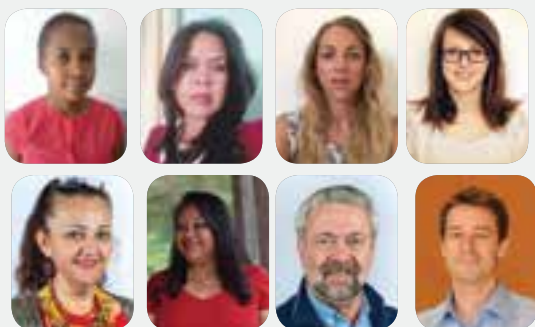


MISE EN PLACE D'UN LABORATOIRE DE BACTÉRIOLOGIE MÉDICALE À MADAGASCAR : EXPÉRIENCE DU CHU DE BEFELATANANA, ANTANANARIVO

SAÏDA RASOANANDRASANA, RESPONSABLE DE LA MICROBIOLOGIE, LABORATOIRE DU CHU BEFELATANANA, MADAGASCAR; **DR LALAINA RAHAJAMANANA**, MÉDECIN BIOLOGISTE, DIRECTRICE, LABORATOIRE DU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE MÈRE ENFANT TSARALALÀNA (CHUMET), MADAGASCAR; **CAMILLE BOUSSIOUX**, INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS EN BIOLOGIE MÉDICALE, EN MISSION SUR LE PROJET RESAMED, FONDATION MÉRIEUX, MADAGASCAR; **MARION DUDEZ**, BIOLOGISTE MÉDICALE, ANCIENNE RÉSIDENT PROJET LABORATOIRES, FONDATION MÉRIEUX À MADAGASCAR; **ODILE OUWE MISSI OUKEM-BOYER**, RESPONSABLE PAYS : MALI ET NIGER POUR LA FONDATION MÉRIEUX, DIRECTRICE GÉNÉRALE, CENTRE D'INFECTIOLOGIE CHARLES MÉRIEUX, MALI; **LUCIANA RAKOTOARISOA**, RESPONSABLE PROGRAMME MADAGASCAR, FONDATION MÉRIEUX; **LAURENT RASKINE**, RESPONSABLE DE LA BIOLOGIE SPÉCIALISÉE, FONDATION MÉRIEUX ET **FRANÇOIS-XAVIER BABIN**, DIRECTEUR, DIAGNOSTIC ET SYSTÈMES DE SANTÉ, FONDATION MÉRIEUX



En partenariat avec le service des laboratoires du Ministère de la Santé Publique, la Fondation Mérieux a lancé en 2016 un projet pilote de mise en place d'un laboratoire de bactériologie médicale au sein de l'hôpital Befelatanana à Antananarivo (Madagascar).

L'objectif a été de mettre en place et de pérenniser fonctionnellement et financièrement un paquet minimum d'analyses bactériologiques afin d'améliorer le diagnostic des infections bactériennes et de produire des données fiables sur les résistances bactériennes aux antibiotiques. Depuis 2015, 4 473 échantillons ont été reçus et traités, pour 11 types d'examen différents.

Cet article décrit les résultats obtenus, les facteurs de réussite et les perspectives du projet.

La résistance aux antibiotiques représente un problème de santé publique à l'échelle mondiale et une menace croissante pour le contrôle des maladies infectieuses.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) considère la résistance aux antibiotiques comme l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale; cette résistance est responsable de 700 000 décès par an, en majorité dans les pays en développement comme Madagascar (1). De ce fait, elle recommande aux pays d'élaborer et de mettre en œuvre une stratégie nationale pour lutter contre la résistance aux antibiotiques.

Présente à Madagascar depuis 2007, la Fondation Mérieux travaille au renforcement des capacités des laboratoires de biologie médicale et de leur réseau, en partenariat avec le service des laboratoires du Ministère de la Santé Publique. Ce renforcement s'effectue à travers des activités de réhabilitation,

d'équipement, de formation du personnel et de mise en place d'un système de gestion par recouvrement direct des coûts.

Ce réseau national est actuellement composé de 19 laboratoires dont 6 Centres Hospitaliers Universitaires (CHU), 11 Centres Hospitaliers Régionaux de Référence (CHRR) et 2 Centres Hospitaliers de District (CHD).

En 2016, les efforts se sont concentrés sur la bactériologie afin de mettre en place, par un projet pilote, un paquet minimum d'analyses bactériologiques au Centre hospitalier universitaire Joseph Raseta Befelatanana (HJRB) à Antananarivo. Au-delà de l'aspect technique, la gestion administrative et financière a également été considérée, afin de permettre l'autonomisation du laboratoire, pour une pérennisation de ses activités.

L'objectif de ce projet pilote était i) de mettre en place un laboratoire de bactériologie médicale au sein du CHU de

Befelatanana à Antananarivo, afin d'améliorer le diagnostic des infections bactériennes et de produire des données fiables sur les résistances bactériennes aux antibiotiques, et ii) de le pérenniser.

Matériel et méthodes

Les différentes étapes de mise en place du laboratoire de bactériologie médicale étaient les suivantes :

- ➔ **Première étape :** Définition du projet, en collaboration entre la direction de l'hôpital et le Ministère de la Santé Publique, et leurs partenaires : la Fondation Mérieux et l'Agence Française de Développement.
- ➔ **Deuxième étape :** Dès que les accords et les modalités de coopération ont été définis, le laboratoire a été réhabilité pour permettre la mise en place d'un laboratoire de bactériologie fonctionnel. Cette mise en place comprenait la mise aux normes des installations (électricité, paillasserie, évacuation des eaux usées) et l'installation des équipements (microscopes, autoclaves, étuve, poste de sécurité microbiologique, centrifugeuse) et consommables nécessaires à l'activité de bactériologie. La Fondation Mérieux a défini les exigences techniques, assuré le pilotage du chantier et les commandes de matériels et d'équipements. Cela a été possible grâce à l'apport financier des partenaires (Fondation Mérieux et Agence Française de Développement).
- ➔ **Troisième étape :** La formation du personnel a démarré par la spécialisation en bactériologie médicale d'un médecin malgache à l'hôpital Lariboisière à Paris (France) pendant un an. À son retour à Madagascar, ce médecin a passé les concours de la fonction publique et a été nommé médecin biologiste au laboratoire de l'HJRB. À son tour, ce médecin a pu former le personnel du laboratoire de l'HJRB, avec l'aide d'une jeune biologiste médicale française pendant six mois, et sous le leadership de la Fondation Mérieux. Les formations ont permis la mise en place du paquet minimum d'analyses bactériologiques (examen direct, culture y compris hémoculture, identification par galerie d'identification API et tests biochimiques selon la recommandation du REMIC 2015, antibiogramme par diffusion selon le CA-SFM / EUCAST, conservation des souches). Ainsi, trois techniciens ont pu être formés et l'activité a pu débuter. Parallèlement,

un système de management de la qualité a commencé à être mis en place, notamment avec la rédaction de procédures opérationnelles standards.

- ➔ **Quatrième étape :** Le lancement des analyses bactériologiques en routine incluant la production de résultats diagnostics a pu être réalisé après une phase de validation technique, de contrôle de la qualité et de conduite du changement. Cette conduite du changement a consisté en la promotion du laboratoire de bactériologie médicale auprès des cliniciens, ainsi que la sensibilisation à la prescription des analyses bactériologiques et au respect des étapes pré-analytiques.
- ➔ **Cinquième étape :** Enfin, un accompagnement des cliniciens à l'interprétation des résultats et au bon usage des antibiotiques, ainsi qu'à la sensibilisation à l'hygiène hospitalière et à la prévention de la transmission des bactéries multirésistantes a été réalisé sous forme d'ateliers et d'études de cas cliniques.

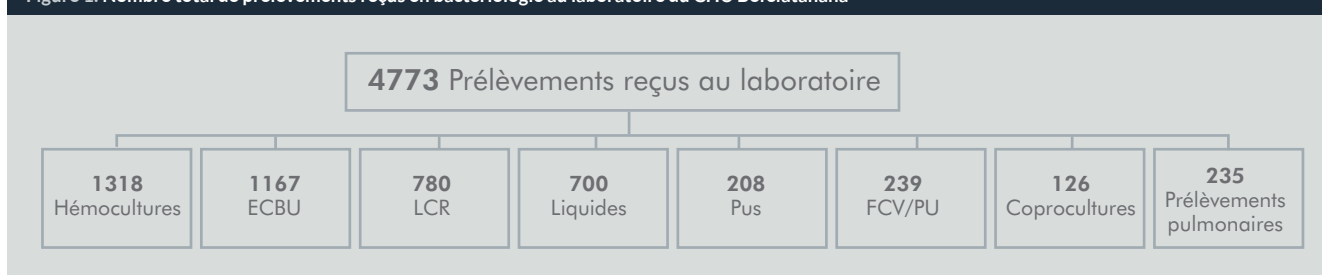
Parallèlement à la réhabilitation du laboratoire, les aspects de gestion administrative et financière ont été également revisités. Un système de recouvrement des coûts a été mis en place spécifiquement pour cette nouvelle activité. Une négociation a eu lieu entre l'hôpital, le Ministère de la Santé Publique et les partenaires pour que le laboratoire de bactériologie médicale ait une autonomie budgétaire. Comme résultat de ces négociations, il a été consenti que 20 % des recettes par le laboratoire revenaient à l'hôpital pour participer aux différents coûts et que 80 % seraient réinjectés dans le laboratoire afin de payer le renouvellement des réactifs et consommables et d'assurer la maintenance préventive et curative des équipements. Le reste des charges (énergie, personnel, etc.) est assuré par l'hôpital. Aussi, un comité de gestion mixte a été mis en place. Il est composé de représentants de l'administration, de médecins de l'hôpital et des membres du laboratoire. Son rôle est de contrôler le bon fonctionnement des activités du laboratoire.

Résultats :

Depuis décembre 2015 jusqu'à mars 2018, 4773 échantillons ont été reçus, pour 11 types d'analyses différentes (Figure 1).

Les premières données sur la résistance sont établies à partir

Figure 1: Nombre total de prélèvements reçus en bactériologie au laboratoire du CHU Befelatanana



des prélèvements à visée diagnostique. Elles montrent que pour les Entérobactéries, 45 % et 67 % des souches d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae* respectivement, sont productrices de β -lactamase à spectre étendu (BLSE) et 57,6 % et 38,8 % sont résistantes aux fluoroquinolones. Par ailleurs, 45 % des souches de *Staphylococcus aureus* sont résistantes à la méticilline (SARM) et 65 % des *Acinetobacter baumannii* sont résistants à l'Imipénème (ABRI) (figure 2).

Les recettes engendrées par cette activité pour les années 2016 et 2017 s'élèvent à 40 590,66 euros. La balance recettes (cotation des analyses) / dépenses (coût en réactifs et consommables) est positive sur ces deux années (Figure 3).

Les recettes permettent en effet l'approvisionnement en réactifs et consommables, la maintenance préventive et curative des matériels. L'activité a ainsi été continue, sans rupture d'intrants depuis la mise en place de ce système de gestion, tout en restant abordable d'un point de vue financier pour les patients. La mise en place de l'autonomie budgétaire du laboratoire est un moyen clé pour la pérennisation de l'activité car le laboratoire peut ainsi gérer ses stocks et approvisionnements.

Discussion :

Dans un premier temps, il semble intéressant d'essayer de distinguer les facteurs clés de réussite de ce projet i) adhésion des autorités de santé au projet et implication dès sa conception, ii) apport financier des partenaires pour la réhabilitation du laboratoire et la dotation initiale en équipements, réactifs et consommables, iii) compétence et motivation du personnel du laboratoire de bactériologie médicale, grâce à la formation de haut niveau de la biologiste responsable du laboratoire, à l'organisation du travail des techniciens, à l'appui quotidien pendant six mois par une assistance technique, et au coaching et au soutien de la Fondation Mérieux, iv) intérêt de l'hôpital, qui se voit reverser 20 % des recettes du laboratoire, constate une amélioration de la prise en charge des patients, et bénéficie d'un des rares laboratoires de bactériologie fonctionnels à Madagascar, v) bonne communication entre les biologistes et les cliniciens lors de la présentation du rôle du laboratoire dans la prise en charge des patients, des résultats obtenus, de la sensibilisation pour la juste prescription des analyses, de l'usage rationnel des antibiotiques et des règles de base de l'hygiène hospitalière, vi) fonctionnement satisfaisant du comité de gestion portant sur le suivi et contrôle des activités et des finances du laboratoire, ainsi que la validation de grandes décisions, en particulier les achats. Le succès du fonctionnement de ce laboratoire reposant sur l'ensemble de ces facteurs, il semble important de n'en négliger aucun.

L'activité et la qualité des résultats produits par le laboratoire permettent d'améliorer sensiblement la prise en charge des patients suite à la documentation des infections et à la mise

en place de traitements adaptés sur la base des résultats des examens de laboratoire. Il pourrait d'ailleurs être intéressant de mesurer l'impact de ce laboratoire au sein de l'hôpital sur la morbidité, la mortalité et la durée d'hospitalisation. Une telle étude n'a pour l'instant pas été mise en œuvre.

Au-delà de l'amélioration de la prise en charge des patients, le laboratoire permet aussi de documenter les infections acquises à l'hôpital (infections nosocomiales) et d'engendrer des prises de conscience sur l'hygiène hospitalière. Ainsi, de nombreuses pratiques impactant notamment les transmissions manuportées dans les services sensibles, tels que de réanimation, ont pu être améliorées. Enfin, ce travail permet de générer des données sur la résistance aux anti-infectieux, utiles à la fois comme indicateur de la situation dans le pays, et comme indicateur temporel de l'impact de toute mesure de santé publique qui pourrait être prise dans le pays.

Les perspectives de ce projet encouragent à l'extension de l'activité et au déploiement de la microbiologie dans d'autres laboratoires à Madagascar. Six laboratoires, à Antananarivo et en province, ont manifesté leur intérêt pour reproduire cette expérience, c'est-à-dire de mettre en place un laboratoire de bactériologie médicale avec une autonomie de budget. Cette manifestation d'intérêt, exprimé à la fois par les cliniciens, les biologistes et leurs directions, est extrêmement encourageante et motivante, car cela montre qu'il y a un réel besoin local. L'extension de cette activité participera au renforcement du réseau des laboratoires de biologie médicale.

Ce projet est conduit en lien et sous la tutelle du service des laboratoires du Ministère de la Santé Publique. Les perspectives évoquées au niveau du réseau des laboratoires sont notamment d'ordre technique, avec la mise en place d'un Système Informatisé de Gestion des Laboratoires (SIGL) tel que LabBook (3), afin d'améliorer le suivi de l'activité du laboratoire, sa qualité et son fonctionnement. La mise en place d'un système d'envoi automatique et numérique des données tel que le DHIS2 (4) permettra aussi d'améliorer et de fiabiliser la remontée des informations au Ministère de la Santé. Enfin, la mise en place d'une Évaluation Externe de la Qualité (EEQ) pour les laboratoires participants sera aussi nécessaire afin de rendre les données comparables entre elles et de les fiabiliser dans le temps.

Enfin, la constitution et la structuration de ce réseau de laboratoires de bactériologie médicale pourront permettre de créer un observatoire de la résistance à Madagascar, par un réseau sentinelle opérationnel, utile pour le Ministère de la Santé Publique et pour les projets de surveillance de la résistance aux antimicrobiens GLASS (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System - OMS). Les données générées permettront d'établir des recommandations en matière de prise en charge des patients basées sur des données nationales malgaches, d'éclairer les décisions de santé, et de déclencher

Figure 2: Comparaison du pourcentage de résistance bactérienne durant l'activité 2016-2017 du CHU Befelatanana et la France selon l'INVS en 2016. Les chiffres cités sont issus du rapport EARS-Net 2016 (2)

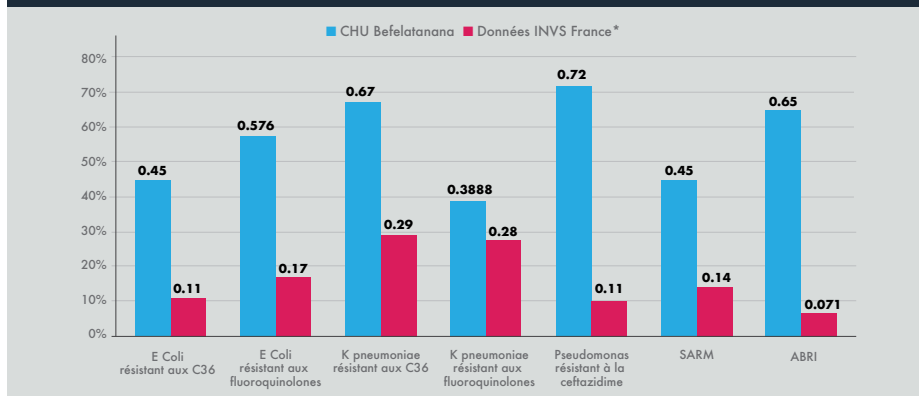


Figure 3: Bilan financier de l'activité du laboratoire sur 2016-2017

	TOTAL	80 % (pour le laboratoire)	20 % (pour l'Hôpital)
Recette (en euros)	40 590,66	32 472,52	8 118,13
Dépense totale (en euros)	29 790,47	24 804,26	4 986,21
Fonds disponibles (en euros)	10 800,18	7 668,26	3 131,91

(Cours d'échange Oanda : 1 euro = 3960 ariary)

des études sur des questions de recherche que ces données pourraient générer. Ainsi un projet de surveillance comprenant les aspects humains, animaux et environnementaux devrait être déployé prochainement (TRICYCLE – OMS) (5).

Conclusion :

La mise en place d'un laboratoire de bactériologie médicale au CHU de Befelatanana permet désormais de rendre un diagnostic biologique en complément du diagnostic clinique ; ceci est une avancée considérable pour les patients hospitalisés au Centre hospitalier universitaire Joseph Raseta Befelatanana.

L'existence d'un laboratoire de bactériologie fonctionnel au sein de l'hôpital permet de rendre le résultat des analyses le plus rapidement possible, de réduire les temps d'hospitalisation, d'optimiser les antibiothérapies, mais aussi de documenter l'état de l'hygiène hospitalière et de sensibiliser le personnel médical sur ce sujet.

Grâce à ce projet pilote, nous montrons que le système de recouvrement des coûts, couplé à une bonne gestion des recettes, permet à un laboratoire d'analyses médicales de prendre en charge la maintenance préventive de ses équipements et le renouvellement des réactifs et consommables dont il a besoin pour réaliser des analyses de qualité. L'autonomie de budget permet de planifier les commandes et, par conséquent, d'anticiper les ruptures de stock. En définitive, la prise en charge des patients hospitalisés est améliorée, ce qui a un effet direct

sur l'image de marque de l'hôpital, qui, par ailleurs, reçoit une partie des recettes du laboratoire. L'hôpital a ainsi un double intérêt à soutenir le fonctionnement du laboratoire, ce qui crée ainsi un cercle vertueux laboratoire-patient-hôpital.

Au-delà du bénéfice direct pour les patients, l'existence d'un laboratoire de bactériologie fonctionnel permet de faire l'état des lieux de la résistance des bactéries aux antibiotiques à Antananarivo, de

suivre l'évolution de la résistance dans le temps, et de mesurer l'impact potentiel de différentes recommandations et décisions de santé publique.

Les résultats encourageants de ce projet pilote laissent ainsi présager un rôle central du laboratoire de bactériologie du CHU de Befelatanana d'Antananarivo dans la surveillance de la résistance aux antimicrobiens à Madagascar et confirment l'intérêt de répliquer l'expérience à d'autres structures. ■

Saïda Rasoanandrasana est responsable de la microbiologie au sein du laboratoire du CHU Befelatanana depuis 2016. Elle a pour fonction de mettre en place un système de recouvrement de coût pour la gestion du laboratoire, d'améliorer le diagnostic des infections bactériennes et de produire des données fiables sur les résistances bactériennes aux antibiotiques. Elle a coordonné un réseau de laboratoires à Madagascar, le réseau RESAMAD, qui a comme objectif

Figure 4: Laboratoires impliqués dans la mise en place de la bactériologie



de renforcer les capacités d'un certain nombre de laboratoires en bactériologie. Pendant son internat, elle a fait son stage dans différents hôpitaux nationaux ainsi qu'à l'Assistance publique - Hôpitaux de Paris. Docteur en médecine et chef de travaux (chef de clinique) en microbiologie, son axe de recherche se focalise sur la résistance des germes aux antimicrobiens.

Lalaina Rahajamanana, Médecin Biologiste au Laboratoire du Centre Hospitalier Universitaire Mère Enfant Tsaralalàna (CHUMET) depuis 2012, Lalaina Rahajamanana est actuellement responsable du laboratoire de bactériologie et est le point focal de la surveillance des diarrhées à Rotavirus et autres entéropathogènes. Elle a travaillé avec le Centre d'Infectiologie Charles Mérieux de Madagascar depuis 2013 et est l'une des référents techniques au sein du Réseau des Laboratoires de Madagascar (RESAMAD) avec la Fondation Mérieux.

Camille Boussioux est interne des hôpitaux de Paris en biologie médicale, spécialisée dans le domaine de la microbiologie. Elle est actuellement missionnaire pour la Fondation Mérieux à Madagascar dans le cadre du projet de réseau de laboratoires à Madagascar, RESAMAD. Docteur en pharmacie, elle a suivi les cours de la Faculté de pharmacie de Marseille. Ses travaux de thèse ont porté sur l'évaluation analytique et du workflow de la mise en place d'un automate de PCR multiplex dans le LCR.

Marion Dudev est biologiste médicale au centre hospitalier de Bourg-en-Bresse. Après ses études de pharmacie, elle a effectué un internat en biologie médicale aux Hospices Civils de Lyon. En 2015, elle a effectué un semestre d'interne pour la Fondation Mérieux à Madagascar où elle était chargée de développer un laboratoire de bactériologie dans l'un des hôpitaux universitaires d'Antananarivo. Elle avait pour mission la formation de l'équipe, la mise en place des analyses ainsi que celle d'un système de gestion assurant l'autonomie financière du laboratoire. Docteur en pharmacie, ses travaux de thèse ont porté sur ce projet.

Odile Ouwe Missi Oukem-Boyer, Depuis 20 ans, Odile Ouwe Missi Oukem-Boyer a travaillé dans des institutions de recherche en santé en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale. Ses principaux thèmes de recherche sont les maladies infectieuses tropicales, les essais cliniques, la bio-informatique et les questions éthiques liées à la recherche en santé. Depuis 2016, elle travaille à la Fondation Mérieux où elle est responsable du Mali et du Niger. Depuis 2018, elle est également directrice générale par intérim du Centre d'Infectiologie Charles Mérieux au Mali.

Luciana Rakotoarisoa est la responsable Madagascar de la Fondation Mérieux.

Ingénieur en économie de l'Université Athénée Saint Joseph Antsirabe et titulaire d'un master professionnel en développement local et gestion de projet de l'Université d'Antananarivo, elle a rejoint la Fondation Mérieux en 2011 après avoir travaillé dans le secteur bancaire.

Elle assure la coordination de tous les projets de la Fondation Mérieux mis en œuvre dans le territoire malgache, la gestion de l'équipe locale ainsi que des bénévoles expatriés effectuant des missions sur place. Elle collabore avec les experts techniques et le service partenariat dans la rédaction des projets et la recherche de financements.

Dans sa fonction, elle accompagne le Centre d'Infectiologie Charles Mérieux, centre de formation et de recherche.

Laurent Raskine, MD, est responsable de la biologie spécialisée à la Fondation Mérieux depuis janvier 2017. Il a pour mission de superviser la composante microbiologie dans les projets de renforcement des capacités des laboratoires, en contribuant à la coordination et en assurant le suivi des activités des réseaux de laboratoires, en particulier dans le contexte de la résistance aux antimicrobiens.

Il a exercé durant de nombreuses années comme praticien hospitalier dans le service de Bactériologie Virologie Hygiène de l'hôpital Lariboisière, au sein de l'APHP à Paris. Ses activités hospitalières concernaient la microbiologie clinique.

Il a exercé une activité d'expertise spécialisée dans le cadre du Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux et une activité d'expertise internationale.

François-Xavier Babin est Directeur Diagnostic et Systèmes de Santé de la Fondation Mérieux depuis mars 2018. Membre de l'équipe de direction de la Fondation Mérieux, il est chargé de l'amélioration de l'accès au diagnostic pour les populations vulnérables, par la mise en place des infrastructures, le renforcement des compétences et des processus, l'amélioration de la gestion et de l'efficacité des laboratoires de biologie médicale, et par le soutien aux autorités de santé dans la gouvernance.

Il a assuré auparavant la Direction du Développement International et la responsabilité régionale de la Fondation Mérieux en Asie, basé au Cambodge. Il a travaillé à l'Institut Pasteur du Cambodge. Il a effectué son internat en Pharmacie Industrielle et Biomédicale aux Hospices Civils de Lyon.

Références bibliographiques

1. O'Neill J: AMR Review Paper – Tackling a crisis for the health and wealth of nations. AMR Review Paper; 2014
2. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Contribution de la France au réseau européen de surveillance de la résistance bactérienne aux antibiotiques [Internet]. INVS. 2015 [cité 28 févr 2017]. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Resistance-aux-anti-infectieux/Contexte-enjeux-et-dispositif-de-surveillance/Reseaux-et-partenaires/EARS-Net-France>
3. <http://labbook.globe-network.org/>
4. <https://www.dhis2.org/>
5. http://www.who.int/foodsafety/areas_work/antimicrobial-resistance/agensactivity.pdf