

Rapport du comité d'évaluation des sites de recherche de Dielmo et de Ndiop

Robin Bailey

Christophe Rogier

Samba Cor Sarr

1er Octobre 2009

Londres, Marseille, Dakar.

Table des matières

I. Sommaire exécutif des recommandations	3
II. Analyse descriptive critique du site en tant “qu’outil de recherche”	5
III. Analyse des projets de recherche développés.....	10
III-1. Projets essentiellement mis en œuvre par l'IPD - Unité d'Epidémiologie des maladies infectieuses	10
III-2. Projets essentiellement mis en œuvre par l'IRD – Unité Mixte de Recherche en Maladies Infectieuses et Tropicales Emergentes (UMR6236)	11
III-3. Quelques questions éthiques n'ayant pas été éclaircies au moment de la visite du comité	14
III-4. Position du Ministère de la Santé et de la Prévention	15
III-5. Appréciation générale.....	15
IV. Préciser les attentes des partenaires institutionnels	16
IV-1. Ministère de la Santé et de la Prévention du Sénégal.....	16
IV-2. Institut de Recherche pour le Développement.....	16
IV-3. Institut Pasteur de Dakar	17
IV-4. Intégration des sites dans la stratégie de développement de la recherche clinique au Sénégal ..	18
IV-5. Proposition de réorganisation de la coordination institutionnelle	18
V. Perspectives de développement scientifique	20
VI. Aspects éthiques	22
VII. Interface éventuelle avec d'autres sites d'études de cohortes et d'essais cliniques en Afrique.....	24
VIII Les 3 scénarios	25
IX Résumé des recommandations.....	26
Annexes	28
Annexe 1 : Personnes rencontrées.....	28
Annexe 2 : Programme de la visite au Sénégal du comité d'évaluation : 27 juin-1 ^{er} juillet 2009	30
Annexe 3 : Personnels travaillant pour le projet Dielmo-Ndiop en 2009.....	31
Annexe 4 : Termes de référence audit 2008 des sites DIELMO et NDIOP	33

I. Sommaire exécutif des recommandations

1. **Garder la plateforme et élargir les thèmes de recherche et sa couverture géographique**
2. **Établir un mécanisme de coordination viable :**
 - a. **Un Groupe de Coordination** de trois jeunes chercheurs sénégalais familiers de la plateforme sur le terrain et appartenant de façon indépendante aux trois institutions, responsables de la logistique des études, de la coordination, et de la liaison avec le personnel du MSP (au niveau national et local), avec leurs institutions et avec les populations locales.
 - b. **Un Conseil d'Administration** comprenant les membres du groupe de Coordination, Didier Raoult ou son représentant pour l'IRD, le chef de l'unité d'épidémiologie des maladies infectieuses à l'IPD ou son représentant pour l'IPD, et un représentant du Comité National d'Ethique et de la Recherche en Santé du Senegal, chargé d'évaluer les projets proposés, de considérer leurs implications éthiques, d'établir leur budget et leur financement, au cours de réunions régulières convoquées par le Ministère de la santé.
3. **Ouvrir la plateforme à d'autres groupes internationaux de chercheurs**
4. Remplacer la convention courante sur la recherche sur le paludisme par une convention stipulant une plus large gamme de thèmes de recherches, et en même temps une stipulation plus rigoureuse des contributions financières et autres contributions de chaque partenaire pour s'assurer que le "paquet minimum" de soutien à la plateforme soit identifié de façon adéquate, soit clairement individualisé dans les budgets institutionnels et lui soit consacré par avance.
5. Elaborer une stratégie pour tirer le meilleur parti des données historiques sur le paludisme, et des nouvelles informations génétiques obtenues sur la plateforme dans la planification des futurs projets.
6. Encourager et faciliter l'élargissement des thématiques de recherches de la plateforme pour inclure en particulier des études sur les maladies fébriles aiguës, et la définition de phénotypes pour des études de liaison génétique avec un ensemble important de marqueurs génétiques de l'hôte.
7. Encourager et faciliter l'agrandissement de la zone géographique d'études de la plateforme pour créer un observatoire de santé et un laboratoire pour des études explicatives nichées dans une zone d'essais cliniques.
8. Appuyer, encourager et faciliter la tâche du Comité National d'Ethique du Sénégal dans son rôle d'examineur continu tel qu'il est légalement défini.
9. Utiliser au maximum le réseau INDEPTH et EDCTP (plus les réseaux internationaux de l'IRD et de l'Institut Pasteur) pour l'amélioration des capacités et le développement stratégique.

10. Utiliser l'expérience de l'équipe dakaroise et l'expérience international pour s'assurer que les bonnes pratiques en recherche clinique et de laboratoire et que les meilleures pratiques dans la gestion des données sont mises en application afin que la plateforme puisse être accréditée conformément aux normes internationales.

II. Analyse descriptive critique du site en tant “qu’outil de recherche”

La plateforme de recherche a été établie initialement dans le village de Dielmo en 1989. Dielmo a été choisi en raison de sa proximité avec le fleuve NEMA, où plusieurs écosystèmes favorables aux anophèles coexistent, capables d'assurer une transmission pérenne des plasmodiums. La plateforme a été établie pour permettre de relier des évaluations cliniques détaillées des cas de fièvre à des observations de haute qualité des infections plasmodiales et du comportement des vecteurs du paludisme. En 1993 le village voisin de Ndiop Kerr Omar Sarr (à 5 km de Dielmo), dans lequel la transmission était plus basse et principalement saisonnière a été inclus au projet pour permettre des comparaisons entre paludismes d'endémicités différentes. Ainsi a été formé la plateforme de recherche de "Dielmo et Ndiop". Les villages sont situés dans le district de Sokone de la région de Fatick au Sénégal, à quelques kilomètres de la route principale vers Karang et de la frontière avec la Gambie, et environ 250 kilomètres au sud-est de Dakar.

Les stations de recherche de Dielmo et de Ndiop se composent de logements simples dans des cases de style local avec un dispensaire et des équipements de laboratoire, une zone d'incinération, de l'électricité produite par des panneaux solaires et une adduction d'eau pompée de puits et de châteaux d'eau propres à chaque station. Les stations ont été récemment modernisées sans compromettre leur simplicité. Le projet emploie une infirmière diplômée d'état (Infirmier d'Etat), une femme de ménage et deux enquêteurs ou plus qui vivent dans chaque village. Des données de terrain sont saisies sur des formulaires ou des ordinateurs portables. Cette équipe est appuyée par un médecin qui séjourne régulièrement sur le site.

Historiquement, le projet Dielmo/Ndiop a eu une visibilité élevée dans le domaine du paludisme et a produit un certain nombre de résultats importants, concernant le traitement, le diagnostic, la transmission, la génétique humaine et parasitaire, et l'immunologie du paludisme. Il a joué un rôle séminal en expliquant le rapport entre le niveau de la parasitémie plasmodiale et les manifestations cliniques du paludisme dans différentes conditions de transmission. Il a contribué considérablement à la compréhension de l'immunité contre le paludisme et à la dynamique des populations plasmodiales à l'échelle d'un foyer/village.

Ce type d'étude a été rendu possible par la coopération continue et bienveillante des villageois de Dielmo et de Ndiop pour la collecte régulière et parfois intense de prélèvements de sang et d'autres produits biologiques. Les épisodes de fièvre sont recherchés activement par des visites quotidiennes de chaque habitant de chaque village par des enquêteurs, ou passivement quand les malades consultent aux dispensaires des stations de recherche.

En échange de la participation des villageois au projet, ce dernier prend en charge les soins cliniques de base des villageois, y compris les coûts de diagnostic et de traitement. Cette prise en charge est conforme au système de santé du Sénégal : les conditions de travail et les responsabilités des infirmières d'état rémunérées par le projet sont conformes à celles du système de santé et à la formation initiale des cadres de santé. Les procédures en oeuvre pour le diagnostic et le traitement sont généralement les mêmes, le registre et l'utilisation des médicaments génériques essentiels sont identiques. Des données

sanitaires sont rapportées au district, à la région et à la structure centrale nationale selon la procédure en cours dans le reste du système de santé. En outre, les infirmières rémunérées par le projet participent aux formations, contribuent aux campagnes d'intervention de santé publique dans le district (comme par exemple les campagnes d'immunisation contre la poliomyélite ou la distribution de vitamine A), et ont les mêmes opportunités de progression de carrière que leurs collègues du Ministère de la santé. Elles sont sous la tutelle du Médecin Chef du district de Sokone (actuellement le Dr Sarany COLY). Des mesures préventives telles que la vaccination et la distribution de moustiquaires de lit imprégnées d'insecticide sont mises en application à Dielmo et à Ndiop selon la politique du gouvernement. Une différence importante est que le projet fournit les traitements gratuitement aux personnes incluses dans l'étude, et couvre les frais de transport pour les traitements non disponibles localement, tandis que dans le système de santé d'Etat ces frais restent à la charge des patients. Les points de contact les plus proches avec le système de santé sont les postes de santé de Nemanding, à 2km environ de Dielmo, et de Keur Samba Gueye, à 4km de Ndiop.

La gouvernance des projets conduits sur la plateforme "Dielmo & Ndiop" a cependant eu à faire face à de graves difficultés. La convention de 2006 entre les institutions partenaires [Intitut Pasteur de Dakar (IPD), Institut de recherche pour le Développement à Dakar (IRD) et Ministère de la Santé et de la Prévention (MSP)] avait établi un comité de coordination, "comite du pilotage", pour coordonner la logistique des activités sur les sites et un comité scientifique de coordination et d'évaluation dont le rôle prévu était d'examiner les propositions de projets et d'élaborer une stratégie pour de futurs travaux et développements. Cette convention devait s'appliquer dans les domaine suivants :

- la réalisation de programmes conjoints de recherche prenant en compte les préoccupations du MSP pour la résolution de problèmes de santé publique ;
- la possibilité pour le projet de bénéficier de crédits de recherche à partir du programme National de Lutte contre le Paludisme(PNLP)
- l'appui à des programmes spécifiques à chaque institution, mais d'intérêt commun ;
- la formation et le perfectionnement de personnels ;
- la valorisation des résultats acquis en commun ;
- la diffusion de l'information scientifique et technique

Le comité scientifique de coordination et d'évaluation ne s'est jamais réuni et n'a jamais fonctionné, peut-être parce qu'aucun des scientifiques réellement moteurs dans l'initiation ou le soutien des projets sur les sites de Dielmo et de Ndiop n'était présent ou représenté dans ce comité. Le comité de coordination, dans lequel toutes les parties étaient représentées (Dr Alioune Badara Ly pour le MSP, Dr Cheikh Sokhna pour l'IRD et Dr Adama Tall pour l'IPD) a réussi initialement à se réunir régulièrement et à coordonner la logistique. Par la suite ce comité a succombé à la frustration résultant d'un manque de respect de son rôle de coordination par toutes les parties, sans exception (*i.e.* prises de décisions et application de mesures concernant les sites d'étude sans que ce comité ait été consulté pour les coordonner ou les mettre en oeuvre). Le chef du village de Ndiop a fait remarquer que ce manque de

coordination avait même été évident aux yeux des villageois, dont la perception était que les équipes de l'IRD et de l'IPD se comportaient indépendamment les unes des autres.

Le projet a joué un rôle important dans la formation de médecins et de scientifiques sénégalais, dont une partie a poursuivi une carrière scientifique internationale, et un certain nombre occupe à présent des positions de responsabilité (*i.e.* de seniors) dans les programmes sénégalais de lutte contre le paludisme (PNLP) et d'autres maladies. Le chef et le second du PNLP sont passés par la plateforme de Dielmo et Ndiop. Tous les membres du comité de coordination ont été impliqués dans les travaux effectués à Dielmo et à Ndiop en tant qu'étudiants en médecine, de Master ou de thèse de sciences. A l'occasion de leur participation aux travaux de recherche, ils ont reçu, comme beaucoup d'autres Sénégalais, une formation qui les a menés à apprécier le rôle de la recherche clinique en médecine et pour le contrôle des maladies, l'intérêt des observations cliniques détaillées, et l'importance d'adopter de bonnes pratiques de recherche. Le nombre de thèses dont les travaux ont été menés à Dielmo et Ndiop est vraiment impressionnant. Les diplômés sont légitimement fiers de la plateforme. La contribution du projet à développer au Sénégal une culture de prise de décision en médecine et en santé publique reposant sur des évidences issues de la recherche ne doit pas être sous-estimée. L'équipe dirigeante du PNLP, le directeur de Cabinet du Ministre de la Santé et les Médecins-Chefs de la région de Fatick et du District de Sokone ont tous souligné l'importance de cet apport, qui est exceptionnel dans les pays en voie de développement.

Une base de données gérée par le logiciel "4^{ème} dimension" permet de mettre en relation les données démographiques avec les données cliniques, des résultats de laboratoire, les références des échantillons biologiques collectés et des données entomologiques. Mr Joseph Faye, l'administrateur de la base de données, est basé à IPD, mais des arrangements permettent de partager la base de données avec IRD en temps réel. Les dispositifs de contrôle d'accès aux données et de documentation des requêtes sont probablement adéquates pour les utilisations courantes et semblent bien fonctionner, des améliorations sont cependant nécessaires pour atteindre les standards internationaux accréditables (ISO et bonnes pratiques de gestion des données) exigés par exemple pour les essais cliniques. En même temps que la base de données, le stockage des échantillons est assuré à IPD qui profite des dispositifs de secours garantissant la conservation des stocks de vaccin fièvre jaune produits par l'Institut. Enfin, mais pas du moindre intérêt, une abondante masse de données et de matériel entomologiques est maintenue à IRD. Elle permet d'envisager sur le long terme des études explicatives des taux entomologiques d'inoculation et d'autres paramètres de transmission du paludisme.

Les données disponibles suggèrent une diminution des cas de paludisme à Dielmo et à Ndiop comme plus généralement dans l'ensemble du système de santé au Sénégal. Dans ce contexte de diminution de la transmission, de l'exposition aux plasmodiums, il est probable que le paludisme devienne une menace de plus en plus dangereuse et que les recherches explicatives telles que celles pour lesquelles la plateforme Dielmo-Ndiop est particulièrement appropriée, deviennent de plus en plus importantes (et non pas moins importantes). En effet, il y a un accord général sur le fait que l'exposition intense au paludisme induit l'acquisition d'un degré élevé d'immunité contre les épisodes cliniques graves de paludisme, et que la réduction de l'exposition aux plasmodiums s'accompagnera finalement d'un glissement des manifestations cliniques du paludisme et du poids de la maladie et de la mortalité vers

les grands enfants puis les adultes. Ainsi, le succès des tentatives de contrôle du paludisme aussi résolues que celles actuellement entreprises au Sénégal, courent le risque d'effets délétères inattendus (e.g. mortalité palustre chez les adultes comme chez les jeunes enfants actuellement) d'importance inconnue. Comment, pourquoi et quand ceci surviendra et devrait être anticipé sont des questions clés, vitales, dans la perspectives des tentatives actuelles d'élimination du paludisme.

La plateforme Dielmo-Ndiop est bien adaptée pour explorer aussi d'autres questions très importantes liées à la réduction du paludisme telles que celles qui concernent l'étiologie et de la prise en charge appropriée des épisodes fébriles aigus (non palustres) chez les enfants, qui sont une partie considérable des consultations.

Le projet de MALARIAGEN (voir une discussion plus détaillée de ce projet ci-dessous) a développé un important outil de recherches pour la plateforme Dielmo-Ndiop. Au cours de ce projet, l'ADN de la plupart des personnes incluses dans l'étude a été typé pour des polymorphismes génétiques censés être des déterminants des réponses immunes des hôtes aux infections intracellulaires. À la différence des autres sites de MALARIAGEN qui se sont intéressés à l'étude des cas de paludisme grave et à des individus témoins, le projet Dielmo-Ndiop a produit des informations génétiques sur plusieurs générations et permet d'envisager des études très informatives par l'analyse approfondie des liaisons entre d'une part des marqueurs génétiques (ceux qui ont été typés et d'autres) et des haplotypes déduits ou réels, et d'autre part presque n'importe quel phénotype immunologique ou médical (e.g. réponses fébriles, atopie, etc...) .

Pour achever cette analyse descriptive, il est nécessaire de considérer les partenaires institutionnels impliqués dans les travaux menés sur (ou à partir de) les sites de Dielmo et de Ndiop. Le Ministère de la Santé et de la Prévention a montré clairement son intérêt continu pour cette plateforme, en particulier par son engagement à fournir des ressources humaines et sa reconnaissance continue de la pertinence des questions scientifiques et sanitaires importantes abordées sur la plateforme qui doivent être étudiés au Sénégal et internationalement. L'équipe dirigeante du PNLP, le directeur de Cabinet du Ministre de la Santé et les Medecin-chefs de la région de Fatick et du District de Sokone ont tous identifié des questions importantes auxquelles les études menées à Dielmo et à Ndiop pourraient contribuer à apporter des réponses utiles au pays et à la communauté internationale.

L'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) est clairement engagé dans le développement futur des sites d'étude de Dielmo et de Ndiop, même si cela n'a pas toujours été évident jusqu'ici, en raison notamment de problèmes de coordination internes à l'IRD qui semblent à présent résolus. Tandis que l'IRD a lancé des études sur les sites de Dielmo et de Ndiop au cours des trois dernières années, leurs protocoles n'ont pas toujours été examinés aussi minutieusement qu'ils l'auraient dû selon les mécanismes de coordination qui avaient été mis en place. Cependant, la participation de Didier Raoult (un des scientifiques médicaux le plus en vue et le plus productif de sa génération) et du reste de son unité à Marseille est particulièrement prometteur pour le futur de la plateforme, pour laquelle le Dr Jean-Marc Hougard, représentant de l'IRD au Sénégal, a exprimé clairement son enthousiasme et son soutien. Un mécanisme clair de coordination et de soutien budgétaire respecté par toutes les parties doit cependant être établi pour tirer bénéfice de ces engagements.

L'Institut Pasteur de Dakar a efficacement sauvé la poursuite des travaux de la plateforme à plusieurs reprises et a récemment supporté les coûts du soutien médical des villageois. Les fonds obtenus pour MALARIAGEN par Odile Puijalon (Institut Pasteur à Paris) et les partenaires ont eu une importance clé en soutenant les activités de la plateforme à leur niveau actuel (ce qui n'était peut-être pas l'objet initial de cette ligne budgétaire). Cependant l'Institut Pasteur de Dakar est actuellement en train de devenir une fondation de droit Sénégalais, et cette transition a eu pour conséquence de freiner toute planification concernant le projet Dielmo-Ndiop. Elle a entraîné l'IPD dans une fâcheuse situation où règne à présent une incertitude considérable, sans stratégie scientifique claire, et sans coordination et peut-être volonté de la part des unités de l'IPD de travailler ensemble. Malgré ceci l'unité d'Epidémiologie des maladies infectieuses de l'IPD dirigée par Laurence Baril a apporté à la plateforme un certain nombre de projets importants, focalisés à la fois sur le paludisme et d'autres maladies. Cette unité a fait beaucoup d'efforts pour améliorer la base de données et le fonctionnement des stations de recherche. Il est important que l'Institut Pasteur de Dakar considère les opportunités représentées par la plateforme pour ses futures orientations, mais cela restera difficile tant que d'autres décisions clés comme la nomination d'un directeur et la restructuration des unités resteront en balance.

III. Analyse des projets de recherche développés

La plateforme a accueilli un certain nombre de projets de recherche au cours des cinq dernières années.

III-1. Projets essentiellement mis en œuvre par l'IPD - Unité d'Epidémiologie des maladies infectieuses

Dans le dossier des projets mis en œuvre par l'IPD, le plus important est le projet **MALARIAGEN**. Coordonné par Dominic Kwiatkowski à l'université d'Oxford (Adama Tall étant le principal investigateur pour le Sénégal), et financé par la fondation Gates, son but global est d'identifier les facteurs de l'hôte déterminant la survenue de paludisme grave, par des études cas-témoins rassemblant plus de 5000 cas et témoins par le réseau MALARIAGEN dans 20 pays, appliquant des protocoles et des approches éthiques communs. Un objectif secondaire important qui est particulièrement pertinent pour la plateforme Dielmo-Ndiop était d'analyser la liaison entre réponses immunes (dont la caractérisation sur la plateforme Dielmo-Ndiop est de premier rang mondial) et facteurs génétiques humains. Ce projet et les travaux de génétique humaine menés sur la plateforme Dielmo-Ndiop devraient être considérés comme étant particulièrement pertinents et de grande importance internationale. Ce projet a contribué énormément à la visibilité scientifique de la plateforme à travers trois articles publiés récemment dans Nature, Nature Genetics et PLOS one. Plus important encore, la caractérisation de polymorphismes génétiques de l'hôte (comprenant environ 150 polymorphismes mononucléotidiques à ce jour) représente une opportunité importante d'explorer plus largement au Sénégal les liens entre la génétique de l'hôte, l'immunité et la maladie. Ce projet continuera à produire des données utiles et des publications de niveau élevé pendant de nombreuses années, à condition que les personnes appropriées soient en position d'en profiter et d'explorer de nouvelles questions de recherche.

Le projet **EVIRA** (financé par les DHHS des USA et le Ministère de la santé français) a documenté l'étiologie virale des infections respiratoires aiguës chez les enfants de moins de 5 ans, identifiant des virus dans presque 60% de cas. Tandis que la surveillance de la grippe est évidemment d'actualité, l'identification des maladies virales exigeant des traitements symptomatiques, et des maladies bactériennes exigeant des antibiotiques est un problème clé auquel est confronté le secteur de la santé dans tous les pays en voie de développement. L'intégration de l'étude préliminaire sur la plateforme Dielmo-Ndiop, puis, dans une deuxième phase, d'un site du système national de surveillance de la grippe au Sénégal, est une illustration des forces de la plateforme de recherches. Un article présentant des résultats de ce projet a été soumis au Journal of Medical Virology pour publication .

Le projet **HEPAKID** (financé par l'ANRS) a étudié la transmission verticale et horizontale du virus de l'hépatite B à Dielmo et à Ndiop. Il avait été montré que le risque d'être porteur du virus de l'hépatite B (et aussi le risque de cancer du foie suivant une cirrhose) augmente avec la précocité de l'infection au cours de la vie. Au Sénégal le taux de prévalence des porteurs d'antigènes de surface du virus de l'hépatite B (indiquant l'infection chronique par ce virus) est d'environ 8%. Le Sénégal a mis en place une vaccination systématique contre l'hépatite B à 6, 10 et 14 semaines de vie. La vaccination à la naissance n'est actuellement pas effectuée alors qu'elle empêcherait peut-être un plus grand nombre d'infections chroniques que le calendrier de vaccination actuel. L'étude **HEPAKID** a démontré que la plupart des

enfants s'infectent après la naissance, bien que les taux de transmission verticale soient également considérables. La connaissance de l'impact de la vaccination à la naissance (qui s'est avérée ailleurs capable d'empêcher 95% des infections chroniques) sur cette situation et sur la charge d'ADN viral serait d'une importance élevée. Les résultats préliminaires de cette étude en cours sont importants et tirent parti du déploiement du projet sur la plateforme Dielmo-Ndiop pour étudier une question majeure de santé publique au Sénégal, et un problème non résolu en épidémiologie des hépatites virales. L'impact plausible de cette étude sera un changement de la politique de vaccination contre l'hépatite B au Sénégal et ailleurs.

Le projet **VarO**, financé par l'ANR et dirigé par Odile Puijalon (Institut Pasteur à Paris), fait une utilisation des capacités de la plateforme beaucoup plus proche des travaux historiques menés à Dielmo et à Ndiop. Il s'agit d' une étude rétrospective de l'antigénicité humorale de l'adhésine PfEMP-1, un antigène de surface des globules rouges infectés par *P. falciparum* qui semble impliqué dans le "rosetting" et la cytoadhérence, des mécanismes pathogéniques importants du paludisme grave. L'unicité de la plateforme Dielmo-Ndiop comme ressource historique permet ce type d'étude plus rapidement, plus efficacement et à moindre frais qu'ailleurs, et malgré la diminution de l'incidence du paludisme dans les sites, l'intérêt de cette plateforme pour les tentatives d'identification de marqueurs immunologiques de l'exposition à la transmission, du risque de paludisme et de la protection contre les formes graves, demeurera particulièrement important.

L'analyse longitudinale continue des épisodes cliniques de paludisme en relation avec les facteurs entomologiques et les infections plasmodiales demeure une activité importante de la plateforme, qui bénéficie de ses avantages historiques uniques et des études précédentes qui y ont été conduites.

III-2. Projets essentiellement mis en œuvre par l'IRD – Unité Mixte de Recherche en Maladies Infectieuses et Tropicales Emergentes (UMR6236)

D'autres projets de recherche ont été menés sur la plateforme sous la direction de l'IRD, ils concernent les causes des diarrhées, les maladies bactériennes à transmission vectorielle, ainsi que l'épidémiologie du paludisme au cours des premières années vie. Ils ont bénéficié du rattachement des équipes de l'IRD travaillant sur la plateforme Dielmo-Ndiop à l'Unité mixte de Recherche en Maladies Infectieuses et Tropicales Emergentes (UMR6236) dirigée par le Pr Didier Raoult dont l'implantation principale est à Marseille.

Identification des causes de diarrhées dans les sites de Dielmo et de Ndiop.

Un travail préliminaire a permis d'identifier la présence de *Tropheryma whipplei*, agent récemment décrit comme étant associé aux gastro-entérites en France, dans les selles de patients de Dielmo et de Ndiop. Ce travail est le premier de ce type réalisé en pays tropical et en dehors de France. Il a reposé sur un prélèvement chez tous les sujets volontaires de Dielmo et de Ndiop, et sur des prélèvements de tous les épisodes diarrhéiques. Ce travail a fait l'objet d'une première publication internationale dans *Emerging Infectious Diseases*.

Les autres projets de recherche concernant les causes bactériennes des diarrhées font l'objet d'un très gros programme commun entre Marseille et Dakar. Des échantillons de selles de Dielmo, Ndiop et Dakar ont été collectés afin de réaliser une étude du microbiote (composition bactérienne) des selles normales du Sénégal. A partir de cette étude, il est prévu de mettre en évidence la différence de composition du microbiote intestinal sénégalais comparé aux autres pays. Pour l'instant les Etats Unis, la Chine et quelques pays européens ont réussi à réaliser une analyse du microbiote du tube digestif des humains. Celui-ci sera le premier réalisé dans un pays tropical. Une fois réalisé, une puce à ADN sera mise en place. Elle a déjà été partiellement dessinée. C'est une puce qui comporte 30.000 sondes couvrant tous les pathogènes bactériens identifiés à ce jour et qui couvrira toutes les espèces bactériennes détectées dans les selles sénégalaises. Les échantillons de selles de témoins non malades collectées à Dielmo et à Ndiop serviront pour évaluer la composition normale de la flore digestive des villageois. Les modifications de la flore bactérienne et la détection des pathogènes seront testées sur les selles diarrhéiques. Actuellement, les extractions d'ADN des selles sénégalaises ont été faites. L'ADN est en grande partie cloné et son séquençage devrait être obtenu au cours du mois de juillet 2009. A notre connaissance il n'existe pas de projet équivalent dans les pays tropicaux d'évaluation du microbiote ou des causes de diarrhées d'origines bactériennes.

Les maladies bactériennes transmises par vecteurs

Très peu de travaux ont été réalisés sur les maladies bactériennes vectorisées en Afrique. Un premier travail princeps a été réalisé par Jean-François Trape sur la Borreliose récurrente à tiques à *Borrelia crocidurae*. Cette maladie est extrêmement commune à Dielmo et à Ndiop causant une incidence annuelle de 12% dans ces 2 villages. Ce travail se continue sur deux axes avec d'une part une collecte de tiques sur place qui a été réalisée en commun avec Oleg Mediannikov (UMR6236), d'autre part un travail de mise au point de test sérologique par le professeur Michel Drancourt (UMR6236). Le séquençage de *Borrelia crocidurae* a été réalisé et est actuellement en cours d'annotation. Un travail d'immunoproteomique permettant de détecter les protéines les plus antigéniques de *Borrelia crocidurae* est en cours de réalisation. Une bourse de thèse a été obtenue pour ce travail réalisé en collaboration avec l'IRD à Montpellier. Il a bénéficié d'un financement de l'ANR (projet "Borétic") associant Jean-François Trape (IRD-UMR6236, Dakar), François Renaud (IRD Montpellier) et Michel Drancourt (UMR6236, Marseille).

Pour les rickettsies, Oleg Mediannikov et Jean-François Trape en support de l'équipe locale avec Georges Diatta ont collecté plusieurs centaines de tiques dans les villages de Dielmo et de Ndiop. Ces tiques ont été étudiées et ont permis de détecter l'existence de plusieurs pathogènes bactériens de la famille des rickettsies.

Premièrement, *Rickettsia africae* a été découverte dans les *Amblyoma*. C'est la première fois que *Rickettsia africae* est identifiée et cultivée dans des prélèvements d'Afrique de l'Ouest. Cette tique qui pique très volontiers les enfants jeunes a probablement causé l'infection de plus de la moitié des enfants du village. Ce travail fait l'objet d'une publication soumise, en cours d'évaluation. Par ailleurs, d'autres tiques présentent des bactéries qui sont pathogènes chez l'homme, les *Hyalomma* qui piquent fréquemment l'homme, contiennent fréquemment *Rickettsia aeschlimannii* et *Rickettsia sibirica*

mongolitimonae à Dielmo et à Ndiop, les *Rhipicephalus* peuvent être infectés d'une part par *Rickettsia conorii*, l'agent de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, mais aussi *Rickettsia massiliae* qui est une cause plus rare de fièvre éruptive. Au total cinq rickettsioses à tiques pathogènes ont été identifiées par ces travaux initiaux.

Les données préliminaires obtenues chez les habitants de Dielmo et de Ndiop montrent une séroprévalence de près de 50 % pour les rickettsies transmises par les tiques dans ces 2 villages. Une étude plus fine permettra d'identifier les rickettsies en causes et surtout permettra probablement de répondre à la question de l'effet protecteur croisé d'une infection rickettsiennes à tique vis à vis des autres. C'est en effet une des seules zones connues où l'exposition à plusieurs rickettsies soit suffisamment forte pour que l'on puisse éventuellement faire plusieurs rickettsioses dans sa vie. Ce travail fera l'objet d'un travail prospectif afin de répondre à cette question qui a une importance considérable pour l'ensemble de l'Afrique.

Par ailleurs, l'agent de la fièvre Q, *Coxiella burnetii* a été cherché systématiquement dans les mêmes tiques. Il existe une très grande différence entre Ndiop, où pratiquement aucune tique n'est infectée par *Coxiella burnetii*, tandis qu'à Dielmo 15 à 20% des tiques sont infectées. Tous les genres de tiques testées sont susceptibles d'être porteuses de *Coxiella burnetii*. Le travail réalisé chez les humains actuellement a montré qu'il n'y a pratiquement pas de séropositivité à Ndiop (moins de 10%), tandis que plus de 50 % des habitants de Dielmo ont des taux d'anticorps élevés. Par ailleurs, ce travail a permis de découvrir trois génotypes de *Coxiella burnetii*, deux sont identifiés pour la première fois un 3ème avait été trouvé qu'une seule fois chez un patient africain hospitalisé à Paris. Il apparaît donc que la fièvre Q est endémique dans cette zone. Il n'y avait plus de travail réalisé sur la fièvre Q en Afrique depuis les travaux d'avant la décolonisation au Congo. Les résultats obtenus sur la plateforme Dielmo-Ndiop montrent que la fièvre Q est une maladie qui a probablement un très grande prévalence. Par ailleurs, des échantillons de lait de patientes obtenues à Dielmo et à Ndiop ont été analysés et le lait d'une des patientes a été trouvé positif pour *Coxiella burnetii*. Il est possible que se soit localement une des voies de transmission de la fièvre Q en plus des voies liées aux aérosols. Quoiqu'il en soit, la fièvre Q représente un problème de santé publique probablement important dans la zone de Dielmo : *Coxiella burnetii* est un agent d'infection cardiaque mais aussi d'avortements à rechutes.

Enfin sur les maladies vectorisées, des mouches tsé-tsé (glossines) ont été capturées et analysées sur la plateforme Dielmo-Ndiop. 100% de ces glossines ont été trouvées infectées par *Rickettsia felis*, une bactérie qui, pour l'instant, avait été rapporté essentiellement dans des puces. Savoir si *Rickettsia felis* est transmis à l'homme par les mouches tsé-tsé et si il joue un rôle dans l'équilibre avec les trois symbiotes déjà connus des glossines restent des sujets de recherche à explorer.

Une autre étude reposant sur l'extraction d'ADN à partir des échantillons de sang et son analyse, essaye de déterminer avec plus précision **l'étiologie des épisodes fébriles**. Cette étude est aussi potentiellement importante.

Au total, il n'y a aucun ou très peu de travail fait sur les maladies émergentes bactériennes en Afrique Noire, aussi bien dans les maladies vectorisées que dans la plupart des autres maladies bactériennes. Il s'agit très certainement d'une priorité car les maladies bactériennes sont l'une des causes de mortalité

et de morbidité curable par les antibiotiques qui est pratiquement ignorée. Les résultats des premiers sondages réalisés sur la plateforme Dielmo-Ndiop sont impressionnants, en particulier par le nombre de pathogènes qui étaient complètement inconnus ou pratiquement ignorés en Afrique.

Les protocoles de ces études n'étaient pas disponibles au moment de la visite du comité d'évaluation et les informations ci-dessus ont été obtenues au cours ou au décours d'entretiens avec l'équipe de l'IRD de l'UMR6236 ou le Pr Didier Raoult à Marseille.

III-3. Quelques questions éthiques n'ayant pas été éclaircies au moment de la visite du comité

Au moment de la visite du comité, la position du traitement des échantillons cliniques prélevés en routine sur la plateforme et traités outre-mer (*e.g.* à Marseille), en particulier de ceux impliquant l'extraction d'ADN ou d'ARN, n'était pas claire. Dans certains sites, la soumission à un comité d'éthique serait exigée pour tous les projets de recherche impliquant l'exportation des échantillons. En ce qui concerne les sites de Dielmo et de Ndiop, il n'était pas clair, au moment de la visite, que la loi sénégalaise imposait une telle soumission aux responsables de la plateforme c'est à dire l'IPD, l'IRD (dont l'implantation principale au sein de l'UMR6236 est à Marseille) et le MSP, ou à leurs partenaires institutionnels (*i.e.* Institut Pasteur à Paris). Depuis la visite du comité, cette étude a fait l'objet d'une demande de suspension par note ministérielle N° 007639/MSPHP/DS/DER du 21 Aout 2009. Ces observations ne doivent pas amoindrir l'importance et l'intérêt des axes d'études ci-dessus qui sont appropriés et prometteurs.

Interrogés sur les aspects éthiques des travaux menés sur les bactéries, la position du Pr Didier Raoult et de l'équipe IRD dakaraise de l'UMR6236 était la suivante. Concernant les études de rickettsioses, les prélèvements sanguins qui ont été utilisés n'ont pas été prélevés pour cette étude spécifiquement mais dans le cadre des prélèvements effectués en routine sur la plateforme. En France, la loi veut que pour ce type de prélèvements il n'y ait pas besoin de repasser en comité de protection des personnes (comité d'éthique en France) mais simplement de s'assurer que les patients ne sont pas opposés à l'utilisation de ces prélèvements dans un autre but. Compte tenu d'une part du fait que les chefs des deux villages et l'ensemble des villages étaient au courant de la recherche d'autres maladies que le paludisme, et que non seulement ils ne s'y étaient pas opposés mais qu'ils avaient même demandé à ce que le champ des études soit élargi au-delà du paludisme, il n'y avait pas d'inconvénient à mener ces travaux conformément au cadre de la loi d'éthique biomédicale française. Par ailleurs, les prélèvements testés ainsi permettent de réaliser un diagnostic qui permettra éventuellement d'améliorer la prise en charge sanitaire de la population. C'est le cas par exemple de la détection de la fièvre Q pour une malade. Il est enfin à noter que dans le passé des travaux rendus publics (par des publications ou des rapports au Ministère de la Santé) ont déjà été effectués par l'IPD, l'IRD ou d'autres organismes de recherche, au Sénégal ou en France, au sujet du paludisme, d'arboviroses ou de bactériémies (sur de l'ADN, des cellules ou des anticorps), à partir du sang prélevé sur les habitants de Dielmo ou de Ndiop dans le cadre des prélèvements effectués en routine, sans que cela n'ai jamais soulevé une objection, y compris éthique.

En ce qui concerne les prélèvements de selles, la loi française exclue du champ des demandes du comité de protection des personnes (comité d'éthique en France), les prélèvements de déchets tels les selles ou

les expectorations. Les selles ont été bien entendu prélevés avec le consentement des patients (elles ne peuvent pas être prélevées autrement) et ont fait l'objet, là aussi, d'une annonce de recherche des pathogènes des diarrhées.

Le Pr Didier Raoult a ajouté que son équipe passait systématiquement au comité d'éthique de l'IFR 48 l'ensemble de ses projets afin de vérifier qu'ils sont conformes à la loi nationale et que si ceci devait être fait ou ajusté au niveau sénégalais il n'y aurait bien entendu aucune objection à le faire.

III-4. Position du Ministère de la Santé et de la Prévention

Aucun projet n'a été proposé ou porté par le MSP au cours des dernières années sur la plateforme Dielmo-Ndiop. Cela illustre la répartition des rôles parmi les partenaires, l'IRD et l'IPD assurant la réalité de l'animation et des travaux scientifiques, le MSP apportant son soutien et tirant partie des réponses apportées aux problématiques de santé publique, sans avoir les compétences scientifiques ou les moyens humains et techniques suffisants pour élaborer ou réaliser les recherches nécessaires. Les responsabilités et les compétences du MSP ne sont pas du même ordre que celles de l'IPD et de l'IRD. En effet, même si leurs objectifs et leurs thématiques se recouvrent, les compétences des spécialistes de santé publique et celles des chercheurs sont essentiellement distinctes.

Le fait que le MSP soit intervenu récemment sur les activités menées sur la plateforme par note ministérielle plutôt qu'à travers son représentant (Dr A.B. Ly) ou par les structures de coordination prévues par la convention qui le lie à l'IRD et à l'IPD suggère qu'il ne peut pas jouer un rôle de simple partenaire. En effet, il est en position de désavouer des activités dont il est censé contribuer à la coordination et à la réalisation et dont il est supposé être un des bénéficiaires. Le MSP a nécessairement une position d'autorité supérieure, de tuteur, plus que de partenaire scientifique. La position de "partenaire" qu'a eu le MSP devrait donc être précisée dans l'avenir.

III-5. Appréciation générale

Le fait que les travaux menés à Dielmo et à Ndiop aient pour l'essentiel été présentés séparément par l'IPD et l'IRD souligne le manque (quasi-absence) de coordination entre les partenaires responsables de la plateforme.

Cependant, la production scientifique de ces études est et promet d'être intéressante, avec un certain nombre de publications dans des journaux à fort impact et des découvertes d'intérêt international. La liste substantielle de thèses et de mémoires qui ont été soutenus à partir des travaux de la plateforme est également très satisfaisante.

IV. Préciser les attentes des partenaires institutionnels

Il n'est peut-être pas approprié qu'un comité d'audit/évaluation essaye de parler pour les institutions qui l'ont mandaté, toutefois les informations données par les partenaires institutionnels au comité sur leur engagement dans la gestion et l'administration scientifique des sites d'étude, leurs avis et leurs attentes, sont d'abord considérées ci-dessous. L'intégration des sites dans la stratégie de développement de la recherche clinique au Sénégal est abordée ensuite, avant une proposition de réorganisation de la coordination institutionnelle.

IV-1. Ministère de la Santé et de la Prévention du Sénégal

Le Ministère de la Santé et de la Prévention du Sénégal voudrait établir la plateforme de Dielmo-Ndiop comme un laboratoire de recherches et un observatoire pour les problèmes importants de santé publique auxquels il est confronté, et souhaite que cette plateforme continue son rôle dans la formation et l'éducation des médecins et des chercheurs sénégalais. Le Ministère est fier de la contribution de la plateforme à la recherche internationale sur le paludisme, mais ne considère pas les travaux menés dans les stations comme devant être exclusivement centrés sur le paludisme, comme le démontre son appui aux projets sur les infections respiratoires aiguës et les hépatites. Le PNLP voit l'activité de la plateforme de Dielmo-Ndiop comme complémentaire à la surveillance qu'il conduit ailleurs au Sénégal, dans le sens que le type de surveillance détaillée que la plateforme permet est important pour explorer pourquoi et comment les choses se produisent. La mise en place récente du diagnostic et du traitement du paludisme à domicile (PECADOM) dans les villages éloignés des structures sanitaires est un exemple typique d'une intervention qui tirera bénéfice de données "explicatives" de la plateforme Dielmo-Ndiop. Le ministère a investi les ressources humaines dans la plateforme, dans les structures de santé environnantes et dans la coordination. Le fait que la coordination n'a pas bien fonctionné n'a pas été dû à un défaut du Ministère mais plutôt de la conséquence d'une clarification insuffisante des responsabilités et compétences de chaque acteur.

IV-2. Institut de Recherche pour le Développement

L'IRD a joué un rôle important dans la plateforme soutenant les coûts de personnel, effectuant la surveillance entomologique et les examens parasitologiques du paludisme, et lançant des projets comme ceux décrits ci-dessus. L'équipe de Jean-François Trape qui a maintenant intégré l'Unité Mixte de Recherche en Maladies Infectieuses et Tropicales Emergentes (UMR6236) du Pr Didier Raoult, a apporté de nombreuses contributions exceptionnelles à la recherche sur le paludisme. L'IRD-UMR6236 est actuellement impliqué dans un essai clinique à grande échelle du traitement préventif intermittent (TPI) contre le paludisme ailleurs au Sénégal, et réalise la surveillance démographique sur la plateforme de Niakhar, qui fait partie du réseau international INDEPTH des sites de surveillance démographique. Un point important est que l'équipe IRD-UMR6236 de Dakar a eu une démarche institutionnelle pour faire accréditer son laboratoire et ses procédures concernant le paludisme selon les bonnes pratiques cliniques et de laboratoire (GCLP), et a reçu la certification ISO pour ses processus de gestion des données. Cette capacité s'est appuyée sur plusieurs jeunes chercheurs, ingénieurs et techniciens sénégalais qui ont, pour beaucoup d'entre eux, fait leurs armes à Dielmo et à Ndiop. Peu de laboratoires

en Afrique ont atteint cette norme, qui sera importante pour les financements internationaux futurs de la recherche et des essais cliniques.

Cependant, du point de vue de l'IRD-UMR6236, ce qui a le plus sévèrement affecté la conduite de la recherche sur la plateforme Dielmo-Ndiop a été le manque de dialogue, de coordination et de respect mutuel entre les responsables de la conduite des projets à l'IRD et à l'IPD. Avec l'arrivée du Dr Jean-Marc Hougard comme représentant de l'IRD à Dakar, l'inclusion de l'équipe de Jean-François Trape dans l'unité de Didier Raoult à Marseille et l'intérêt manifesté par ce dernier au sujet des travaux réalisables à Dielmo et à Ndiop, il y a de bonnes raisons de penser que l'IRD restera impliqué sur la plateforme Dielmo-Ndiop, et que ces problèmes de coordination seront surmontés.

IV-3. Institut Pasteur de Dakar

L'**Institut Pasteur** a un réseau mondial enviable de chercheurs impliqués dans l'application de la science fondamentale aux maladies infectieuses humaines. Les laboratoires d'Odile Puijalon et de Pierre Druilhe de l'Institut Pasteur à Paris ont apporté les contributions importantes à l'immunologie de paludisme, au développement de vaccins antipaludiques et à la compréhension de la dynamique des populations de *Plasmodium falciparum*, tirant leur inspiration et leurs résultats de la plateforme Dielmo-Ndiop. Le Dr Aissatou Toure-Balde, une immunologiste sénégalaise respectée qui dirige l'unité d'immunologie à l'IPD coordonne les études immunologiques du paludisme sur la plateforme. L'unité d'épidémiologie des maladies infectieuses de l'IPD dirigée par Laurence Baril a poursuivi sur l'axe de recherche initial en maintenant un lien entre recherche fondamentale sur le paludisme et recherches sur le terrain, et a lancé d'autres projets qui ont diversifié les axes de recherche en tenant compte des forces et des opportunités présentes. L'unité d'épidémiologie des maladies infectieuses de l'IPD gère la base de données de la plateforme Dielmo-Ndiop.

L'Institut Pasteur de Dakar est actuellement en transition pour devenir une fondation de droit sénégalais (il était jusqu'à présent un établissement de l'Institut Pasteur à Paris), avec un nouveau directeur qui restait à être nommé au moment de la visite du comité et des décisions qui restent à prendre au sujet de la structure et de la composition des futures unités. Il est frappant de noter un manque de coordination entre les unités, les chefs d'unité faisant ce qui leur semble intéressant pour eux, et, au niveau institutionnel, un manque de coordination (réunions/séminaires etc..) et d'évaluation ainsi qu'une difficulté à définir une stratégie. Dans le contexte actuel, cela n'est pas très surprenant. Pour donner un exemple concret, un des chercheurs de l'unité d'immunologie a étudié pour sa thèse le rôle de deux polymorphismes du récepteur du TNF dans l'immunité antipaludique, mais il ne semblait pas informé de la participation de l'IPD au projet MALARIAGEN, ni que des polymorphismes d'intérêt local (par exemple les siens et d'autres) pouvaient être choisis pour être typés dans le cadre du projet.

Les coûts des soins médicaux aux villageois causant un souci important à l'administration de l'IPD (qui semble les supporter seul) et les implications éthiques de cette prise en charge (voir discussion ci-dessous) ont jeté un doute sur l'engagement de l'IPD dans la poursuite de son soutien à la plateforme, ou, ont amené à considérer la poursuite de ce soutien comme nécessitant une réflexion. Schématiquement, ces coûts sont modestes. Ils s'élèvent à 230.000 euros sur 53 mois, soit approximativement 4.000 euros par mois, mais ne sont pas très prévisibles dans le temps.

Naturellement ceci n'inclut pas les salaires et le temps de personnel consacré à la recherche sur la plateforme. Cette inquiétude a sans aucun doute été amplifiée par les difficultés au sujet de la coordination. Il est aussi frappant de constater que la plupart des travaux de recherche envisagés sur la plateforme tirent peu partie de ses caractéristiques (*i.e.* suivi longitudinal très étroit et très précis de nombreux paramètres sur une petite population, pas seulement au sujet du paludisme). Ils tendent souvent plus à utiliser la plateforme comme une banale station sentinelle ou comme site d'études transversales. De ce point de vue, il est compréhensible que le coût en temps de personnel consacré à la plateforme ou aux soins aux populations puisse être considéré comme trop important et qu'il soit tentant d'alléger le soutien à la plateforme pour dégager des ressources humaines à consacrer à des travaux plus classiques, plus courts, à rentabilité scientifique plus immédiate mais sans doute de moindre intérêt ou de moindre impact.

Les directeurs de l'IPD et de l'unité d'épidémiologie des maladies infectieuses auront des responsabilités importantes pour l'avenir de la plateforme.

IV-4. Intégration des sites dans la stratégie de développement de la recherche clinique au Sénégal

La plateforme est convenablement intégrée dans le développement de la recherche clinique au Sénégal et dans le renforcement d'une culture qui apprécie la recherche et emploie ses résultats. Cela est clair pour le Ministère de la santé et l'IRD-UMR6236. L'Institut Pasteur garde des opportunités considérables pour appliquer sa recherche fondamentale sur le terrain de la plateforme, par exemple en immunologie et particulièrement en immunogénétique des maladies infectieuses.

IV-5. Proposition de réorganisation de la coordination institutionnelle

Une nouvelle organisation doit être proposée pour l'administration scientifique de la plateforme afin de surmonter les problèmes de coordination et d'éthique soulevés, et pour s'assurer que les questions relatives aux ressources financières, aux nouveaux projets, et à la production scientifique soient discutées entre ceux qui sont en réalité en position de décider et d'agir (*i.e.* les "moteurs" ou "décideurs" de la recherche). Les structures prévues dans la convention de 2006 entre les partenaires ne l'ont pas permis, et les responsabilités financières de l'IRD et de l'IPD dans le fonctionnement de base de la plateforme ont été insuffisamment spécifiées. Nous proposons l'organisation suivante.

Un groupe de coordination composé comme maintenant de trois jeunes chercheurs sénégalais familiers de la plateforme sur le terrain et appartenant aux trois partenaires institutionnels, actuellement Dr Ly (MSP), Dr Sokhna(IRD) et Dr Tall (IPD). Ce groupe qui doit se réunir régulièrement (mensuellement) est responsable de la logistique, de la coordination sur le terrain, de la liaison avec les personnels et les structures sanitaires locaux du MSP et de l'information vers leurs Institutions respectives et vers les villageois et les habitants des zones d'étude.

La double tutelle du Dr Ly vis à vis du MSP et du chef de l'Unité d'épidémiologie des maladies infectieuses de l'IPD pose un problème. Il ne devrait plus dépendre hiérarchiquement de l'IPD comme c'est le cas en pratique actuellement. La question de ses indemnités complémentaires justifiées par son

niveau de recrutement dans la fonction publique qui n'est pas en relation avec son ancienneté et ses fonctions, devra probablement être considérée.

Un Conseil d'administration comprenant les membres du groupe de coordination et en plus

- Didier Raoult ou son représentant pour l'IRD

- le chef de l' Unité d'épidémiologie des maladies infectieuses de l'IPD ou son représentant pour l'IPD

- un représentant du Comité national d'éthique et de recherches du Sénégal chargé notamment de conseiller les chercheurs de la plateforme et d'informer les membres du comité national d'éthique et de recherches du Sénégal pour que la spécificité et l'imbrication des recherches menées à Dielmo et à Ndiop soient prises en compte (rôle de facilitateur).

Le rôle de ce groupe devrait être d'évaluer les projets proposés pour la plateforme, d'examiner leurs implications éthiques, d'établir comment ils sont budgétés et financés, et de coordonner la considération, l'élaboration et la soumission des protocoles d'étude. Le Ministère de la santé devra pouvoir exiger que ce conseil se réunisse régulièrement (trimestriellement) en le convoquant et s'assurer que tous les sujets pertinents y auront été discutés.

V. Perspectives de développement scientifique

Le rôle principal de plateformes de recherches comme celle de Dielmo-Ndiop est de produire des données qui expliquent, ou augmentent la compréhension des maladies, et des effets des diverses interventions dirigées contre elles. La plateforme doit son existence à sa capacité à répondre à cet objectif au sujet du paludisme. Le paludisme demeure un problème important avec des effets sanitaires profonds, en dépit des succès récents dans la réduction du nombre de cas qu'une inévitable perte d'immunité remettra probablement en cause. Les données historiques recueillies sur le paludisme à Dielmo et à Ndiop, les échantillons stockés et archivés, et le grand nombre de questions scientifiques non résolues dans ce domaine dictent qu'un axe important de recherche sur **le paludisme** devrait être conservé sur la plateforme.

En parallèle, un processus de diversification des axes de recherches de la plateforme a déjà été lancé, a donné des résultats notables et devrait continuer. L'identification de **l'étiologie des maladies fébriles aiguës et des fièvres "d'origine inconnue"** est de première importance pour les populations et dans le développement de méthodes diagnostiques et d'interventions appropriées. Le réseau mondial de l'Institut Pasteur, l'Unité Mixte de Recherche en Maladies Infectieuses et Tropicales Emergentes (UMR6236) à Marseille et la capacité en entomologie de l'IRD ont des intérêts parfaitement complémentaires ici.

Dans le monde, trois autres thèmes émergeant apportent des questions importantes pour des plateformes comme celle de Dielmo-Ndiop

- La recherche sur "l'élimination" et l'établissement des indicateurs appropriés de diagnostic et de contrôle des maladies qui permettent d'évaluer l'impact des interventions, et de façon aussi importante, quand l'intervention peut être arrêtée.
- la survie des enfants et l'impact du diagnostic et des interventions à domicile.
- Vaccination: les effets spécifiques et non spécifiques de la vaccination et des stratégies associées. Ceci inclut en particulier la recherche lancée sur l'hépatite B et la politique vaccinale au Sénégal.

Les essais cliniques de vaccin, de traitement, ou d'interventions de santé publique sont susceptibles d'être très importantes et déterminantes à l'avenir. A l'exception possible des études préliminaires vaccinales de phase II, la population couverte par la plateforme Dielmo-Ndiop est cependant trop petite pour ce type d'essais. L'idée d'incorporer un laboratoire/observatoire dans une zone d'essai plus grande dans le but de comprendre pourquoi certains effets se produisent a un intérêt considérable. La disponibilité d'un tel laboratoire au centre d'une zone d'essai avec une excellente expérience de coopération serait un puissant argument de vente pour certains genres d'interventions et de bailleurs de fonds. De ce point de vue, il est encourageant de constater que la proposition d'Aïssatou Touré Baldé et Adama Tall (en tant que principaux investigateurs) d'élargir la plateforme d'étude pour inclure les villages environnants de Nemanding, Sabouya, Toubanding, Keur Samba Gueye, Passy Ndienderling, Keur Saly Bouya, Ndoumbout et Keur Lamine Fatim, avec une population totale d'environ 7.000 personnes,

pour son développement futur en une base d'essais cliniques et d'évaluation des marqueurs de la transmission du paludisme a été favorablement considérée par l'EDTCP.

Ceci mène à deux autres recommandations, à savoir un élargissement des thèmes de recherche sur la plateforme (en maintenant les activités sur le paludisme) et saisir des opportunités d'élargir la zone géographique étudiée, en maintenant les activités détaillées (*i.e.* suivi actif et intensif) à Dielmo et à Ndiop au centre de la zone d'étude.

VI. Aspects éthiques

La loi de la République du Sénégal N° 2009-17, signée par le Président Wade et le Premier Ministre Soumare le 9 mars 2009 a donné au Code Ethique pour la Recherche en Santé une existence formelle. Ceci indique clairement que toute la recherche médicale, épidémiologique, biomédicale, en médecine traditionnelle et sur les systèmes de santé au Sénégal est sujette à l'examen du Comité National d'Ethique pour la Recherche en Santé (CNERS). À part les exceptions possibles décrites ci-dessus, tous les projets présentés au comité à l'occasion de sa visite contenaient la preuve que le CNERS avait passé en revue les protocoles et avait donné un avis favorable. Précédemment il a pu y avoir un manque de clarté concernant la situation des prélèvements effectués pour les diagnostics courants, par exemple au sujet du matériel biologique envoyé à l'étranger pour effectuer des tests non disponibles au Sénégal dans le but d'améliorer la prise en charge médicale des individus. L'extraction à grande échelle de l'ADN du sang pour des buts valides de diagnostic doit normalement être considérée comme partie d'un projet de recherche. Pour lever tout doute sur une éventuelle discordance d'appréciation éthique entre les usages au Sénégal et dans d'autres pays, la France en particulier, il serait plus approprié que le CNERS soit saisi pour donner un avis ou être informé. La présence d'un représentant du CNERS au conseil d'administration de la plateforme devrait faciliter ce type de vérification et préciser si un avis du CNERS ou une simple information est requis pour une nouvelle activité menée sur la plateforme.

A travers une correspondance, il est également apparu clair que le Ministère de la Santé a pris en considération la situation spéciale des villageois de Dielmo et de Ndiop, et qu'il souhaite s'assurer que leur participation à la recherche ne les désavantage pas de recevoir d'autres interventions mises en application par l'Etat du Sénégal tel que les moustiquaires, la vitamine A et les vaccinations. Les rapports étroits entre le personnel de la plateforme et leurs homologues dans le système de santé de la zone de Sokone permettent de s'assurer que c'est le cas. Cependant, la mise en place de mesures de contrôle des maladies auxquelles la population a droit, mais qui pourraient affecter la conduite des recherches en cours et l'obtention de réponses aux questions scientifiques investiguées (et donc la raison d'être de la plateforme de recherche), devrait être considérée avec précaution et en coordination entre tous les partenaires. Ces deux aspects ont fait l'objet d'incidents ayant affecté récemment le fonctionnement de la plateforme et illustré les défauts fonctionnels (manque de coordination) et structurels (absence d'implication du comité de coordination) de son organisation décrits ci-dessus.

Ces considérations étant prise en compte, il n'y a aucune objection éthique au soutien médical tel qu'il est actuellement apporté aux villageois de Dielmo et de Ndiop en contrepartie de leur participation aux programmes, parfois chargés, de prélèvements et d'investigations. Le fait que les villages environnants bénéficient dans les stations de la plateforme d'une aide ou de la disponibilité, par exemple, d'antivenin peut être considéré comme une contrepartie plus large offerte à la population de la zone.

Une autre question soulignée dans la correspondance du Ministère de la Santé est l'élimination des produits biologiques et matériels de prélèvement de la plateforme : les deux stations possèdent maintenant un secteur d'incinération (sans être un réel incinérateur) et il a clairement été établi que les déchets biologiques et les matériels de prélèvement sont maintenant transportés et éliminés à Dakar de façon appropriée.

Sur la question d'un partenariat éthique dans la mise en place de nouveaux projets, nous n'avons pas été persuadés que d'autres structures (*e.g.* en France, de type multilatéral de niveau européen, à l'OMS, etc..) étaient nécessaires. L'IRD et l'Institut Pasteur ont les comités d'examen internes ("Internal Review Board", IRB) développés, efficaces et satisfaisants. Les questions surgies sur le terrain pourraient avoir été traitées par les mécanismes établis dans la loi du Sénégal décrits ci-dessus (*i.e.* le CNERS). A en juger des correspondances et des dialogues avec les autorités sénégalaises et le représentant du Comité National d'Ethique, il ne fait aucun doute que ce dernier fonctionne de façon satisfaisante et qu'il a la capacité d'avoir le dernier mot sur les questions d'éthique de la recherche en santé au Sénégal. Naturellement les futurs bailleurs de fonds peuvent exiger l'avis de comités d'examen internes institutionnels (IRBs) et ceux-ci pourraient être donnés *ad hominem*, selon les demandes, tout en respectant la position du Comité National d'Ethique pour la Recherche en Santé qui est souverain et a le dernier mot conformément à la loi du Sénégal. Aucune autre position n'est envisageable.

VII. Interface éventuelle avec d'autres sites d'études de cohortes et d'essais cliniques en Afrique

Le réseau mondial INDEPTH de sites de surveillance démographique et de plateformes d'essai a été soutenu par le Wellcome Trust, qui le considère comme un exemple important de coopération Sud-Sud. INDEPTH est une organisation internationale pour l'évaluation démographique et sanitaire des populations des pays en voie de développement. Elle est une organisation sans but lucratif qui se compose actuellement de 35 plateformes de surveillance démographique et sanitaire (health and demographic surveillance system ,HDSS) dans 18 pays d'Afrique, d'Asie et d'Océanie. La plateforme de Niakhar supportée par l'équipe IRD-UMR6236 au Sénégal est membre d'INDEPTH. INDEPTH a pour objectif de promouvoir le développement de capacités de recherche, de collaborations scientifiques et de formations à la recherche parmi les sites INDEPTH par des bourses permettant à au moins trois membres de sites de participer aux activités d'autres sites ou de participer à des groupes de travail spécifiques de maladies ou de méthodes particulières. Il n'y a aucune raison pour laquelle la plateforme Dielmo-Ndiop ne devrait pas rejoindre INDEPTH. Son expérience et son expertise immunologique seraient précieuses pour les autres membres d'INDEPTH.

L'autre initiative importante pour l'amélioration des capacités dans les essais cliniques en Afrique est le European Union/Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP). La plateforme de recherches Dielmo-Ndiop fait déjà partie d'un 'node of excellence' dans le cadre de ce programme, en partenariat avec l'équipe de Souleymane Mboup et le MRC de Gambie. Il est agréable d'apprendre qu'EDCTP considère l'agrandissement de la plateforme Dielmo-Ndiop vers une zone viable pour des essais cliniques contre le paludisme comme digne de son soutien. Naturellement il n'y a aucune raison pour laquelle le paludisme (ou les deux autres grandes maladies SIDA/VIH et Tuberculose) devrait demeurer le seul sujet de cet agrandissement.

EDCTP et INDEPTH ont tous les deux le potentiel pour fournir des opportunités d'associations croisées avec d'autres sites de recherche en Afrique, et d'ouvrir la plateforme Dielmo-Ndiop à d'autres équipes de chercheurs sur des questions appropriées.

VIII Les 3 scénarios

Nous n'avons rencontré personne disposé à soutenir sérieusement l'option de la fermeture de la plateforme. La plateforme représente une opportunité majeure, à coût modeste, de synthétiser recherche clinique et recherche fondamentale sur les maladies infectieuses pour relever les futurs défis de la santé internationale. Le processus d'élargissement des thèmes de recherche a déjà commencé, comme l'agrandissement de la zone couverte tout en maintenant au centre un noyau soutenant des études et des suivis intensifs. Ces développements devraient être encouragés et adoptés avec enthousiasme.

Nous recommandons donc que la plateforme de Dielmo et de Ndiop reste ouverte, et que le processus de l'élargissement des thèmes de recherches et du secteur géographique couvert continue.

Le succès de la plateforme dépend de la capacité des partenaires à établir une relation mutuellement respectueuse et une structure viable pour la coordination, qui a été le sujet de recommandations ci-dessus

IX Résumé des recommandations

1. **Garder la plateforme et élargir les thèmes de recherche et sa couverture géographique**
2. **Établir un mécanisme de coordination viable :**
 - a. **Un Groupe de Coordination** de trois jeunes chercheurs sénégalais familiers de la plateforme sur le terrain et appartenant de façon indépendante aux trois institutions, responsables de la logistique des études, de la coordination, et de la liaison avec le personnel du MSP (au niveau national et local), avec leurs institutions et avec les populations locales.
 - b. **Un Conseil d'Administration** comprenant les membres du groupe de Coordination, Didier Raoult ou son représentant pour l'IRD, le chef de l'unité d'épidémiologie des maladies infectieuses à l'IPD ou son représentant pour l'IPD, et un représentant du Comité National d'Ethique et de la Recherche en Santé du Senegal, chargé d'évaluer les projets proposés, de considérer leurs implications éthiques, d'établir leur budget et leur financement, au cours de réunions régulières convoquées par le Ministère de la santé.
3. **Ouvrir la plateforme à d'autres groupes internationaux de chercheurs**
4. Remplacer la convention courante sur la recherche sur le paludisme par une convention stipulant une plus large gamme de thèmes de recherches, et en même temps une stipulation plus rigoureuse des contributions financières et autres contributions de chaque partenaire pour s'assurer que le "paquet minimum" de soutien à la plateforme soit identifié de façon adéquate, soit clairement individualisé dans les budgets institutionnels et lui soit consacré par avance.
5. Elaborer une stratégie pour tirer le meilleur parti des données historiques sur le paludisme, et des nouvelles informations génétiques obtenues sur la plateforme dans la planification des futurs projets.
6. Encourager et faciliter l'élargissement des thématiques de recherches de la plateforme pour inclure en particulier des études sur les maladies fébriles aiguës, et la définition de phénotypes pour des études de liaison génétique avec un ensemble important de marqueurs génétiques de l'hôte.
7. Encourager et faciliter l'agrandissement de la zone géographique d'études de la plateforme pour créer un observatoire de santé et un laboratoire pour des études explicatives nichées dans une zone d'essais cliniques.
8. Appuyer, encourager et faciliter la tâche du Comité National d'Ethique du Sénégal dans son rôle d'examineur continu tel qu'il est légalement défini.
9. Utiliser au maximum le réseau INDEPTH et EDCTP (plus les réseaux internationaux de l'IRD et de l'Institut Pasteur) pour l'amélioration des capacités et le développement stratégique.

10. Utiliser l'expérience de l'équipe dakaroise pour s'assurer que les bonnes pratiques en recherche clinique et de laboratoire et que les meilleures pratiques dans la gestion des données sont mises en application afin que la plateforme puisse être accréditée conformément aux normes internationales.

Londres, Marseille et Dakar, le 1^{er} octobre 2009

Robin Bailey

Christophe Rogier

Samba Cor Sarr

Annexes

Annexe 1 : Personnes rencontrées

Institut Pasteur

Dr Odile Puijalon (IPParis)

Dr Pierre Druilhe (IPParis)

Dr Laurence Baril (IPD)

Dr Adama Tall (IPD)

Dr Fatoumata Diene-Sarr (IPD)

Dr Remy Michel (IPD)

Mr Joseph Gomez (IPD)

Mr Cheikh Loucoubar (IPD)

Dr Philippe Mauclere (directeur IPD)

Mr Marc Thevenot (IPD)

Dr Ibrahim Dia (IPD-entomologie)

Dr Mawlud Diallo (IPD-entomologie)

Dr Aissatou Toure-Baldeh (IPD-Immunologie)

IRD

Dr Jean-Francois Trape (IRD)

Dr Jean-Marc Hougard (directeur IRD Dakar)

Dr Cheikh Sokhna (IRD)

MSP

Dr Farba Lamine Sall (MSP : Directeur du Cabinet)

Dr Marie Sarr (MSP : Medecin Chef du Region de Fatick)

Dr Sarany Coly (MSP : Medecin Chef du District de Sokone)

Mr Samba Cor Sarr (MSP : secretaire du CNERS)

Dr Moussa Thior (MSP : Coordonateur du Programme National de Lutte contre la Paludisme(PNLP))

Dr Mame-Birame Diouf (MSP: depute PNLP)

Dr Alioune Badara Ly (MSP)

Autres

Professor Brian Greenwood (London)

Professor Dominic Kwiatkowski (Oxford)

Professeur Oumar Gaye (Parasitologie Universite Cheikh Anta Diop de Dakar)

Professeur Souleymane Mboup (Dakar)

Dr Bacary Sambou (Charge du programme de paludisme, bureau de L'OMS, Dakar)

Mr Mame-Sidy Ndiaye (Chef de village de Dielmo)

Mr Mahamadou Sarr (Chef de village de Ndiop)

Annexe 2 : Programme de la visite au Sénégal du comité d'évaluation : 27 juin-1^{er} juillet 2009

Samedi 27 juin

- Fin de soirée : Arrivée de Robin Bailey et Christophe Rogier – nuit Dakar - remise des documents généraux

Dimanche 28 juin

- 10h00 : réunion R. Bailey - C. Rogier - S. Cor Sarr - J.-M. Hougard et Ph. Maucière - revue des termes de référence - discussions sur les modalités de l'évaluation.

- 11h30 : déjeuner de travail R. Bailey - C. Rogier - S. Cor Sarr - J.-M. Hougard - Ph. Maucière – L. Corvellec - J.-F. Trape - L. Baril - C. Sokhna – A. Tall - A. B. Ly.

- 14h00 : départ sur Dielmo – nuit à Toubakouta (Hôtel Keur Saloum)

Lundi 29 juin

- Matinée : visite de Dielmo (déjeuner sur place)

- Après-midi : visite de Ndiop

- Nuit à Toubakouta (Hôtel Keur Saloum)

Mardi 30 juin

- 6h00 : départ vers Dakar

- Visite du Ministère de la Santé (Secrétaire général, Conseiller), du PNLP et du Service parasitologie de l'UCAD

Mercredi 1er juillet

Visite laboratoires de l'IRD et de l'IPD

Départ R. Bailey et C. Rogier en fin de soirée

Annexe 3 : Personnels travaillant pour le projet Dielmo-Ndiop en 2009

Centre IRD de Dakar

Personnels non statutaires du Centre IRD de Dakar

Nom et prénom	Diplôme	grade actuel	Temps projet
DIAGNE Nafissatou	Dr 3 ^{ème} cycle	Parasitologiste	100%
BOUGANALI Hilaire	Technicien	Microscopiste	100%
NDIATT Ousmane	Dr 3 ^{ème} cycle	Entomologiste	90%
DIATTA Georges	Dr 3 ^{ème} cycle	Biologiste	30%
SARR Ndèye Thiané	BTS	Opératrice de saisie	100%
BAKHOUM Agnès	DUT	Microscopiste	100%
Oumou Camara	DUT	Microscopiste	90%
Mariétou Dieng	DUT	Microscopiste	90%
Ekoué Kouevidjin	Ingénieur	Statisticien	40%

Personnels statutaires du Centre IRD de Dakar

Nom et prénom	Diplôme	grade actuel	Temps projet
BA El Hadj	Ingénieur	IRA	30%
BASSENE Hubert	Ingénieur	ARA	60%
DIEYE Fambaye	DUT	TRA	100%
BOUGANALI Charles	Technicien	AgTA	100%
NIANG Oumar	Technicien	AgTA	60%
BIAGUI René	Aide Technicien	AgTA	70%
FAYE Alassane	Aide Technicien	AgTA	100%
ABOTSI M Kokou	Ingénieur	IRA	30%

Personnels Expatriés du Centre IRD de Dakar

Nom et prénom	Diplôme	grade actuel	Temps projet
SOKHNA Cheikh	Dr 3 ^{ème} cycle	IR2	40%
TRAPE Jean-François	MD, Dr Sc	DR1	20%
CHEVANCY Gilles		ASIL	15%

Institut Pasteur de Dakar

Personnels non statutaires de l'Institut Pasteur de Dakar

Immunologie

Nom et prénom	Diplôme	Grade actuel	Temps projet
Nom et prénom	Diplôme	grade actuel	Temps projet
NDIAYE Mouhamadou	PharD		100%
JOOS Charlotte	PhD	Bourse FJI	60%

Epidémiologie

Nom et prénom	Diplôme	Grade actuel	Temps projet
EHEMBA Roger	Infirmier	Prestataire	100%
SOW Libasse	Chauffeur	Vacataire	25%
SOGUE Abdoulaye	Chauffeur	Vacataire	25%
Cheikh Loucoubar	Statisticien		80%
Ardot Njido Bar	Statisticien		80%

Personnels statutaires de l'Institut Pasteur de Dakar

Immunologie

Nom et prénom	Diplôme	Grade actuel	Temps projet
FAYE Michel	Technicien sup		100%
THIAM Alassane	Technicien sup		70%
DIOUF Michel	Technicien sup		70%

Epidémiologie

Nom et prénom	Diplôme	Grade actuel	Temps projet
BADIANE Abdoulaye	Infirmier		70%
FAYE Joseph	DUT		80%
GAOUSSOU Diakhaby	Agent technique		50%

Cadres statutaires de l'Institut Pasteur de Dakar

Immunologie

Nom et prénom	Diplôme	Grade actuel	Temps projet
TOURE Aïssatou	PharD	CR	70%

Epidémiologie

Nom et prénom	Diplôme	Grade actuel	Temps projet
TALL Adama	MD, MPH	CR	60%
DIENE SARR Fatoumata	MD	CAT	40%

Personnel Expatrié de l'Institut Pasteur de Dakar (Epidémiologie)

Nom et prénom	Diplôme	Grade actuel	Temps projet
BARIL Laurence	MD, PhD	CR	20%
REMY Michel	MD, MPH	10%	

Ministère de la Santé du Sénégal

Cadre statutaire du Ministère de la Santé du Sénégal (Epidémiologie)

Nom et prénom	Diplôme	Grade actuel	Temps projet
LY Alioune Badara	MD		60%

Villageois de Dielmo & Ndiop

Personnels non statutaires habitant les villages

Nom et prénom	Diplôme	Grade actuel	Temps projet
SENGHOR Mamadou	Technicien Dielmo		100%
NDIAYE Gora	Technicien		100%
NDIAYE Mamadou	Enquêteur Ndiop		100%
CISSE Moussa	Enquêteur Ndiop		100%
CAMARA Mamadou	Enquêteur Dielmo		100%
NDAIYE Seynabou	Enquêtrice Dielmo		100%
SARR Khady	Ménagère Dielmo		100%
LOUM Astou	Ménagère Ndiop		100%
DIAME Amy	Entretien Station Ndiop		100%
DEMBA Aïssatou	Entretien Station Dielmo		100%
Fatou Ndao	Matrone		100%

Annexe 4 : Termes de référence audit 2008 des sites DIELMO et NDIOP

Objectif général

3 experts désignés respectivement par le Ministère de la santé du Sénégal, l'Institut Pasteur à Paris et l'IRD, afin d'aider les partenaires (Ministère de la Santé, IRD, Institut Pasteur) à définir une nouvelle stratégie concernant les sites de Dielmo et Ndiop.

Cette mission aura pour **objectifs spécifiques** d'étudier les questions suivantes :

1. Analyse descriptive critique du site en tant « qu'outil de recherche » (en-dehors des coûts de la recherche elle-même)
2. Analyse des projets de recherche (thèmes et équipes) actuellement développés :
 - identification
 - pertinence
 - résultats significatifs et visibilité
3. Préciser les attentes des partenaires institutionnels :
 - l'intégration des sites dans la stratégie de développement de la recherche clinique au Sénégal ;
 - leur engagement dans la gestion et l'administration scientifique des sites, leurs avis, leurs attentes.
4. Evaluer les perspectives de développement scientifique :
 - quel développement scientifique ultérieur ? quelles thématiques ? en particulier : potentiel recherche clinique, plate-forme essais thérapeutiques et vaccinaux, entomologie...
5. Concernant les aspects éthiques :
 - préciser la situation actuelle concernant les aspects éthiques du site et des projets en cours ;
 - quel partenariat éthique dans la mise en place de nouveaux projets (en France, multilatéral [Commission Européenne, OMS..]) ?
6. Etude de l'interface éventuelle avec les autres sites d'études de cohortes et d'essais cliniques en Afrique
7. Evaluation des 3 scénarios et des moyens pour leur mise en œuvre :
 - arrêt des sites
 - poursuite de l'activité des 2 sites et élargissement des thématiques
 - élargissement de la zone géographique, augmentation de la population suivie et diversité de fonction