençage puis utilisées pour la transfection de cellules XLblue (*recA*, *lacI^f*, *Amp^R*...) et HB2151. L'addition d'IPTG induit la production de F(ab) recombinants. Les fragments d'anticorps sont purifiés sur colonne Ni-NTA puis analysés sur gel. Ils migrent sous forme d'une bande unique dans la région 48 kDa du gel en condition non réductrice et dans la région 25 kDa après réduction. Ils sont identifiables après transfert à l'aide d'un conjugué spécifique pour les F(ab) de souris. L'analyse du fragment d'anticorps H6-Fab1546 montre que le fragment reconnaît l'antigène *PfHRP2* parasitaire ainsi que la protéine MBP-*PfHRP2* recombinante avec une sensibilité comparable à celle de l'anticorps parental (Figures 6 et 7). Ces premiers résultats montrent la faisabilité de l'approche Fab recombinant pour la détection de *PfHRP2*. Notons que le fait de disposer de clones produisant les Fab ouvre la voie à l'engineering de ces Fabs permettant d'améliorer leur stabilité thermique (ou protéolytique) et/ou leur affinité. L'Unité

est à la recherche d'un financement qui permettra la production d'un premier lot de 10 000 bandelettes et leur validation sur le terrain.

Source de Financement : Fonds dédié (IPP)

Budget : 20 000 euros sur 1 an (2008) à compléter avec un autre financement de 30 000 euros pour production et évaluation sur le terrain (à trouver)

Coordonnateur : T Fandeur

PI CERMES : T Fandeur

Chercheurs CERMES associés : R Lazoumar, I Maman Laminou, J Guillebaud

Autres personnels CERMES associés : H Maizoumbou, Aboubacar Mahamadou

Collaborations nationales : PNL, Epicentre (?)

Collaborations internationales: H Bedouelle, O Puijalon, J Bellalou (IPP), E Ravaoarisoa (IPM), T Fusai (IMTSSA).

3. Programme Santé / Environnement / Climat

COMPOSANTE système d'Information Géographique (SIG) - SURVEILLANCE

Support numérisé de la carte nationale sanitaire du Niger

Introduction

En 2008, un support numérisé d'une carte du Niger a été réalisé à l'échelle de l'aire de santé et de son centre de santé intégré. Cet outil représente une aide au développement de la planification sanitaire pour le Ministère de la Santé du Niger qui en était le demandeur auprès du CERMES. La carte sanitaire est une carte interactive regroupant l'ensemble des données sanitaires du pays. L'utilisation de cette carte au CERMES est actuellement la représentation visuelle hebdomadaire des données méningites à l'échelle d'une aire de santé.

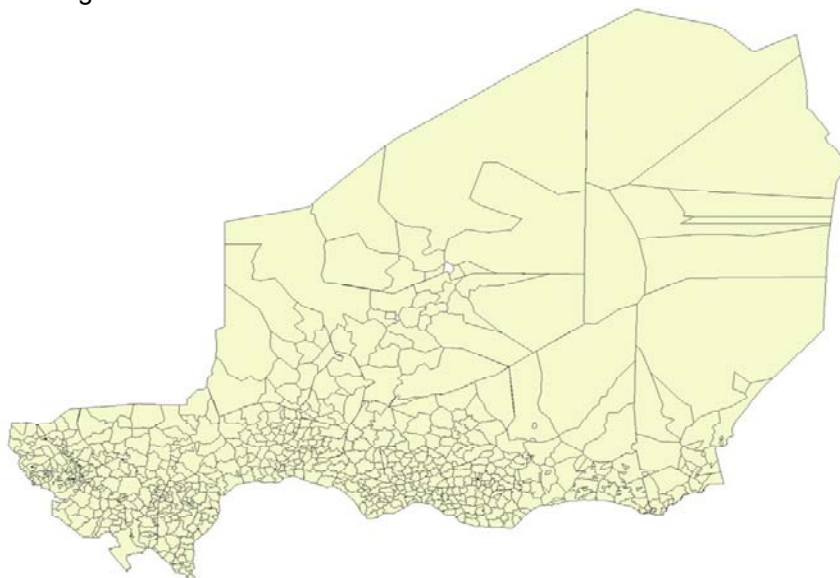


Figure 1 : Couche SIG « aires_santé »

Modifications apportées

La couche « aires_santé » a été créée à partir de la couche d'information des formations sanitaires et de la fonction Voronoi (décomposition particulière d'un espace métrique déterminée par les distances à un ensemble discret d'objets de l'espace). L'autre intérêt de la carte sanitaire réside dans son couplage avec la Base de données méningite (Mysql). Pour cela certaines modifications ont dû être apportées :

- Correction géographique

En premier lieu, un système de coordonnées commun à l'ensemble des couches d'information, à savoir le WGS 84 (World geodesic system) a été défini. Il s'agissait de passer d'un système de coordonnées non-terrestres à un système de coordonnées terrestres en latitude/longitude. Ensuite, nous avons corrigé les erreurs topologiques qui empêchaient certaines analyses spatiales. Enfin, les aires de santé de MARADI et de NIAMEY ont été créées.

- Correction des homonymes

Certaines aires de santé possédaient le même nom. Pour ces aires le nom du District en suffixe a été ajouté. Ces modifications ont été apportées à partir du fichier aires_santé.dbf (Data base file) directement sous ArcGis 9.2.

- DANTCHANDOU_KOLLO
- DANTACHANDOU_SAY
- DROUM_MIRRIAH
- DROUM_TCHIN TABARAD
- GANGARA_AIGUIE
- GANGARA_TANOUT
- SABON_GARI_FILINGUE
- SABON_GARI_MIRRIAH
- TESSA_DOSSO
- TESSA_TERA
- TIBIRI_DOGONDOUTCHI
- TIBIRI_GUIDAM ROUMDJI
- TOULLOU_ILLELA
- TOULLOU_LOGA

- Liaison SIG et base de données méningite (Lapeyssonnie)

Suite donnée au support numérisé

Afin de réaliser une liaison entre la base de données méningite et la carte sanitaire, un champ commun identique dans chacune des tables, à savoir le nom des aires de santé est nécessaire. Actuellement, pour les travaux en cours, nous travaillons sur des exports EXCEL de la base de données auquel le nom est ajouté le nom des aires de santé correspondants. Lors de la prochaine mise à jour de la base, un menu déroulant sera ajouté au formulaire de saisie de la base identité, qui permettra à la personne en charge de la saisie d'indiquer directement le nom de l'aire de santé. Ainsi, base de données méningites et couche « aires_santé » posséderont un champ commun identique.

Perspectives

En perspectives, ce support sera utilisé dans les applications classiques d'un système d'information géographique en santé :

- Visualiser et explorer des données sanitaires (« disease mapping »)
 - Distribution de la maladie en cartographiant ses taux d'attaque (exemple de la méningite – figure ci-dessous)
 - Distribution dans l'espace et le temps
 - Compréhension de la maladie et formuler de nouvelles hypothèses de recherche

Cette activité fait l'objet du paragraphe suivant.

- Intégrer des données
 - Cartographie des risques de maladie afin d'identifier des populations à risque
- Contrôle
 - Surveillance épidémiologique
 - Aide à la décision afin de cibler les interventions et évaluer leur impact

Cette dernière activité fait l'objet du paragraphe suivant.

- Modéliser
 - En détectant une augmentation significative de cas (signal) dans l'espace (Détection de clusters ou « disease clustering »). Exemple de la méningite ci-dessous.
 - Analyse de corrélation géographique permettant d'identifier et analyser de nouvelles associations (ex : avec climat)

La première activité fait l'objet du paragraphe suivant.

- Interaction spatiale dans la diffusion d'une maladie
 - Aide à comprendre la diffusion d'une maladie

- Identifier les voies de transmission à risque de la maladie
- Diffusion à partir d'un point source
- La dernière activité est vérifiée par l'étude présentée dans le paragraphe suivant
- Partager des données à travers des services web
 - Outil de communication
 - Web mapping

Le CERMES pourrait apporter son expertise au MSP en matière de planification sanitaire à travers le renforcement de la surveillance épidémiologique de l'ensemble des maladies infectieuses.

Source de Financement : activité dans le cadre de l'unité ne demandant pas de financement

Budget : sans objet

Coordonnateur : Jean-François Jusot

PI CERMES : Jean-François Jusot

Chercheurs CERMES associés : Florian Girond, Halima Maïnassara, Oumarou Alto

Collaborations nationales : Direction de la Statistique, de la Surveillance et de la Riposte aux Epidémies, Ministère de la Santé Publique

Collaborations internationales : Coopération Technique Belge

Analyse des données de la surveillance des méningites au Niger

Introduction

L'utilisation du support numérisé des aires de santé élaboré dans le cadre de la carte sanitaire a permis d'améliorer plusieurs surveillances grâce à son intégration dans un système d'information géographique (SIG). L'objectif premier pour cette année était d'étudier la distribution spatio-temporelle des épidémies de méningites au Niger et de rechercher des agrégats comme cela a pu être fait par ailleurs [1,2].

Méthodologie

Une étude sur le risque relatif de survenue d'agrégats spatiaux et évolution spatio-temporelle des méningites bactériennes confirmées au Niger de janvier 2002 à juin 2008 a été réalisée. Les données de la surveillance nationale des méningites bactériennes menée en routine au Niger de janvier 2002 à juin 2008 ont été utilisées. Les sujets étudiés étaient ceux suspects de méningite bactérienne, résidant au Niger, et dont les liquides céphalo-rachidiens (LCR) avaient été analysés au CERMES entre janvier 2002 et juin 2008. Les patients qui résidaient dans un pays voisin étaient exclus. Le risque relatif (RR) de survenue d'agrégats spatiaux de méningite à méningocoque était estimé par l'analyse spatiale faite sous SaTScan version 5.1 en utilisant le modèle de Poisson [4,5,6].

Résultats

De janvier 2002 à juin 2008, 12903 LCR ont été reçus au CERMES, parmi lesquels 3979 cas de méningite à méningocoque. Quinze agrégats spatiaux de méningites à méningocoque ont été retrouvés au cours des six années épidémiologiques. En 2002-2003, un agrégat spatial de 558 cas (70,54% de tous les cas de l'année) regroupant 34 cantons a été détecté dans le sud-est du pays (RR=7,85 ; $p < 0,001$) et un agrégat de 70 cas a été retrouvé (RR=3,05 ; $p \text{ value} = 0,001$) au niveau de la capitale. En 2003-2004, un agrégat de 148 cas incluant 9 cantons a été identifié (RR=6,54 ; $p = 0,001$) dans le sud-est. D'autres agrégats comportant un nombre de cas important, ont été retrouvés respectivement en 2004-2005 avec 81 cas et incluant 13 cantons (RR=5,30 ; $p = 0,001$) dans le sud-est ; en 2005-2006 avec 232 cas au niveau de la capitale (RR=8,51 ; $p = 0,001$) ; en 2006-2007 avec 30 cas (RR=7,19 ; $p = 0,001$) dans l'ouest du pays ; en 2007-2008 avec 322 cas (RR=23,95 ; $p = 0,001$) dans le sud du pays.

Conclusion

Des agrégats ont donc été trouvés en majorité dans le sud-est du pays, permettant ainsi d'identifier des groupes à haut risque dans cette partie du pays.

Financement : aucun

Budget : Ministère des Affaires Etrangères (MAE) pour l'attribution de bourses de formation (master)

Coordonnateur du projet : Halima Maïnassara

Collaborations :

- **internationales** : Université de Montpellier
- **nationales** : Service National des Informations Sanitaires (SNIS)
- **intra-CERMES** : Jean-François Jusot, Juliette Paireau

Rapports : rapport de stage

Etude de la distribution spatio-temporelle des méningites au Niger entre 2002 et 2009.

Introduction

La distribution spatio-temporelle des méningites bactériennes aiguës au Niger (causées par *Neisseria meningitidis* et *Streptococcus pneumoniae*) est étudiée entre le 1^{er} juillet 2002 et le 30 juin 2009. Les objectifs de cette étude sont de :

- connaître la distribution spatio-temporelle des épidémies en réalisant une analyse spatiale au niveau des districts et des aires de santé,
- identifier les zones géographiques les plus fréquemment concernées pour les saisons épidémiques allant de 2003 à 2009.

Méthodologie

cumulées des cas confirmés au CERMES Dans un premier temps, grâce aux techniques de statistique spatiale globale, une recherche de l'autocorrélation spatiale a été recherchée. Pour chaque saison épidémique, ont été considérées les incidences, à l'échelle des aires de santé. Avec le logiciel ArcGIS, les indices généralisés de Moran qui permettent de mesurer l'autocorrélation spatiale ont été calculés, c'est-à-dire le degré de dépendance spatiale entre aires de santé voisines [3]. Des corrélogrammes ont été tracés, représentant les valeurs de l'indice de Moran en fonction de différentes distances critiques (distances au-delà desquelles une aire de santé n'a plus d'influence sur une autre) allant de 20 km (distance moyenne entre les centroïdes de deux aires voisines) à 160 km.

Dans un deuxième temps, les techniques de statistique spatiale locale ont permis de localiser les zones homogènes et les singularités locales dans la distribution des cas. Les indices locaux de Moran ont été calculés ainsi que leur significativité, pour des distances critiques de 60 et 120 km, et les résultats cartographiés. Cela a permis de repérer, pour chaque saison épidémique, les aires isolées ou les ensembles d'aires présentant des agrégats de cas. Une autre méthode statistique pour identifier les agrégats spatiaux au moyen du logiciel SaTScan a été utilisée. Ce dernier réalise un scan spatial sur l'ensemble des données grâce à une fenêtre mobile circulaire et identifie ainsi les agrégats les plus significatifs. La recherche s'est effectuée dans un rayon de 120 km puis 60 km, en utilisant comme modèle de probabilité une distribution de Poisson [4,5,6].

Résultats

Pour les épidémies de 2003 à 2005, la distribution des cas rapportés à la population des aires de santé ne montrait aucune autocorrélation spatiale significative. Pour les épidémies de 2006 à 2009, une autocorrélation spatiale positive, faible mais significative a été observée. Cela signifie que des aires proches avaient des valeurs d'incidence plus ressemblantes que des aires éloignées. La distance pour laquelle l'autocorrélation était la plus significative était de 60 km pour 2006 à 2008 et de 120 km pour 2009. Au final, cette première partie a permis de montrer que les données manifestaient une organisation spatiale significative au niveau global pour les années 2006 à 2009, qu'il existait des agrégats spatiaux (concentration inhabituelle de cas dans la distribution), et que l'échelle optimale pour les localiser était de 60 à 120 km.

Avec ces deux outils, le scan spatial et les indices locaux d'autocorrélation spatiale, dont les résultats étaient concordants, 11 agrégats spatiaux récurrents (tous apparaissaient au moins 3 années sur les 7 années qui constituent la période d'étude) ont pu être identifiés : l'extrême ouest du pays (Tera et Say, les deux districts frontaliers du Burkina Faso), les districts de Filingué et de Keita, les villes de Niamey et de Zinder et enfin, les zones frontaliers du Nigeria avec, d'ouest en est, les districts de Gaya, Doutchi, Konni, Madaoua et le sud des régions de Maradi et de Zinder.

Pour une analyse plus précise au niveau temporel, un scan spatio-temporel a été réalisé en utilisant cette fois une fenêtre de scan cylindrique, avec une base géographique circulaire et une hauteur correspondant au temps. Un rayon maximal de 60 km et une durée maximale d'une semaine ont été

définis. Cela a permis d'identifier des agrégats spatio-temporels, localisés géographiquement dans les mêmes zones que les précédents agrégats purement spatiaux, et localisés temporellement pendant les mois de mars et avril pour la grande majorité d'entre eux (période des pics épidémiques), et pour quelques uns en début et fin d'épidémie.

Suite donnée à l'étude

Afin de prolonger cette analyse, il est prévu d'étudier les séries temporelles des différents districts pour déterminer précisément le point de départ des épidémies puis comment ces épidémies se propagent dans le pays (éclatement de foyers dispersés ou diffusion à partir d'un point source).

Perspectives

Les résultats de ce projet devraient constituer une aide à la décision en termes de :

- zones à vacciner prioritairement avant démarrage de l'épidémie,
- zones à pourvoir en antibiotiques,
- zones à renforcer prioritairement en ressources humaines et matérielles
- positionnement des tests de diagnostic rapides (TDR) et moyens de déclaration rapide des cas suspects (exemple téléphonie mobile) à confirmer afin de cibler la surveillance.

Références communes aux deux études précédentes

1. Davison KL, Andrews N, White JM, Ramsay ME, Crowcroft NS, Rushdy AA, et al. (2004). Clusters of meningococcal disease in school and preschool settings in England and Wales: what is the risk? Arch Dis Child 89:256-260.
2. Elias J, Harmsen D, Claus H, Hellenbrand W, Frosch M and Vogel U (2006). Spatio-temporal analysis of invasive meningococcal disease, Germany. Emerging Infectious Diseases 12(11):1689-95.
3. Aubry P, Piegay H. Pratique de l'analyse de l'autocorrélation spatiale en géomorphologie : définitions opératoires et tests. Géographie physique et Quaternaire, vol. 55, n° 2, 2001, p. 111-129.
4. Kulldorff M and Information Managements Services I (2004). SatScan v5.1 :software for the spatial and space-time scan statistics. <http://www.satscan.org>.
5. Kulldorff M (1997). A spatial scan statistic. Communications in statistics – Theory and Methods 26: 1481-1496.
6. Moore DA and Carpenter TE (1999). Spatial analytical methods and Geographic Information Systems: Use in health research and epidemiology. Epidemiol Rev 21(2):143-161.

Financement : aucun

Budget : Fondation Pierre Ledoux-Jeunesse internationale pour l'attribution d'une bourse de stage

Coordonateur du projet : Juliette Paireau (stagiaire Master spécialisé santé publique – Ecole Pasteur CNAM)

Collaborations :

- **internationales** : Institut Pasteur, Conservatoire National des Arts et Métiers
- **nationales** : Service National des Informations Sanitaires (SNIS)
- **intra-CERMES** : Jean-François Jusot, Halima Maïnassara, Oumarou Alto, Bibata Sidikou, unités Biologie moléculaire, bactériologie

Rapports : rapport de stage

Composante santé – environnement

Une seule étude servant à estimer le risque de survenue d'une maladie en fonction d'un indicateur d'exposition ne suffit pas à estimer un risque spécifique d'un facteur environnemental de façon robuste. Il est donc nécessaire de réaliser plusieurs études, en plusieurs sites.

L'estimation du risque doit être précédée auparavant par la qualification de la relation avec l'exposition, linéaire ou non. Il est en effet important de rechercher l'existence d'une linéarité ou non entre exposition et maladie ou démontrer cette linéarité.

Au Sahel, l'étude de l'impact du climat sur la santé est intéressante pour plusieurs raisons :

- les variabilités climatiques inter-annuelles et intra-annuelles sont très marquées au Sahel,
- mettre en évidence ou conforter les relations entre certains facteurs climatiques et la survenue de certaines maladies infectieuses,

- qualifier et quantifier ces relations de façon robuste afin de construire des modèles de prévision.

Les maladies qui pourront être abordées au CERMES du point de vue de leur relation avec le climat sont :

- 1) les méningites à méningocoques pour lesquelles le rôle des poussières dans la survenue des épidémies reste à démontrer et le risque à quantifier,
- 2) le paludisme dont l'influence de la pluviométrie sur sa transmission est bien connue, mais dont l'estimation du risque doit encore être renforcée dans les régions sahéliennes et aussi du fait de la particularité du cycle de transmission de cette maladie vectorielle.

Cette année 2009 a vu la surveillance sentinelle de la grippe et des infections respiratoires aiguës sévères se développer et cette maladie pourrait ultérieurement être également étudiée en lien avec des facteurs environnementaux, en particulier climatiques, à la recherche d'une saisonnalité.

La meilleure connaissance de la variabilité de ces relations dans le temps et dans l'espace permettra la mise au point d'outil d'information ou d'aide à la décision pour la santé publique. Pour les méningites, il s'agira de qualifier et quantifier le risque sur des données rétrospectives quotidiennes des cas de méningites à Niamey et des données météorologiques. Les facteurs environnementaux suivants seront pris en compte : vent de surface (vitesse et direction), humidité relative, température, poussières à travers un indicateur de visibilité, pluviométrie. Cette étude de série temporelle sera répétée sur les plus grandes villes du Niger afin de conforter l'estimation du risque. Pour le paludisme, l'approche se fera, en plus de séries temporelles, à travers des études spatio-temporelles soit descriptives, soit à visée étiologique.

Etude des liens entre paludisme et facteurs climatiques

Introduction

Il est bien admis que le climat influence l'épidémiologie du paludisme, tant dans sa répartition spatiale que dans la distribution temporelle de ses cas. Cette observation est particulièrement marquée dans la zone sahélienne car les anophèles, quasiment absentes une grande partie de l'année, se maintiennent grâce à l'estivage qui va assurer la reproduction de l'espèce dès l'arrivée des premières pluies [1]. Le rythme et l'abondance des précipitations conditionnent la densité des anophèles et la durée de leur présence, dont la transmission du paludisme. Ainsi, il est observé un lien entre pluviométrie et mortalité palustre au Sahel. La relation entre pluviométrie et intensité de la transmission est d'autant plus marquée que le paludisme est instable dans une région, comme c'est le cas au Sahel [2].

L'objectif était de quantifier le lien entre pluviométrie et morbidité palustre.

Méthodologie

Le type d'étude reposait sur celui des séries temporelles avec un recueil de données rétrospectives afin de relier les variations d'un facteur environnemental à celle des cas quotidiens de paludisme. Les données ont été collectées quotidiennement par les agents de santé à travers la tenue de registres. La période d'étude s'étendait du 1er janvier 2000 au 31 décembre 2004. Il a été supposé que l'exposition aux différents facteurs climatiques était homogène sur la zone d'étude.

Les facteurs étudiés étaient les suivants :

- température minimale et maximale,
- pluviométrie,
- humidité relative minimale et maximale.

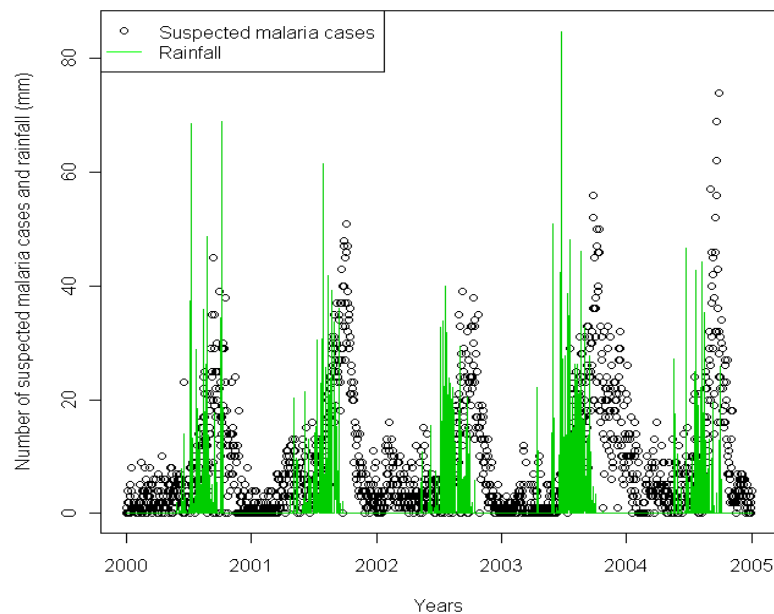
La population étudiée était celle résidant dans les aires de santé de trois centres de santé intégrés de Magaria et fréquentant ces établissements de soins pour une symptomatologie évoquant un paludisme. L'aire géographique comportait environ 75 000 habitants. Pour obtenir la collecte de données exhaustive, des cas suspects de paludisme ont été recueillis dans les trois centres de santé intégrés de Magaria. Ces établissements de soins de santé tiennent des registres dans lesquels sont enregistrés quotidiennement tous les diagnostics des sujets qui les fréquentent. Ces registres sont remplis manuellement. Par exemple, quand un sujet vient consulter dans un CSI pour une suspicion de paludisme, le diagnostic est inscrit dans le registre avec son nom, son prénom et la date de consultation.

L'analyse statistique permettait la description des facteurs étudiés en utilisant les paramètres statistiques de position (moyenne et médiane) et de dispersion (écart-type, quartiles et percentiles). Un modèle additif généralisé prenant en compte le type de distribution quotidienne des cas de paludisme a été utilisé [3]. Certains facteurs temporels et cofacteurs pouvaient conduire à un biais dans les estimations et ont été pris en compte dans le modèle : tendance à long terme, saisonnalité, jours de la semaine, jours fériés, vacances scolaires, fêtes religieuses, périodes de pèlerinage, dates de transhumance. La qualité de l'ajustement a été vérifiée par l'inspection des PACF (partial autocorrelation function), des résidus et l'ajustement des données attendues en fonction de données observées. Les paramètres d'une fonction spline de lissage étaient sélectionnés pour le contrôle de la saisonnalité et de la tendance à long terme, et de minimiser l'autocorrélation des résidus. Le risque de survenue de paludisme a été estimé sur une durée d'exposition de quarante jours précédents la survenue des cas grâce à l'utilisation d'une fonction polynomiale. Il a été exprimé sous la forme d'un excès de risque. L'analyse s'est faite à l'aide du logiciel R version 2.7.1. (package mgcv).

Résultats

La figure 1 montre la distribution des cas suspects de paludisme dans le temps ainsi que celle des précipitations. Le pic du nombre de cas suit les précipitations dans un délai variant entre un et deux mois.

Figure 1. Distribution temporelle du nombre de cas suspects de paludisme et des précipitations entre le 1^{er} janvier 2000 et le 31 décembre 2004



Le nombre de cas est d'autant plus élevé dans l'année que la pluviométrie est abondante comme le montre le Tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques de la pluviométrie et du nombre de cas suspects de paludisme à Magaria pour les années 2000 à 2004.

| | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | Overall |
|---|------------|------------|------------|-----------|------------|------------|
| Rainfall (1 st June – 30 th Sep.) | | | | | | |
| - Mean (SD) | 1.86 (7.8) | 2.60 (7.7) | 2.20 (7.2) | 3.72 (12) | 2.01 (7.0) | 2.48 (8.4) |
| - Range | 68.6 | 61.6 | 40 | 84.7 | 46.7 | 84.7 |
| - Cumulative ¹ | 229 | 320 | 271 | 454 | 248 | 304 |
| - Days > 0 mm (n) | 24 | 33 | 23 | 26 | 24 | 26 |
| - Mean/Days ² | 9.54 | 9.70 | 11.8 | 17.5 | 10.3 | 11.7 |
| Suspected cases (1st | | | | | | |

July – 30th Nov.)

| | | | | | | |
|---------------------------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| - Mean (SD) | 6.8 (7.3) | 9.9 (11) | 8.6 (8.6) | 10.5 (13) | 7.4 (7.3) | 8.6 (9.7) |
| - Range | 38 | 51 | 38 | 50 | 34 | 51 |
| - Cumulative ¹ | 1 037 | 1 514 | 1 318 | 1 594 | 1 134 | 1319 |

SD: standard deviation

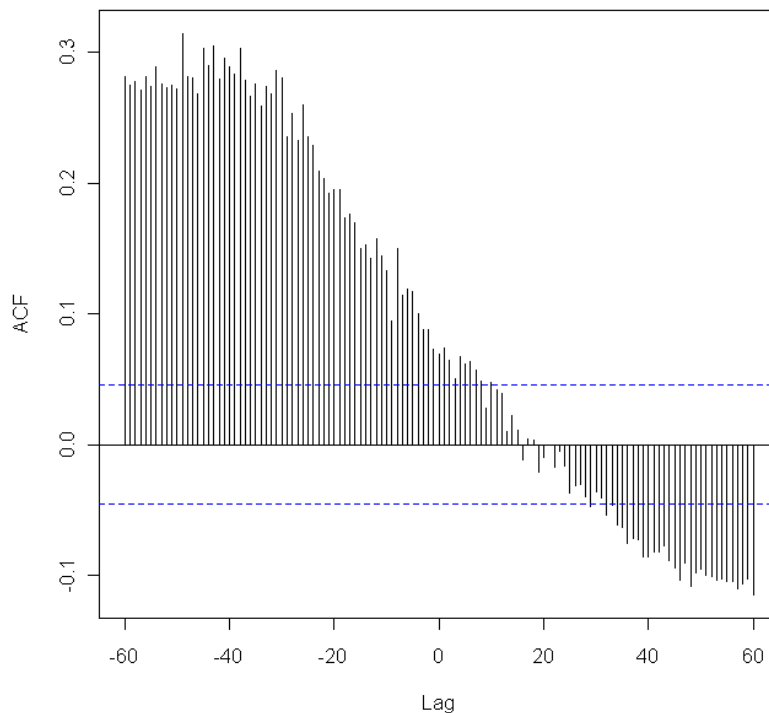
¹ Overall for cumulative of rainfall and malaria suspected cases is calculated with the average of annual values

² Calculated by posing Cumulative/Days > 0 mm

Le diagramme de corrélation croisée montre que le niveau des précipitations est le plus corrélé pour des valeurs précédant 40 jours le nombre de cas suspect de paludisme.

Figure 2. Fonction d'autocorrélation croisée de la pluviométrie et du nombre de cas suspects de paludisme

Cross correlation between rainfall and suspected cases of malaria



Les coefficients du modèle additif généralisé montrent que la quasi-totalité des variables sont liées à la survenue des cas suspects de paludisme. Les vacances scolaires, les fêtes religieuses, les jours de la semaine et la transhumance conditionnent le jour où le patient va consulter, ce qui explique le fait qu'il faille les prendre en compte dans le modèle. Il existe une influence classique des facteurs climatique tels que la température minimale ou maximale et l'humidité relative. L'effet négatif de la pluviométrie s'explique par le fait que la suspicion clinique du paludisme peut regrouper d'autres maladies pour lesquelles la pluviométrie à un effet protecteur à court terme. La pluviométrie peut aussi reporter la consultation pour des raisons d'accessibilité aux structures de santé.

L'effet cumulé de la pluie sur le risque de consulter d'une structure de santé pour des symptômes conduisant au diagnostic paludisme montre un excès de risque de 9,4%. Une augmentation de 1 mm de la pluviométrie au cours de la saison des pluies explique 9,4% des cas suspects de paludisme.

Conclusion

Cette étude a permis d'ajuster un modèle additif généralisé permettant d'étudier les effets cumulés de la pluviométrie sur la morbidité palustre pour la ville de Magaria. Cette étude doit être renouvelée dans les mêmes conditions méthodologiques dans d'autres villes ou zones géographiques du Niger afin de conforter l'estimation du risque ainsi obtenue.

Perspectives

Cette étude est la première menée au Niger et est amenée à être répétée avec la même méthodologie dans d'autres parties du Niger. Des données semblables seront analysées à Gaya qui constitue une zone climatique plus humide que celle de Magaria. Il est également prévu de réaliser ce même type d'étude sur Niamey.

Références

1. Trape JF. Changements climatiques et maladies infectieuses : le cas du paludisme et de la borréliose à tiques. *Med Mal Infect* 1999, 29: 296 – 300.
2. Ndiaye O, Le Hesran JY, Etard JF, Diallo A, Simondon F, Ward MN, Robert V. Variations climatiques et mortalité attribuée au paludisme dans la zone de Niakhar, Sénégal, de 1984 à 1996. *Sante* 2001, 11: 25-33.
3. Hastie T, Tibshirani R. *Generalized additive models*, 1st ed., Chapman and Hall, London, 1990.

Financement : aucun

Budget : aucun

Coordonateur du projet au CERMES : Jean-François Jusot

Collaborations :

- **Locales** : Ministère de la santé publique, Département de la Météorologie Nationale
- **intra-CERMES** : Oumarou Alto

PROGRAMMES DE SANTE PUBLIQUE

1. Surveillance de la grippe humaine et aviaire

Introduction

La grippe humaine reste encore mal connue en Afrique [1,2]. Le réseau sentinelle de la grippe humaine au Niger s'inscrit dans une étude multicentrique mise en place dans les six pays d'Afrique subsaharienne qui possèdent un établissement membre du Réseau International des Instituts Pasteur. Les objectifs de la surveillance sentinelle sont :

- Détecter de nouvelles souches à potentiel épidémique voir pandémique ;
- Déterminer les caractéristiques épidémiologiques des infections ORL et respiratoires d'origine virale ;
- Caractériser et suivre les tendances concernant les maladies et les décès attribuables aux infections respiratoires aiguës sévères (SARI) ;
- Déterminer les proportions de cas confirmés de grippe parmi les SARI hospitalisées et/ou parmi les consultants pour syndromes grippaux (Influenza Like Illness ou ILI).
- Collecter les données qui seront nécessaires pour la détermination des foyers d'émergence des maladies dus aux virus grippaux au Niger.

Depuis l'avènement de la grippe A/H1N1, la détection de ce virus est une priorité pour ce réseau, avec une préparation à l'ouverture de sites sentinelles au niveau des postes d'entrée du pays (frontière terrestre). Le laboratoire a reçu des amorces de l'Institut Pasteur de Paris et du Center for Disease Control (CDC) Atlanta pour le diagnostic de cette forme de grippe.

Méthodologie

La sélection des sites a été faite sur la base des critères suivants :

- Capacité d'identifier les cas et de faire un écouvillonnage naso-pharyngé
- Possibilité de conservation en dessous de 80°C ou d'envoi dans les 48 h
- Acceptation de participer

Vingt-quatre formations sanitaires situées dans 16 villes du Niger ont été contactées par courrier et à travers des visites de terrain pour leur expliquer le projet et surtout évaluer leur capacité en ce qui concerne la chaîne du froid.

Pour des raisons budgétaires, 8 centres situés à Niamey ont été inclus pour le début et les agents ont été formés au CERMES sur la définition de cas (Organisation Mondiale de la Santé - OMS), la technique de prélèvement et de conservation des échantillons, et le remplissage d'un questionnaire renseignant les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients.

Résultats

Six sites sont fonctionnels (tous à Niamey) depuis le 20 avril (correspondant à la semaine 17/2009).

En fin septembre 2009, 75 prélèvements naso-pharyngés ont été analysés en RT-PCR parmi lesquels 10 étaient positifs au virus influenza A/H3N2. La répartition des cas par semaine est donnée à la figure 1.

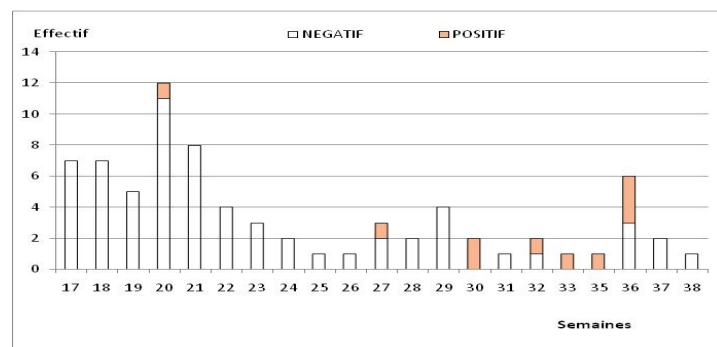


Figure 1: Répartition des cas cliniques selon la semaine et le résultat de laboratoire

Sur les 65 cas cliniques classées par l'algorithme de définition de cas, 39 étaient des ILI parmi lesquelles 5 positifs (12,8%), et 26 répondaient à la définition de cas de SARI avec 3 positifs (10,3%) (fig.2).

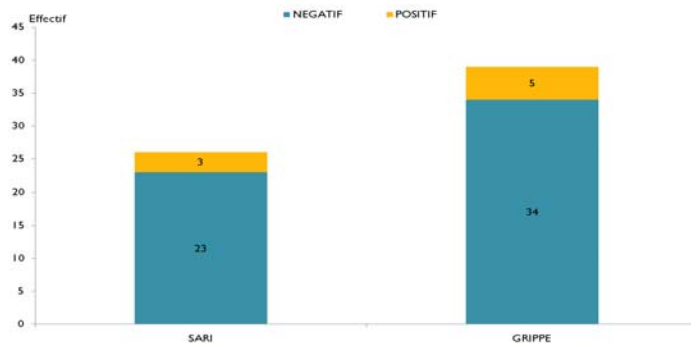


Figure 2: Répartition des cas cliniques selon la définition de cas à laquelle ils répondaient à l'inclusion et le résultat de typage moléculaire.

Les cas cliniques étaient jeunes, 80 % ayant 5 ans ou moins ; 50 % des cas positifs avaient plus de 15 ans (tableau 1).

Tableau 1. Distribution des cas notifiés selon l'âge et le sexe

| AGE | NEGATIF | | | POSITIF | | |
|--------------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|-----------|
| | F | H | T | F | H | T |
| <=1 | 19 | 14 | 33 | 0 | 1 | 1 |
| >1 - 5 | 9 | 13 | 22 | 1 | 2 | 3 |
| >5- 15 | 3 | 0 | 3 | 1 | 0 | 1 |
| >15 | 4 | 2 | 6 | 4 | 1 | 5 |
| TOTAL | 35 | 29 | 64 | 6 | 4 | 10 |

F : FEMME H : HOMME T : TOTAL

Discussion et Conclusion

Ce système de surveillance est très récent. Aussi la durée de la surveillance et le nombre d'échantillons reçus ne permettent-ils pas actuellement de dresser des conclusions concernant la grippe au Niger. Toutefois, la mise en place de ce réseau a permis de mettre en évidence pour la première fois la circulation du virus Influenza au Niger, confirmant l'existence de cette maladie dans le pays et justifiant la poursuite de cette activité.

Cette surveillance a mis en évidence 10 cas de grippe A/H3N2 depuis qu'elle a débuté. Il survient à une période où la circulation du virus grippal semble la moins propice aux dires des cliniciens. La faible participation aux activités du réseau en termes de sites (6/8) et d'échantillons fournis (75 sur 315 attendus au cours des 21 premières semaines) est en partie liée à la saison et la nouveauté de la thématique. Pour cette dernière raison, une prise de conscience des acteurs de santé doit se produire grâce aux activités de sensibilité prévues dans l'ensemble du pays. Le faible nombre d'échantillons recueillis peut aussi s'expliquer du fait de la rareté des syndromes grippaux au cours de la période très chaude pendant laquelle le réseau a été mis en place.

Le sous-type H3N2 retrouvé chez les cas confirmés positifs a été déjà isolé dans certains pays de la sous-région comme au Sénégal [3] et en Côte d'Ivoire [1] où il était le plus fréquent. Ce sous-type a d'ailleurs été identifié comme prédominant par d'autres systèmes de surveillance comme aux USA [4].

Comme dans tout système de surveillance à ses débuts, quelques difficultés ont été rencontrées au cours de la mise en place du réseau. Les premiers échantillons ont été prélevés dans la seconde quinzaine d'avril 2009 alors que les premiers contacts en vue de la mise en place du réseau datent du

début de l'année. Cette situation est due au retard dans l'acquisition de certains éléments nécessaires (amorce, milieu de transport viral, réactif) et de la nouveauté de la problématique. Pour la première fois, le Niger dispose d'un laboratoire en mesure d'établir le diagnostic d'une virose. Par ailleurs, le manque crucial de biologistes ne permet pas de mettre rapidement en place une surveillance reposant sur un réseau de laboratoires et aussi cette surveillance reste-elle encore très centralisée. Pour des raisons budgétaires également, la surveillance a commencé seulement dans quelques centres de la ville de Niamey. Au niveau des sites actuellement fonctionnels, quelques problèmes liés à l'insuffisance du personnel et à la chaîne de froid ont été notifiés. Il a également été évoqué des difficultés dans l'utilisation des types d'écouvillons mis à la disposition des sites quand il s'agit de prélever des nourrissons. Une réunion organisée avec les acteurs du réseau le 24 juin 2009 a permis de discuter de tous ces problèmes et de proposer des solutions pour la suite des activités.

L'initiative de mettre en place des réseaux de surveillance dans les pays africains disposant d'un établissement appartenant au RIIP est donc bien fondée, d'autant plus justifiée avec l'apparition du virus A/H1N1v, en accord avec le programme approuvé en janvier 2003 par le conseil exécutif de l'OMS pour la prise de mesures nouvelles afin de lutter contre la grippe dans le monde. Entre autres, il a été reconnu l'urgence de créer ou de renforcer les capacités de surveillance nationale. L'utilité d'un tel réseau se révèle intéressante dans la détection d'éventuels cas humains de grippe aviaire en collaboration avec la surveillance épidémiologique vétérinaire [5,6,7].

L'initiative du RIIP est d'autant plus justifiée que très peu de pays africains réalisent la surveillance des virus grippaux, rendant plus difficiles tous les efforts de lutte engagés dans ce continent.

Suite donnée à l'étude

Deux autres sites viennent d'être intégrés au réseau (Maradi et Arlit) grâce à un financement OMS. Cette extension du réseau est prévue à toute la partie Ouest du Pays (régions de Dosso et Tillabery avec en premier lieu les villes de Birni N'gaoure, Dosso, Gaya et Tillabéry) à travers l'appui de Sanofi Aventis (fig. 3).

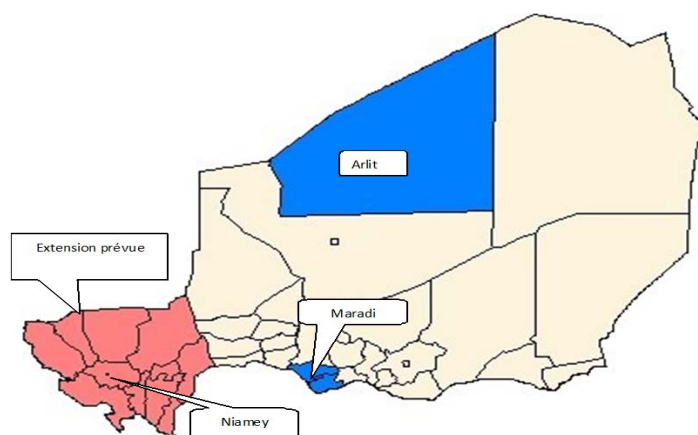


Figure 3: Réseau sentinelle de surveillance de la grippe au Niger: situation géographique des sites fonctionnels et prévus

Références

1. Akoua-Koffi C, Kouakou B, Kadjo H, Elia G, Koffi SP, Adjogoua E ? Dosso M, Ehouman A. Résultats de deux années de surveillance de la grippe à Abidjan, Côte d'Ivoire. *Med Trop* 2007, 67 : 259-262.
2. Beby-Defaux A, Giraudeau G, Bouguermouh S, Agius G. La grippe humaine : aspects virologiques, épidémiologie et diagnostic virologique. *Med Mal Infect* 2003, 33: 134-142.
3. Dosseh A, Ndiaye K, Spiegel A, Sagna M, Mathiot C. Epidemiological and virological influenza survey in Dakar, Senegal: 1996-1998. *Am J Trop Med Hyg* 2000, 62: 639-643.
4. Brammer TL, Murray EL, Fukuda K, Hall HE, Klimov A, Cox NJ. Surveillance for Influenza-United States, 1997-98, 1998-99, and 1999-00. *MMWR* 2002; 51: 1-10
5. Debouchaud M. *Episodes de grippe aviaire à Hong Kong en 1997 et 1999 : conséquences épidémiologiques*. Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse - ENVT, (2004)
6. Schoub BD, McAnerney JM, Besselaar TG. Regional perspectives on influenza surveillance in Africa. *Vaccine* 2002, 20 : S45-6.

7. Shortridge K F., Gaob P, Guanc Y, Itod T, Kawaokab Y, Markwella D, Takadae A., Webster R G. Interspecies transmission of influenza viruses: H5N1 virus and a Hong Kong SAR perspective. *Vet Microbiol* (2000); **74**:141-147

Source de Financement : Ministère de la Santé de France attribués au Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP), OMS, Sanofi-Aventis

Budget total : 50 748€ (33 288 280 FCFA)

Coordonnateur : Jean-François Jusot

Chercheurs CERMES associés : Oumarou Alto, Jean-Marc Collard

Autres personnel du CERMES : Lagaré Adamou

Collaborations nationales : Ministère de la Santé Publique du Niger, Epicentre, SOMAIR, COMINAK

Collaborations internationales : Réseau international des Instituts Pasteur, OMS, Sanofi-Aventis

2. Evaluation de l'impact du traitement annuel au praziquantel sur la bilharziose

Introduction

La schistosomose constitue un véritable problème de santé publique au Niger avec une prévalence chez les enfants d'âge scolaire dépassant très souvent 60% dans les zones d'endémie, en particulier dans la vallée du fleuve Niger et autour des mares [1-5].

Le mouvement international vers une intégration des programmes nationaux de lutte contre les maladies tropicales négligées (schistosomiase, vers intestinaux, filariose lymphatique, trachome et onchocercose) a résulté en une sensibilisation et un financement accrus. Le programme national de lutte intégrée contre les maladies tropicales négligées a été lancé au Niger en avril 2007.

L'objectif général du programme intégré est d'améliorer la santé des enfants dans ce domaine, notamment afin d'obtenir un état nutritionnel leur permettant d'aller à l'école. De même, les adultes devraient pouvoir apprécier une meilleure qualité de vie avec la réduction drastique de la morbidité due à ces maladies.

L'objectif du Programme National de Lutte contre la Bilharziose et les Géohelminthes (PNLBG) mis en place en 2004 est le contrôle de la morbidité. Il repose sur une stratégie d'administration annuelle, aux populations à risque, d'une dose de praziquantel (PZQ) et d'albendazole (ALB). En zone de forte transmission, le PZQ ne débarrasse que temporairement de leurs schistosomes les individus traités, mais il permet de limiter les infections à des niveaux assez bas pour éviter les complications sévères. Le CERMES continue d'assurer l'évaluation de cette administration annuelle de PZQ et ALB.

Méthodologie

Il s'agit du suivi d'une cohorte d'écoliers de 8 villages, avec une visite annuelle. Le recueil des données de référence a été fait juste avant la première distribution de PZQ et ALB, fin 2004. Chaque année des enfants de 7 ans entrent dans la cohorte.

Dans le cadre de la lutte intégrée, deux sites sentinelles intégrés (Saja Manja et Ourafane, région de Maradi) et un site sentinelle pour la bilharziose (Bonféba, région de Tillabéry) ont remplacé des sites devenus difficiles à suivre en raison des réticences de la population (Sanguilé et Mozagué) ou de l'insécurité (Kaou). Ces villages se situent dans quatre régions du Niger.

Un questionnaire portant sur les signes cliniques de la bilharziose urinaire ou intestinale et sur l'existence d'un traitement anti-bilharzien antérieur est administré à tous les participants. Des mesures anthropométriques (poids, taille, pli cutané, circonférence brachiale) ont été faites.

Un examen parasitologique des urines et des selles a été réalisé [7]. Les urines ont été collectées entre 10 h du matin et 2 h de l'après-midi pendant deux jours consécutifs et leur aspect macroscopique des urines a été noté. Une recherche d'hématurie microscopique a été effectuée avec des bandelettes Hemastix. La recherche d'œufs de *S. haematobium* a été réalisée après filtration de 10 ml d'urine sur filtre Nytre[®]. Les infections à *S. mansoni* ont été recherchées deux jours consécutifs par la technique de Kato-Katz, à partir d'un échantillon de selles. Une recherche des vers intestinaux (*Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Taenia saginata*, *Ankylostoma duodenale*) a également été effectuée. L'hémoglobine sanguine a été mesurée à partir d'une goutte de sang capillaire grâce à un photomètre Hemocue[®]. (Hemocue AB, Ängelholm, Suède). Un frottis sanguin et une goutte épaisse ont été réalisés pour la recherche des infections à *P. falciparum*.

Une échographie abdomino-pelvienne a été réalisée chez tous les participants avec un échographe portatif Aloka SSD (Aloka, Tokyo Japon) muni d'une sonde convexe de 3,5 MHz [8-10]. Les anomalies de l'arbre urinaire et de la vessie ont été évaluées et rapportées selon le protocole OMS de Niamey.

L'analyse des données compare, d'une part, l'évolution chez les mêmes enfants en analyse appariée et, d'autre part, les données issues d'enfants de même âge inclus avant et après le début du programme.

Résultats

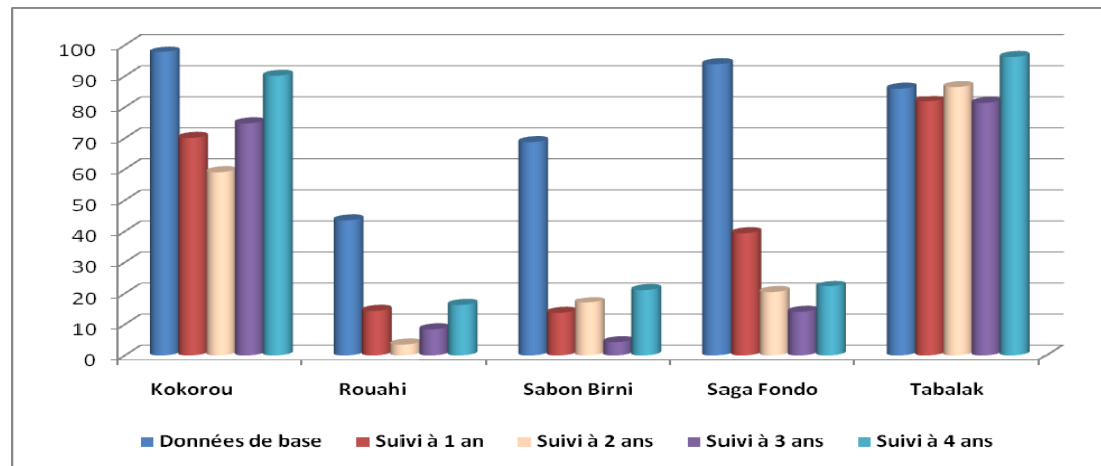
Au total en 2009, 2232 enfants et adolescents ont été vus dans les différents villages (tableau 1).

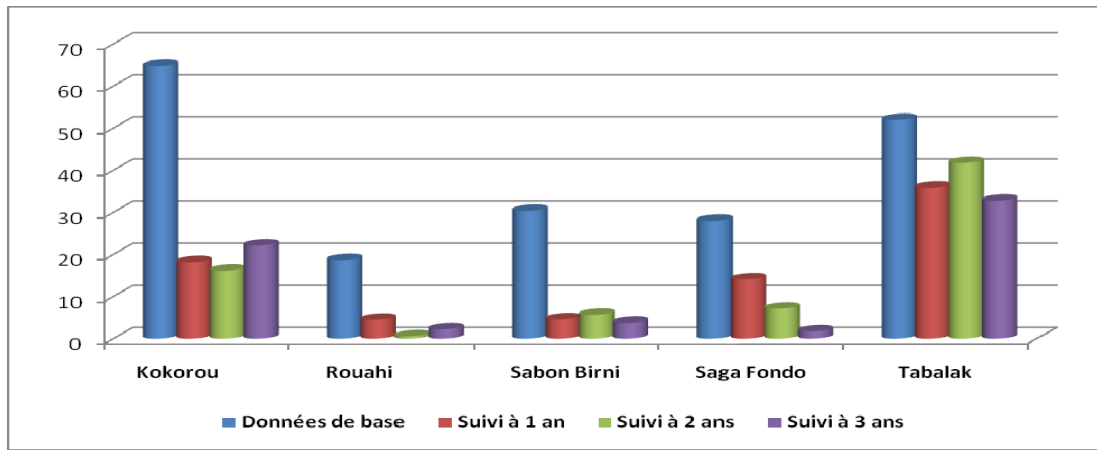
Dans les villages qui ont totalisé quatre années de suivi, la prévalence globale de la bilharziose urinaire est passée de 75,8% (IC95% : 73,6 – 77,8) avant la mise en place du programme à 43,6% (39,5 – 47,8) après quatre années de suivi. Il faut noter cependant que cette évolution diffère selon les écoles (figure 1). La prévalence globale des lésions vésicales est passée de 41% à 11,3% (figure 2) tandis que celle de l'anémie (Hb < 115 g/dl) est passée de 62,2% à 42,4%.

Tableau 2: Nombre d'enquêtés en 2009 selon le village

| Ecole | Total enquêté | Nouvelles inclusions |
|-------------|---------------|----------------------|
| Bonfeba | 249 | 42 |
| Kokorou | 328 | 40 |
| Ourafane | 223 | 40 |
| Rafi | 323 | 40 |
| Sabon Birni | 390 | 49 |
| Saga Fondo | 307 | 40 |
| Saja Manja | 134 | 18 |
| Tabalak | 278 | 40 |
| Total | 2232 | 309 |

Figure 2: Evolution de l'infection à *Schistosoma haematobium* selon les écoles





La prévalence globale de la bilharziose urinaire chez les élèves de 7 ans est passée de 65,5% (IC95% : 61,3 – 69,5) avant la mise en place du programme à 44,7% (IC95% : 39,0 – 50,4), avec des différences significatives entre les villages (figure 3).

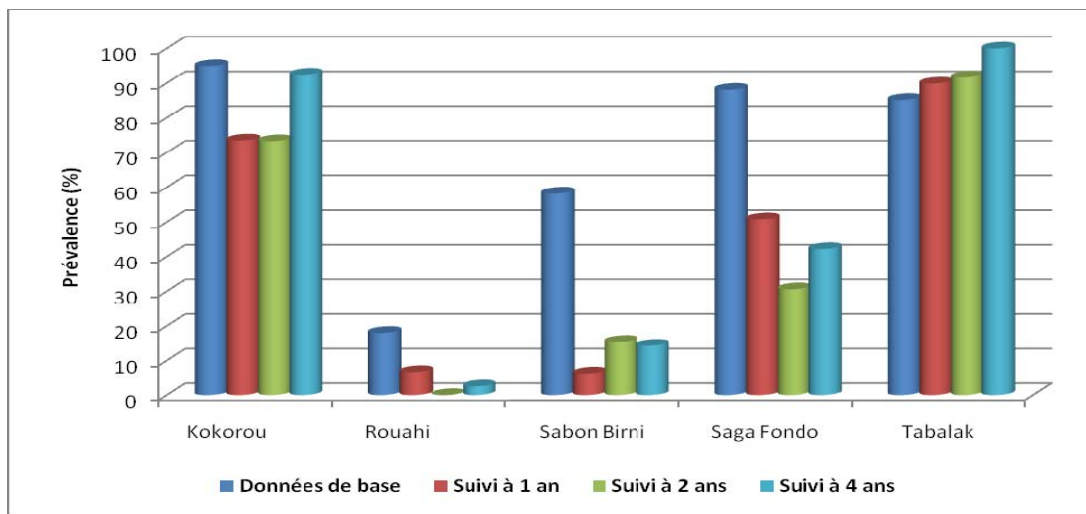


Figure 3: Evolution de la prévalence de *S. haematobium* chez les nouvelles recrues
La bilharziose intestinale est présente dans trois écoles seulement : Bonféba (76,3%), Sabon Birni (0,8%) et Saga Fondo (0,3%).

Conclusions

D'une manière générale, la prévalence de l'infection bilharzienne a connu une diminution progressive au cours du suivi même si cette réduction n'est pas uniforme dans les différentes écoles. La prévalence globale des indicateurs de morbidité liée à cette infection (anémie, lésions vésicales) a connu également une baisse, qui est différente entre les écoles.

La prévalence élevée de la bilharziose intestinale est préoccupante dans le village de Bonféba et doit donc continuer à être surveillée plus étroitement, voire même explorée pour comprendre ces résultats. Ce travail confirme la pertinence de la stratégie de lutte et le bon fonctionnement du programme nigérien dans certaines régions et que l'investissement consenti est bénéfique pour la santé publique.

Perspectives

La lutte intégrée contre les maladies tropicales négligées doit se poursuivre pendant les années à venir et le CERMES est un partenaire privilégié pour le suivi – évaluation du programme. Les prévalences élevées de la bilharziose urinaire observées dans les écoles de Kokorou et Tabalak (> 60%) trois ans après le début du programme méritent d'être investiguées [11-16]. Un protocole de recherche a été élaboré pour essayer d'expliquer cet état de fait. Les enquêtes ont eu lieu et les résultats sont en cours d'analyse.

Références

1. Bretagne S, Roussin S, Sellin E, Rey JL, Fly Sainte Marie F, Mouchet F, Develoux M, Sellin B, 1985. Bilharziose urinaire et anémie sideropenique. Etude de leurs rapports dans deux villages du Niger. Bull Soc Pathol Exot Filiales 78, 648-656.

2. Chippaux JP, Garba A, Boulanger D, Ernould JC, D., E., 2000. Reduced morbidity of schistosomiasis: report from an expert workshop on the control of schistosomiasis held at CERMES (15-18 February 2000, Niamey, Niger). *Bull Soc Pathol Exot.* Jan 93, 356-360.
3. Ernould JC, Labbo R, JP., C., 2003. Course of urinary schistosomiasis in Niamey, Niger. *Bull Soc Pathol Exot.* Aug 96, 173-177.
4. Ernould, J.C., Kaman, A., Labbo, R., Couret, D., Chippaux, J.P., 2000. Recent urban growth and urinary schistosomiasis in Niamey, Niger. *Trop Med Int Health* 5, 431-437.
5. Prual A, Daouda H, Develoux M, Sellin B, Galan P, Hercberg S, 1992. Consequences of *Schistosoma haematobium* infection on the iron status of schoolchildren in Niger. *Am J Trop Med Hyg* 47, 291-297.
6. Abou-Taleb S, Abbas A, El-Rakayby AA, Teleb S, 1989. Latent iron deficiency anaemia in schistosomiasis. *J Egypt Soc Parasitol* 19, 211-217.
7. Camello, J.M., Irmao, J.I., de Almeida, P., 1992. [Variants of the Kato-Katz method used in the diagnosis of experimental schistosomiasis]. *Rev Soc Bras Med Trop* 25, 79-80.
8. Campagne G, Garba A, Barkire H, Vera C, Sidiki A, JP., C., 2001. Continued ultrasonic follow-up of children infected with *Schistosoma haematobium* after treatment with praziquantel. *Trop Med Int Health.* Jan 6, 24-30.
9. Doehring, E., Ehrich, J.H., Dittrich, M., 1985. Ultrasound in urinary schistosomiasis. *Lancet* 1, 1390.
10. Hatz, C.F., 2001. The use of ultrasound in schistosomiasis. *Adv Parasitol* 48, 225-284.
11. Befidi-Mengue, R.N., Ratard, R.C., D'Alessandro, A., Rice, J., Befidi-Mengue, R., Kouemini, L.E., Cline, B.L., 1992. The impact of *Schistosoma haematobium* infection and of praziquantel treatment on the growth of primary school children in Bertoua, Cameroon. *J Trop Med Hyg* 95, 404-409.
12. Garba A, Campagne G, Tassie JM, Barkire A, Vera C, Sellin B, JP., C., 2004. Long-term impact of a mass treatment by praziquantel on morbidity due to *Schistosoma haematobium* in two hyperendemic villages of Niger. *Bull Soc Pathol Exot.* Feb 97, 7-11.
13. Garba, A., Toure, S., Dembele, R., Boisier, P., Tohon, Z., Bosque-Oliva, E., Koukounari, A., Fenwick, A., 2009. Present and future schistosomiasis control activities with support from the Schistosomiasis Control Initiative in West Africa. *Parasitology*, 1-7.
14. King, C.H., 2009. Toward the elimination of schistosomiasis. *N Engl J Med* 360, 106-109.
15. King, C.H., Muchiri, E., Ouma, J.H., Koech, D., 1991. Chemotherapy-based control of *schistosomiasis haematobia*. IV. Impact of repeated annual chemotherapy on prevalence and intensity of *Schistosoma haematobium* infection in an endemic area of Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 45, 498-508.
16. King, C.H., Muchiri, E.M., Ouma, J.H., 1992. Age-targeted chemotherapy for control of urinary schistosomiasis in endemic populations. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 87 Suppl 4, 203-210.

Source de Financement : Schistosomiasis Control Initiative (SCI), Réseau International Schistosomoses, Environnement, Aménagement et Lutte (RISEAL)

Budget : 36 257,86 € (23.783.000 F CFA)

Coordonnateur : Zilahatou Tohon

Chercheurs CERMES associés : Halima Boubacar, Jean-François Jusot

Autres personnels CERMES associés :

Unité épidémiologie : Ramatou Yahaya, Biba Abdou, Ali Sidiki,

Unité Biologie : Moumouni Ousseini, Fati Sidikou, Issaka Mossi

Unité Parasitologie : Boubacar Mahamadou, Halima Maizoumbou, Sadou Kadri, Adamou Yacouba, Mahamadou Izamné, Soumana Amadou, Ibrahim Arzika, Taankari DanKountché

Unité Bactériologie : Sani Ousmane, Djibir Zanguina

Collaborations nationales : Programme National de lutte contre la bilharziose et les géohelminthes, Programme de lutte intégré contre les Maladies Tropicales Négligées

Collaborations internationales : SCI

3. Etude de la distribution des antipaludéens sur le secteur privé au Niger

Introduction

Le paludisme, problème de santé publique majeur au Niger, se situe au troisième rang pour la mortalité prématurée et l'invalidité [1,2]. Plusieurs stratégies préventives et les combinaisons thérapeutiques antipaludiques à base d'artémisinine (ACT) sont recommandées dans le traitement de l'accès simple [3,4]. Toutefois, l'utilisation des ACT est freinée par leur coût, 10 à 20 fois plus élevé que les autres antipaludéens. Une étude de la distribution des antipaludéens sur le secteur privé au

Niger dans le but de renseigner la proposition « Affordable Medicines Facility – malaria (AMFm) » a été réalisée à la demande de la Fondation Clinton. Cette Fondation vise à subventionner les combinaisons thérapeutiques antipaludiques à base d'artémisinine (ACT) en compensant la différence entre le prix de vente actuel et le futur prix de vente prévu à hauteur de la chloroquine.

L'accessibilité à cette classe d'antipaludéens peut donc être facilitée par une baisse de leur prix de vente, une mesure que veut initier le Fonds Mondial de la lutte contre le Sida, la Tuberculose et le Paludisme et qui est appelée « Affordable Medicines Facility – Malaria (AMFm) ». Ce mécanisme financier poursuit deux buts : rendre les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT) plus accessibles et financièrement abordables pour les patients, et lutter contre la résistance en éliminant du marché les monothérapies d'artémisinine [5]. Néanmoins, le circuit de distribution des antipaludéens reste encore mal connu au Niger où le marché illicite des médicaments représenterait 70 à 80% du marché pharmaceutique national [6-8]. L'objectif principal de cette étude est de connaître les modalités de distribution des antipaludéens par l'exploration du circuit de distribution du secteur privé et informel.

Méthodologie

Une étude de type qualitatif par informateurs-clés a été réalisée aux différents niveaux de l'offre en antipaludéens dans le secteur privé, formel (centrales d'achat, pharmacies, dépôts de vente licites) et informel (dépôts de vente illicites et vendeurs de rue). Un questionnaire fourni par l'AMFm a été administré par trois enquêteurs formés pour l'étude. Les questionnaires étaient spécifiquement adaptés aux quatre types de distributeurs.

Résultats

Au total, 69 entretiens ont été réalisés à Niamey comme en province. L'ensemble des distributeurs stockait une gamme variée d'antipaludéens, dont sept sortes d'ACT.

Quatre cent sept médicaments déclarés être vendus pour le traitement du paludisme avaient un coût connu pour leur prix d'achat ou leur prix de vente ou les deux. Le coût curatif d'un accès palustre simple par les ACT s'élevait à 4 280 FCFA contre 2 362 FCFA pour les monothérapies, 319 FCFA pour la chloroquine, 1 418 et 3 750 FCFA pour la quinine respectivement pour la voie orale et la voie injectable et 615 FCFA pour la sulfadoxine-pyriméthamine.

Quelque soit le distributeur, la part des antipaludéens dans le chiffre d'affaire doublait en période de haute transmission par rapport à la période de basse transmission. Les officines et les vendeurs de rue déclaraient que les antipaludéens représentaient au moins 40% de leur chiffre d'affaires en période de haute transmission, atteignant 60% pour les dépôts de vente. Les ACT représentaient 48% du chiffre d'affaire pour les pharmacies de Niamey contre moins de 20% pour les pharmacies hors Niamey et les dépôts. D'après les individus enquêtés, une subvention des ACT augmenterait substantiellement le volume des commandes en antipaludéens que ce soit dans les pharmacies ou au niveau des dépôts pharmaceutiques.

Au moins quatre centrales déclaraient fournir des produits, en particulier des antipaludéens, à toutes les régions du pays. Quatre des centrales ont déclaré avoir eu une rupture de stock en antipaludéens au cours du mois précédent l'enquête.

77 % des pharmaciens conseillaient un ACT à leur client contre 29% des dépôts de vente. Les principales raisons citées par les vendeurs de rue ou ambulants selon lesquelles les individus s'approvisionneraient sur ce marché étaient l'ignorance des inconvénients des produits vendus et un prix plus abordable.

Conclusion et recommandations

Les résultats de cette étude ont permis d'envisager plusieurs mesures utiles à une distribution de qualité des antipaludéens par la mise en place d'un système d'information mettant en réseau centrales et pharmacies ou dépôts de vente dans le but de mieux gérer les stocks d'antipaludéens et le développement d'une information scientifique dans tous les secteurs. La généralisation dans l'utilisation des ACT pouvant conduire à un abus, il paraît judicieux de généraliser les tests de diagnostic rapides en étudiant le rapport coût-efficacité d'une telle mesure à travers une étude médico-économique. Le mode d'utilisation de la quinine encore utilisée par voie intramusculaire et l'apparition récente des ACT doivent conduire à l'implémentation d'un système de pharmacovigilance [9]. La mise en place d'un système de surveillance des résistances aux antipaludéens plus large représente une autre recommandation de cette étude.

Références

1. Rapport OMS sur la santé dans le monde – 2002
2. Institut National de la Statistique (INS) et Macro International Inc. 2007. Enquête Démographique et de Santé et à Indicateurs Multiples du Niger 2006. Calverton, Maryland, USA : INS et Macro International Inc.
3. OMS. Les associations thérapeutiques à base d'artémisinine (ACT). Le point sur les progrès de la politique des médicaments antipaludiques.
4. Assimadi JK, Gbadoe AD, Agbodjan-Djossou O, Larsen SE, Kusiaku K, Lawson-Evi K, Rédah D, Adjogblé A, Gayibor A. Quinine injectable diluée en intramusculaire et en intrarectal : Efficacité et tolérance comparées dans le traitement du paludisme de l'enfant. Med Trop, 2002. 62: 158-62.
5. Resistance to the Affordable Medicines Facility for malaria? Lancet. 2009 Apr 25;373(9673):1400.
6. Basco LK. Molecular epidemiology of malaria in Cameroon. XIX. Quality of antimalarial drugs used for self-medication. Am J Trop Med Hyg. 2004 Mar;70(3):245-50.
7. Diallo M. Contribution à l'évaluation du marché illicite du médicament au Niger à partir des statistiques douanières d'importation des médicaments, réactifs de laboratoires et consommables médicaux de 1999 à 2003, page 6.
8. Direction de la Pharmacie, des Laboratoires et de la Médecine Traditionnelle. Projet de stratégie nationale de lutte contre le marché illicite des médicaments et la contrefaçon. Mars 2008.
9. Thuriaux MC - A prevalence survey of lower limb motor disorders in school-age children in Niger and an estimation of poliomyelitis incidence. Trop Geogr Med 1982; 34 : 163-8.

Source de Financement : Fondation Clinton

Budget : 12 636€ (8 288 672 FCFA)

Coordonnateur : Jean-François Jusot

Chercheurs CERMES associés : Oumarou Alto,

Autres personnels CERMES associés : Bibata Abdou Sidikou

Collaborations nationales : Direction de la Pharmacie et Laboratoire (Ministère de la Santé Publique du Niger)

4. Missions d'expertise effectuées à la demande des structures de santé publique

- Amadou Djibrilla : enquête entomologique à la demande du PNLP. Agadez, Tessaoua, Dosso, 10/08 – 26/08/2009 (financement Banque Mondiale)
- Jibrir Zanguina : investigation d'un foyer de choléra. Téra, 08/08 – 10/08/2009
- Izamné Mahamadou : formation au diagnostic du paludisme. Konni, Tahoua, 13/08 – 22/08/2009 (financement PNLP)
- Amadou Moussa : mission DSS/RE pour les inondations. Agadez, 13/09 – 16/09/2009 (financement DSS/RE)
- Sani Ousame : Mission de supervision intégrée DSS/RE. Région de Zinder. 21/10 – 29/10/2009 (financement DSS/RE)
- Issaka Seydou : investigation intégrée DSS/RE. Diffa. 14/10 – 25/10/2009 (financement DSS/RE)

ACTIVITES DE FORMATION

Unité d'épidémiologie

- Formation à la carte sanitaire du 9 au 13 février 2009 pour 12 agents identifiés pour le groupe planification du Ministère de la Santé Publique.
- Formations dispensées pour la mise en place du réseau sentinelle de la grippe à Niamey, Maradi, Arlit, Birni N'Gaouré, Dosso, Gaya, Tillabéry.

Accueil de stagiaires :

- Laurence Cibrelus. Stage de master. 4 août 2008 – 15 novembre 2008. Université de Columbia, New York.
- Saley Harouna, Seyni Kadidia Soumana, Amadou Djibo Fanta. Stage de 2^{ème} année de Technicien Supérieur en Epidémiologie/Biostatistique (5 semaines à compter du 1^{er} juin 2009).
- Juliette Paireau, stage en Master spécialisé de santé publique de l'école de Santé Publique Institut Pasteur-CNAM. Diffusion spatio-temporelle des épidémies de méningite bactérienne aiguë au Niger, entre 2003 et 2009 (4 mois à compter du 17 août 2009).

Unité de Biologie

- Formation à l'utilisation des tests de diagnostic rapide en décembre 2008 et janvier 2009 (financement UNICEF)

Accueil de stagiaires

- Aichatou Moussa Sadou, Université de Ouagadougou, stage de master. Etude de l'immunité humorale induite par N. meningitidis de sérogroupe X (3 mois à compter du 11 décembre 2009)
- Yves Mukengeshayi, Lycée Française la Fontaine, Stage d'observation (xxx à compter du 09/02/2009)
- Pascale Vonaesch, Ecole Normale Supérieure de Paris, Génotypage par méthode MLVA de souches et de LCR de pneumocoques invasifs isolés au Niger durant les années 2003- 2008 (4 mois à compter du 1^{er} novembre 2009).
- Ouangraoua Soumeya, Centre Muraz, Bobo Dioulasso, Stage de perfectionnement dans « la détection moléculaire par amplification PCR des principaux agents bactériens responsables de méningites et sérogroupage des méningocoques par PCR ». (un mois à compter du 15 mars 2009).

Unité du Paludisme

- Mahamadou IZAMNE : Formation de formateurs à un Atelier «Diagnostic» organisé par le PNL

Accueil de stagiaires,

- Celine Langendorf, Epicentre, Maradi. Différentes activités de l'unité du Paludisme (23 décembre 2008)
- Mme Illo Djamila Salifou Tanko, technicienne de l'Hopital National de Niamey, formation au diagnostic du paludisme (4 semaine à compter du 17 août et 4 semaines à compter du 9 octobre)
-

Laboratoire de Bactériologie

Saacou Djibo : formation des formateurs régionaux sur la grippe aviaire. Zinder et Dosso. 09/05 – 22/05/2009 (financement PAC)

Accueil de stagiaire

- Axelle Ebode. Institut Pasteur à Paris, Etude de la valorisation des Instituts Membres du Réseau International des Instituts Pasteur en Afrique dans la mise en place du dispositif relatif au Règlement Sanitaire International (1 semaine à compter du 1^{er} juillet 2009)

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS A CONGRES

Publications

Méningites

- P. Boisier, A. Elhaj Mahamane, A. Amadou Hamidou, F. Sidikou, S. Djibo, F. Nato and S. Chanteau. Field evaluation of rapid diagnostic tests for meningococcal meningitis in Niger. *Trop. Med. Int. Health*, 2009, 14, 1-7.

Paludisme

- Labbo R, Czeher. C, Djibrila A., Arzika I, Jeanne I & Duchemin JB - *Anopheles heryi* in Niger : no evidence for a role in *Plasmodium falciparum* transmission. *Medical and Veterinary Entomology* (sous presse)
- Ibrahim M.L., Khim N, Adam H, Arey F., Duchemin J. B. Polymorphism of *PfATPase 6* in Niger : Detection of novel point mutation. *Malaria journal*. 2009. 8. 29.
- Ibrahim .ML., Khim Nimol, Steenkesten N., Konaté L., Frederic A., Duchemin J.B. Field-based evidence of fast and global increase of *Plasmodium falciparum* drug resistance by DNA chips and PCR/RFLP in Niger. *Malaria journal*. 2009. 8. 32

Autres

- Garba, S. Toure, R. Dembele, P. Boisier, Z. Tohon, E. Bosqué-Oliva, A. Koukounari and A. Fenwick: Present and future control activities with support from the 'Schistosomiasis Control Initiative' in West Africa. *Parasitology* (2009), 136, 1–7.

Communications à congrès

Méningites

- Collard, J-M, Njanpop-Lafourcade, BM, Hamidou, A A, Sidikou, F, Massenet, D, Mbecko, J R, Ekaza, E, Kacou-N'douba, Sanou, O, Traore, M, Daou, K, Taha, M, Jouan, M, Rocourt J, Chanteau, S, Boisier, P. Strengthening microbiological surveillance and PCR diagnosis of bacterial meningitis in six African countries. 10th EMGM meeting in Manchester. 17-19 June 2009.
- Hamidou A., Tohon Z., Djibo S., Moussa A., Zanguina D., Ousmane S., Mahamane A., Boisier P., P. Nicolas, Taha M., Collard J.M. and Chanteau S.. Naturally-acquired immunity against *Neisseria meningitidis* serogroup X 10th EMGM meeting in Manchester. 17-19 June 2009.
- Nicolas, P, Badziklou, K, Baharadine, C, Collard J-M, Djibo, S, Hounsou, F, Massenet D, Mueller, JE, Njanpop-Lafourcade, BM, Tamekloe, TA, Tenebray, B, Yaro, S. Characterization and antibiotic susceptibility of *Neisseria meningitidis* strains isolated in the African meningitis belt in 2007 and 2008. 10th EMGM meeting in Manchester. 17-19 June 2009.
- JM Collard. Strengthening microbiological surveillance and PCR diagnosis of bacterial meningitis in six African countries. 7^{EME} réunion annuelle interpays de revue et de planification sur la surveillance renforcée et la réponse aux épidémies de méningites en Afrique. Ouagadougou, Burkina Faso, du 13 au 14 Octobre 2009

Santé-Environnement-Climat

- Jusot JF, Collard JM, Tohon Z, Djibo S, Sidikou F, Muros E, Rocourt J. SARIMA model use in forecasting early meningitis outbreak intensity. 10th Meeting of the European Meningococcal Disease Society. Manchester 17-19 June 2009.

- Maïnassara HB, Girond F, Paireau J, Jusot JF. Distribution spatio-temporelle des épidémies de méningites bactériennes confirmées au Niger de janvier 2002 à juin 2009. 7th annual Meningitis review and planning meeting. Ouagadougou. 13-14 octobre 2009.

Autres

- Tohon Z, Boubacar MH, Garba A, Elhadj MA, Bosqué-Oliva E, Ibrahim ML, Duchemin JB, Chanteau S, Boisier P. The burden of parasitic infections in the anaemia in schoolchildren in Niger. 6th European Congress on Tropical Medicine and International Health. 6-10 September, 2009, Verona, Italy.

Participation à autres réunions (ateliers etc...)

Méningites

- Saacou Djibo : Atelier de révision des procédures opérationnelles standard pour le renforcement de la surveillance des méningites dans les 8 pays d'Afrique de l'Ouest, Bamako (Mali), 22/08 – 29/08/2009 (financement OMS)
- Sani Ousmane : atelier sur le programme d'assurance qualité, de biosécurité, et de gestion des données de laboratoire de bactériologie, de sérologie pour le VIH/SIDA, la fièvre jaune et la rougeole. Niamey, 28/09 – 02/10/2009 (financement par les organisateurs de l'atelier)
- Jean-François Jusot : Atelier CEDEAO – MERIT. Renforcement des capacités pour l'établissement de liens entre les services météorologiques, climatologiques et sanitaires. Niamey. 06 - 07 Octobre 2009.
- Sani Ousmane et Jean-Marc Collard. Report of CERMES on the preparation for the pilot study. Meeting of the meningococcal carriage consortium. Bamako (Mali), 06/05 – 11/06/2009 (Financement Wellcome Trust/Bill and Melinda Gates Foundation)
- Jean-Marc Collard. Réunion du Comité de pilotage du FSP méningites. Institut Pasteur, Paris, 13/06 – 15/06/2009 (financement MAE/RIIP FSP méningites).
- Saacou Djibo, Amima Amadou, Halima Mainassara, Jean-Marc Collard, Jocelyne Rocourt. 7^{ème} réunion annuelle de revue et de planification sur la surveillance renforcée et la réponse aux épidémies de méningites en Afrique. Ouagadougou (Burkina-Faso), 13/10 – 14/10/2009 (financement OMS et MAE/RIIP FSP méningites). Jean-Marc Collard : Strengthening microbiological surveillance and PCR diagnosis of bacterial meningitis in six African countries.

Paludisme

- Rabiou Labbo et Ramatoulaye Lazoumar : atelier RIPESCA. Bamako (Mali). 26/11 – 01/12/2008 (financement RIPIESCA)
- Soumana Adamou: Atelier sur l'analyse des repas de sanguine des vecteurs, Casablanca (Maroc), 26/09/09 au 02/10/09 (financement RIIP).

Santé-Environnement-Climat

- Jean-François Jusot : Second merit Technical Meeting and Ethiopian Merit National Workshop. 1 – 3 décembre 2008. Addis Abeba (Ethiopie) (financement MERIT)
- Oumarou Alto : Conférence AMMA Ouagadougou (Burkina Faso), 24/02 – 28/03/2009 (financement AMMA).

- Jean-François Jusot : Atelier PRESAO-12. 12^{ème} Forum régional de prévisions climatiques. Niamey. 21-22 Mai 2009.
- Jean-François Jusot : Atelier CEDEAO – MERIT. Renforcement des capacités pour l'établissement de liens entre les services météorologiques, climatologiques et sanitaires. Niamey. 06 - 07 Octobre 2009.
- Oumarou Alto : 3^{ème} Conférence internationale AMMA. Ouagadougou (Burkina Faso), 19/07/09 au 25/07/09 (financement AMMA).

Grippe

- Jean-François Jusot et Jean-Marc Collard. Influenza Surveillance Sentinelle. 15-17 octobre 2008. Antananarivo, Madagascar (financements RIIP et CDC).
- Adamou Lagaré : 2^{ème} réunion de centres Nationaux Grippe dans la région Africaine Yaoundé (Cameroun) du 29/06/09 au 03/07/09, (Financement OMS).
- Jean-Marc Collard : Regional Conference de Pandemic Influenza A (H1N1), Johannesburg (Afrique du Sud), 11/8 -13/08/2009 (financement OMS).
- Oumarou Alto et Jean Marc Collard : réunion sur la grippe. Institut Pasteur à Paris, Paris, 30/08 – 5/09/2009 (financement RIIP).