



**Institut Pasteur
de Madagascar**

RAPPORT D'ACTIVITES 2012

Institut Pasteur de Madagascar
BP 1274 - 101 Antananarivo
Tel (261 20) 22 412 72/74
Fax (261 20) 22 415 34
E-mail ipm@pasteur.mg
Site Web www.pasteur.mg

Réseau International des Instituts Pasteur

Table des matières

<i>Préambule</i>	4
<i>Organigramme</i>	6
<i>Liste du personnel</i>	7
<i>Adresses électroniques</i>	12
<i>Unités et laboratoires</i>	15
<i>Activités de recherche</i>	40
<i>Activités de diagnostic et de santé publique</i>	112
<i>Publications, Communications, Mémoires et Thèses</i>	146
<i>Formations et enseignements</i>	153
<i>Assurance qualité</i>	163

Préambule

L'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) est l'établissement scientifique malagasy sans but lucratif et reconnu d'utilité publique du réseau international des instituts Pasteur. Créé en 1898 et régit par la convention de 1961 qui lie l'Institut Pasteur à Paris et le Ministère de la santé de Madagascar, il remplit les missions suivantes : 1) la santé publique au travers de ses centres de référence OMS ou nationaux, d'expertises, d'investigations d'épidémies et d'interventions, 2) la recherche directement appliquée aux priorités de santé nationales, essentiellement en microbiologie et en épidémiologie des maladies infectieuses, 3) la formation et l'enseignement, et 4) le diagnostic et la lutte au bénéfice direct de la population (Centres de traitement antirabique, Centre International de Vaccination, Centre de Biologie Clinique - CBC, Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement - LHAE). Ses activités s'étendent à Madagascar et aux pays de l'Océan Indien. L'ensemble des activités est soumise à une politique d'assurance qualité et plusieurs laboratoires ou activités sont accrédités (COFRAC, OMS/WHO...). Ses thèmes de recherche portent sur les grandes endémies présentes à Madagascar (paludisme, bilharzioses, cysticercose, tuberculose, peste, poliomyélite, grippe, rage, rougeole), les anthrozooses et maladies transmises par vecteurs (leptospirose, dengue, chikungunya, fièvre de la vallée du rift, hantavirose...), les résistances (aux antipaludiques, antibiotiques et insecticides) et les causes et déterminants des syndromes infectieux respiratoires et digestifs. L'IPM est à la disposition du Ministère de la santé publique pour réaliser les études et enquêtes qu'il lui demande.

Sur le plan institutionnel, l'année 2012 a été marquée par la signature d'une convention liant l'IPM à l'Université de Toliara (Tuléar). Avec la convention qui le lie à l'Université d'Antananarivo et l'appartenance de certaines de ses équipes à l'Ecole doctorale de l'Université de Mahajanga, l'Institut continue ainsi à développer ses relations avec les Universités. L'objectif poursuivi est de contribuer au renforcement de la recherche académique au niveau national, à augmenter les possibilités de collaboration et à élargir le public des étudiants susceptibles d'effectuer des stages de Master ou de thèse à l'IPM.

L'IPM a créé en 2012 le premier comité d'éthique animale de Madagascar. Il est constitué de membres aux qualifications diverses, appartenant à l'IPM et à des Institutions externes (Faculté des sciences, services vétérinaires, associations), et est doté de règles de fonctionnement conformes aux recommandations internationales. Son président élu est le Pr. John Henri Rasambainarivo, Chef du Département de Médecine Vétérinaire, Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo. Ce comité a pour vocation d'examiner tous les programmes de recherche impliquant des animaux vertébrés à l'IPM mais peut aussi examiner les projets d'institutions externes. Il a pour mission d'évaluer la qualité éthique des protocoles de recherche, d'améliorer le bien-être des animaux participant aux expérimentations animales et à l'enseignement, et de veiller au respect de la réglementation et des chartes éthiques, nationales et internationales en vigueur.

Sur le plan scientifique, l'année 2012 a été marquée par le développement de nombreux programmes de recherche dont les fiches descriptives constituent l'essentiel du présent rapport. Les études menées sur le terrain ont pris en 2012 une ampleur nouvelle. Le projet Zora (« Zoonoses des rongeurs : facteurs environnemental et socio-économique associés aux risques ») soutenu par le Wellcome Trust, l'Université de Floride, USA, le CDC et des fonds propres de l'IPM (projet interne) et impliquant cinq unités de l'IPM, repose sur l'analyse de données et de matériels biologiques humains et animaux collectés dans cinquante-quatre sites de vingt-sept zones à travers le pays sur *Yersinia pestis*, *Leptospira sp*, *Rickettsia typhi*, hantavirus et d'autres pathogènes (e.g. arbovirus,...). L'objectifs

est de déterminer comment le climat, l'habitat et le paysage affectent la dynamique hôte-pathogène dans les populations humaines et de rongeurs pour une gamme de pathogènes à voies de transmission différentes. Il s'agit aussi d'évaluer l'importance relative des facteurs environnementaux et socio-économique pour le risque d'exposition humaine à ces pathogènes et de définir si les relations entre ces facteurs et les pathogènes varient. Ce programme permettra enfin de développer des modèles spatiaux pour identification des populations à haut risque.

Dans le domaine du paludisme, l'étude MEDALI doit reposer sur l'évaluation de l'efficacité opérationnelle (effectiveness) des mesures de lutte antipaludique et sur l'identification des facteurs qui la déterminent chez 15.000 habitants de 64 sites du pays. A cette occasion, des travaux d'anthropologie vont porter sur les connaissances, les croyances et les pratiques relatives au paludisme et à son contrôle. Ces travaux de recherche qualitative marquent le développement de capacités en sociologie et en anthropologie médicale à l'IPM.

Dans le cadre de ses activités de santé publique, les unités du paludisme, d'entomologie médicale et d'épidémiologie ont mené en 2012 une large investigation d'une épidémie de paludisme dans le Sud-Est du pays, une zone où la transmission du paludisme était supposée stable. La perte prématurée d'efficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticide, des précipitations pluvieuses plus importantes, une diminution de l'immunité antipalustre qui a pu aboutir à une augmentation de la consommation d'antipaludiques, notamment chez des individus plus âgés que précédemment et les ruptures subséquentes de stocks d'antipaludiques ont contribué à cette épidémie. Comprendre et s'adapter à une épidémiologie du paludisme modifiée par l'impact important de la lutte sur la transmission et la prévalence du paludisme est un défi qui devra être relevé dans les prochaines années à Madagascar.

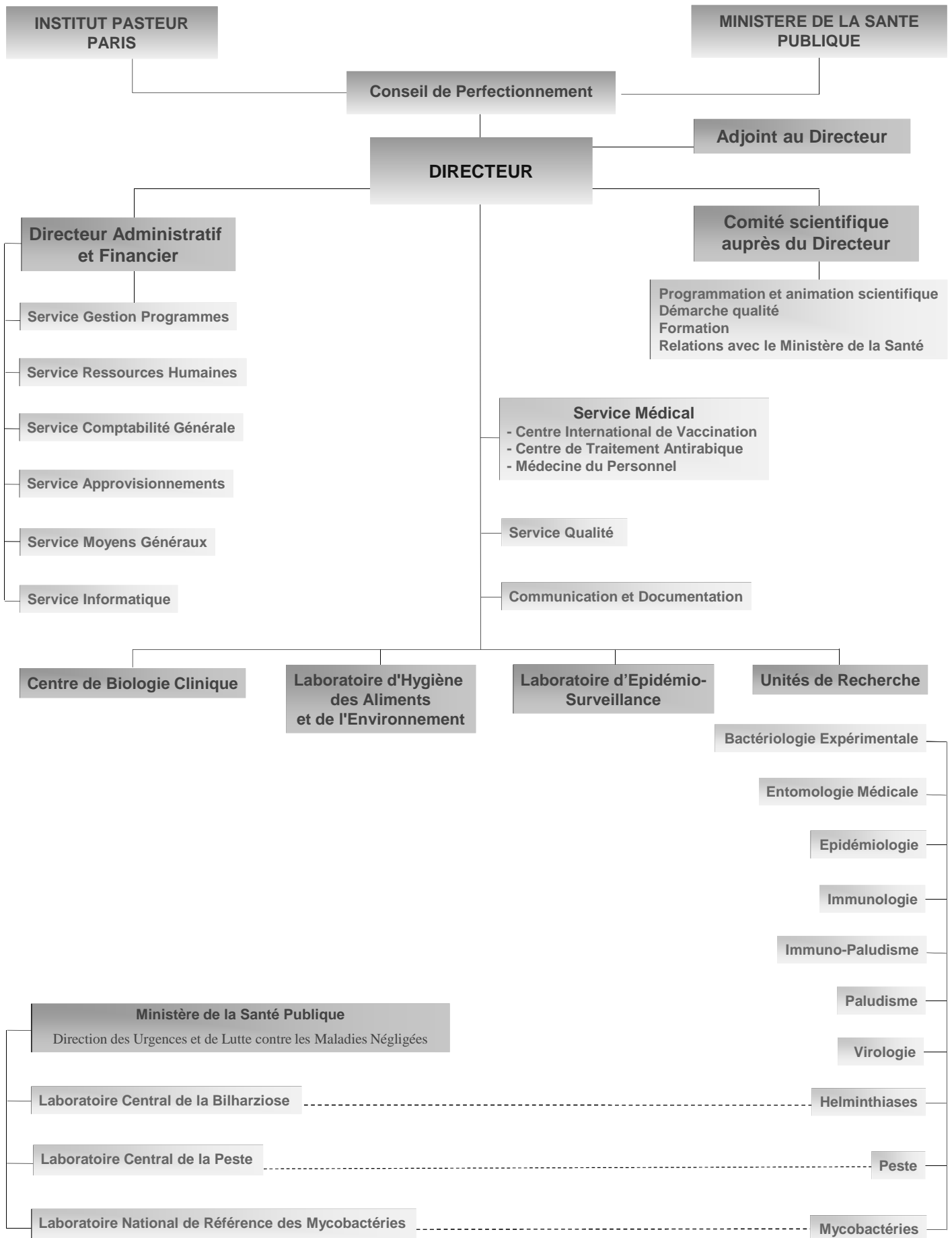
Depuis ses origines, l'IPM assure la fourniture gratuite de la vaccination antirabique post-exposition à l'ensemble de la population de Madagascar. En 2012, une convention liant le Ministère de la santé, l'OMS et l'IPM a permis d'utiliser une subvention de la banque africaine de développement (BAD) pour le renforcement de la lutte contre la rage, en particulier en lançant des travaux de recherche opérationnelle en épidémiologie (surveillance épidémiologique, étude des déterminants des expositions à la rage et des recours aux soins) et en socio-anthropologie (approches qualitatives).

En 2012, le personnel de l'IPM a publié 46 articles dans des revues scientifiques référencées, à comité de lecture. Le nombre et la qualité des publications de l'IPM continuent donc à augmenter d'années en années. L'inscription, dans l'accord d'établissement, de la création d'une prime de production scientifique indexée sur l'impact factor des revues scientifiques dans lesquelles les articles sont publiés et sur le rang d'auteur, vise à encourager les chercheurs de l'Institut à publier leurs travaux dans les meilleures revues possibles et à améliorer leur qualité. Cette prime a été attribuée pour la première fois en 2012.

L'IPM continue donc à remplir sa mission scientifique de recherche, d'expertise et de formation au bénéfice de la santé publique et du développement économique du pays, selon les meilleurs standards de qualité et en lançant des programmes ambitieux aux financements multiples.

Pr Christophe ROGIER,
Directeur de l'Institut Pasteur de Madagascar

Organigramme de l'Institut Pasteur de Madagascar



Personnel en 2012-2013

Directeur

M. Christophe Rogier

Adjointe au Directeur

Mme Vololomboahangy Elisabeth Ravaoalimalala

Secrétaire de direction

Mme Princy Rakotoarison

Directeur Administratif et Financier

M. Guillaume Daufresne

Secrétaire

Mme Harinivo Razafindravao

Service médical

Mme Ravoniaina Ramiandrasoa

M. Tharcisius William Rakotomalala

Mme Fara Marie Annie Randrianarivony

Mme Hanitra Andrianjafy

Service qualité

Mme Tiana Rasolonalona

M. Haja Ramaherison

M. Manantena Eddie Ramanantsoa

Bureau Communication et Documentation

Mme Hary Cynthia Colombe Razafindrambola

Mme Nivo Mahery Razafintsoa

EQUIPE SCIENTIFIQUE

Centre de Biologie Clinique (CBC)

Chef de service

Mme Frédérique Randrianirina

Adjointes

Cellule Biologie

Mme Elisoa Ratsima

Mme Lovasoa Ramparany

Mme Helivah Lovanirina

Mme Pierrot Aldine Ndrasantsoa Razanajatovo

Cellule Anato-pathologie

Mme Clairette Raharisolo Vololonantenaina

Mme Narindra Rakotonanahary

Responsable Qualité

M. Haja Lalaina Ramaherison

Surveillante

Mme Henriette Ramalahanoharana

Techniciens de laboratoire

Mme Marie Lidwine Rasoamalala

Mme Fanja Brigitte Razanadrasoa

Mme Eugénie Rambolotiana Rahasana

Mme Bénédicte Razanamialisoa

Mme Lantsoa Miarana Ravololomboahangy

Mme Marie Adeline Raveloarilalao

Mme Odette Voahanginirina

Mme Mialimalala Razanaharinivo

Mme Bakoly Ramiadantsoa

Mme Marie Goretti Rasoamalala

Mme Mirana Tahiry Andriamalala

Mme Kanto Miadanandrianina Rakotonanahary

Mme Sitraka Andriaminoharinasina

Mme Hadassa Andoniaina

Mme Rahariniraka Njarasoa Manitra

Mme Mampianina Rahatamalalaharisoa

Mme Rojonarivo Rasatadimbimananana

M. Georges Ranaivo

M. Arsène Randrianaivo

M. Nofiniaina Randriamirambola

M. Rivison Rasolomandimby

M. Lova Razafindranaivo

M. Jean Nicolas Nomenjanahary Rasolofoniaina

M. Willer Randriamanana

M. Ely Jo Razaname

M. Hasina Ratrehanarivelo

M. Alfredson Razafindranaivo

Personnel d'accueil et de secrétariat

Mme Pierrot Aldine Ndrasantsoa, médecin

Mme Helivah Lovanirina Rajaobelison, médecin

Mme Nathalie Rabesahala

Mme Sahondra Randrianja

Mme Fanja Eliane Randriaharilantsoa

Mme Hanitra Randriantafika

Mme Mamy Voahirana Ramanitriniony

Mme Hantarivelo Rakotomalala

Mme Hanta Rakotoharimanana

Mme Harivelo Hanitriniaina Razafimaharo

Mme Annie Josiane Rahlolimalala

Mme Mialiseheno Rakotoarinjara

Secrétaires standardistes

M David Christie Andrianotohaina

M. Mamy Hugues Ranaivoson

Aide-techniciens de laboratoire

M. Dieu Dorès Andriao

M. Hery Tiana Andriamasiniaina

M. Eric Rivolala Ratsimbazafy

Agents de laboratoire

M. Andrianomefiharisoa Rajaonah

M. Joachim Rakotomalala

M. Patrick Rakotondrabe

Unité Helminthiase

Chef d'Unité

Mme Vololomboahangy Elisabeth Ravaoalimalala

Adjointes

Mme Clara Fabienne Rasoamanamihaja, détachée du

Ministère de la Santé Publique

Mme Pascaline Ravoniarimbina

Surveillant

M. Clovis Norberto Rasamilaza

Personnels détachés du Ministère de la Santé Publique

Mme Sahondra Rasoanaivo, secrétaire

M. Zina Rakotonandrasana, technicien de laboratoire

M. Lalao Augustin Razanajatovo, agent de laboratoire

Unité Bactériologie Expérimentale

Chef d'Unité

M. Benoît Garin

Technicien de laboratoire

M. Andrianiaina Rakotondrasoa

Unité d'Entomologie médicale

Chef d'Unité

M. Sébastien Boyer (depuis février 2013)
Mme Nohal Elissa

Adjoint

M. Jocelyn Ratovonjato

Surveillant

M. Lala Andrianaivolambo

Secrétaire

Mme Marie Lucienne Tokiniaina

Techniciens de laboratoire

M. Etienne Tata
M. Jean Claude Rakotoniaina

M. Tojo Rindra Ramihangihajason
M. Sanjarizaha Randriamaherijaona
M. Hery Dany Malaza
M. Fenomiaranjara Tokiniaina Randrianaivo
M. Thiery Nirina Jean José Népomichène
M. Maminirina Fidelis Ambinintsoa
M. Luciano Michaël Tantely

Aide technicien de laboratoire

M. Haja Johnson Velonirina

Agent de laboratoire

M. Mandimby Rajaonarimanana

Unité d'Epidémiologie

Chef d'Unité

M. Patrice Piola

Adjointes

Mme Rindra Vatosoa Randremanana, responsable Cellule de Modélisation
Mme Fanjasoa Rakotomanana, responsable Cellule de Système d'Information Géographique

Cellule Surveillance des sites sentinelles

Mme Laurence Randrianasolo
M. Ramarokoto Toky Herinirina
M. Randriamampionina Léa Bricette Nirina

Project manager

Mme Harilandy Miaratiana Rakotozafy

Secrétaire

Mme Faramalala Erica Ramamonjisoa

Médecins cellule d'études cliniques

M. Maherisoa Ratsitorahina
M. Charles Emile Ramarokoto
M. Perlinot Herindrainy
Mme Vaomalala Raharimanga
Mme Rila Ratovoson
M. Arthur Dieudonné Randriamanantena
M. Heritiana Randriarilala, basé à Moramanga

Cellule démographique

Mme Emma Raharijaona

Cellule informatique

Mme Anny Mirella Randriamoramanana, data manager
M. Reziky Tiandraza Mangahasimbola, data manager
M. Fenitra Rajaonarivelo, transcripteur de données
M. Sendrahasina Tojo Ramanamitandrina, agent de saisie
M. Fenositraka Andriamasinoro, agent de saisie
M. Mbolatsiry Randriarinasny, agent de saisie

Médecins basés à Moramanga

Mme Irinantenaina Judaël
Mme Djaomalaza Vavinirina
Mme Rakotobe Miora Andrianina
Mme Rahelivavao Bodonirina Tanjona

Superviseurs

Mme Rajaobelina Mirana Vololosoa
M. Randriamiarisoa Tsirery Christian

Infirmiers

M. Marco Ravelonanosy

Mme Hasina Vololona Rajoelisoa
Mme Andoniaina Dina Raharimalala
Mme Ny Aina Ediarinarindra Rasoanaivo

Enqueteurs

Mme Finoana H. Ratovoson
M. Alix Blaise Randrianalison
Mme Ando Ramanantsoa
M. Andriamihanta Tojo Rasolofomanantsoa
Mme A. Elie Tolojanahary
Mme Andrina Marie Angèle Rahantamalala
M. Faly M. Randriamihajatiana
M. Hoby Jean Tsara Toky Sandratana
Mme H. Goretti Randrianandrasana
Mme Lovanirina Olivia Fanjaniana
Mme L. Cathy Randrianandrasana
M. M. Olivier Andriamiharintsoa
M. Maminiana Rakotonombana
Mme Nadia Rivelli Ravolanahary
Mme Bao Jeannette Ramarason
M. Tojoniaina Ranaivosoa
Mme Rovanantenaina Andrianarijaona
Mme S. Olivia Andrianirinarisoamihaja
Mme T. Jenny Rakotondratsimba
M. Tsilavina Andriamanga
Mme Miora Fanomezana Rakotondratefy
Mme Antsa Tanjona Volahasina
M. Toky Mahefasoa Ranaivomanana
M. Andry N. Ranaivomanana
Mme Tokiravakiniana Voarinirina
M. Hérald Ratasiaribe
M. Rico Roderici Razafintsofany
Mme Dina Arinalina Rakotonanahary
M. Tojomalala Ravelonjanahary
M. Setra Randrianarivo
Mme Yeldine Rasesilisoa
M. Eric Rabearivelo
M. Mamy Jacquinet Raholiaritovo
Mme Irène Faly
Mme Felana Henintsoa Raharivololonirina
M. Hyasinthe Fenozara, technicien SIG

Unité d'Immunologie

Chef d'Unité

M. Ronan Jambou

Adjoint

M. Romy Razakandrainibe

Ingénieur de biotechnologie

Mme Anjanirina Rahantamalala

Techniciens de laboratoire

Mme Emma Rakotomalala
M. Mahenintsoa Rakotondrazaka
Mme Sandrine Soloniando

Aide technicien de laboratoire

M. Nônô Randrianasolo

Unité des Mycobactéries

Chef d'Unité

Mme Voahangy Razanamparany

Adjoint

M. Niaina Rakotosamimanana

Laboratoire National de Référence des Mycobactéries

M. Andrianantenaina Rakotoson, bi-appartenant
(Ministère de la Santé Publique/ IPM)

Surveillante

Mme Pascaline Ravololonandriana

Techniciens de laboratoire

Mme Elie Jeanne Vololonirina

M. Basile Louis Razanajatovo

M. Luc Arsène Andrianantara

Agents de laboratoire

M. René Harifetra Razanatsimba

M. Sitraka Heriniaina

Unité Paludisme

Chef d'Unité

M. Milijaona Randrianariveolosia

Ingénieur de recherche

Mme Elisabeth Ravaoarisoa

Médecin

Mme Jemima Ravelonarivo

Secrétaire

Mme Sylvia Noroarisoa Rakotomalala

Techniciens de laboratoire

Mme Sehen Razanatsiorimalala

Mme Nadia Raboanatahiry

Mme Domoïna Randriantsoa

Mme Elie Noro Ralohimalala

M. Hasinirina Rogelin Raherinjafy

M. Martial Jahevitra

Agent de laboratoire

M. Tianasoa Andriamiandranoro

Unité Peste

Chef d'Unité

Mme Minoarisoa Rajerison

Cadres scientifiques

Mme Soanandrasana Rahelinirina

Mme Sandra Telfer

Surveillante

Mme Claudine Raharimanana

Techniciens de laboratoire (IPM)

Mme Voahangy Andrianaivoarimanana

Mme Fehivola Mandanirina Andriamiarimanana

Mme Corinne Ernestine Rahaingosoamamitiana

M. Michel Ranjalaha

M. Hobiniaina Todisoa

Agents de laboratoire (IPM)

Mme Anne Marie Ravelonoro

M. Joely Razafilalaintsoa

Laboratoire Central de la Peste (MsanP)

M. Samuel Andrianalimanana, détaché du Ministère de la Santé Publique

M. Youssouf Jacky, bi-appartenant (Ministère de l'Enseignement Supérieur/ IPM)

Techniciens de Laboratoire

M. Mamy Ratsimba

M. Soloandry Rahajandraibe

Mme Sandrine Ranaivoson Soloniando

Mme Lalao Angeltine Ralafiarisoa

Mme Noromihaja Randriananja

Secrétaire

Mme Solo Mamitiana Aimée Razafinjatovo

Agents de laboratoire

M. Maro Jean Pierre Ralijaona

M. Alain Rakotonirina

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

Chef de laboratoire

Mme Alexandra Bastaraud-Célestin

Adjoint

Mme Noro Ravaonindrina

Responsable technique

Mme Fanjasolovololona Razafindralambo

Conseillère qualité en entreprise

Mme Vero Ramiandrasoa

Responsable qualité

Mme Lantoso Zoé Raharinivo

Surveillant

M. Bien Aimé Rafanomezantsoa

Secrétaires

Mme Doris Raveloniaina

Mme Irène Claudia Lalaharivony

Techniciens de laboratoire

M. Jackson Mahazosaotra

Mme Eliane Rajaomiarisoa

Mme Joelle Raonivalo

Mme Razafindrakoto Andoniaina Tantely

Agents de laboratoire

Mme Odile Raveloniaina

M. Frédérique Andriamamenosoa

M. Rasolofoniaina Fetison Alain

M. Ralisaona Andry Lalaina

Préparateurs

Mme Sahondra Raharivosoa

M. Robinson Ramarason

M. Abel Patrick Andriambolamaro

M. Edmond Randrianasolo

Laboratoire d'Epidémiologie-Surveillance

Chef de laboratoire

Mme Iony Manitra Razanajatovo

Ingénieur biologiste

Mme Nambintsoa Rabearivelo

Techniciens de laboratoire

Mme Fenosoa Raharimanana

M. Bary Hery Jaofara

M. Moïse Onihary

M. Patrick Tantely Rafalimanana

Unité de Virologie

Chef d'Unité

M. Jean Michel Héraud

Adjoints

Mme Soa Fy Andriamandimby

M. Richter Mamy Razafindratsimandresy

Mme Julia Guillebaud

Surveillant

M. Girard Marcellin Razafitrimo

Project manager

Mme Mariane Andotiana Rakotohaingomahefa

Secrétaire

Mme Hanitriniaina Raharimampianina

Techniciens

Mme Sendraharimanana Rabemanantsoa

Mme Josette Elysée Razainirina

Mme Vololoniaina Raharinosy

Mme Rasoamampianina Virginie

Mme Helisoa Razafimanjato

M. Nelson Seta Andriamamonjy

M. Andriamasina Herivelo Randriamanantena

M. Jean Pierre Ravalohery

M. Jean Théophile Rafisandratanantsoa

M. Lalaina Arivony Nomenjanahary

M. Stellans Nomenjanahary

Mme Ravaoarisoa Rakoto Rakotomalala, animalerie

Agents de laboratoire

M. Abel Rakotomalala

M. Jules Ravalohery

M. Dodoly Alain Heriniaina

M. Gabriel Ravelojaona

ADMINISTRATION ET SERVICE TECHNIQUE

Directeur Administratif et Financier

M. Guillaume Daufresne

Adjoints

M. Serge Rasolofo, responsable gestion de programmes

Mme Edith Joëlle Loma Sam, chargée des ressources humaines

Assistants au RH

Mme Laurette Yvonne Lalamiandrisoa

Mme Hoby Francesca Rabearivelo

Mme J. Dimitrie Harinatolotra

Secrétaire

Mme Harinivo Razafindravao

Central téléphonique

Mme Odile Robsona

M. Jeannot Razafindrabe

M. José Christian Razafimamonjy

Vaguemestre

M. Félix Andrianasolo

Service de la comptabilité

M. Rakotondrasoa Faly, chef comptable

M. Félicien Razafimbelo, caissier en chef

M. Dofaherinjaka, cellule dépenses

Mme Nivosoa Mirana Randriamalala, cellule dépenses

Mme Razanamalala Verohanitra Yvonne, cellule dépenses

Mme Brigitte Raharimalala, cellule recettes

Mme Rasoanirina Justine, cellule recettes

Service Informatique

M. Njaka Josué Ranaivo

M. Navalona Razafintsalama

M. Celse Rabenaivo

M. Zosoa Marion Randriamanalina

Service des achats

M. Radoniaina Ramanantsoa

Mme Livanirina Lalarisoa

Service des approvisionnements

M. Sandimarohery Rakotondrainy, responsable du service

M. Solofotiana Raharison, déclarant en douanes

M. Alfred Rakotoarinelina, agent de transit

M. Nirina Rakotonanahary, agent administratif

M. Solo Andrianantenaina, agent d'achat

Mme Julie Lina Hajarimanana, agent administratif

M. Christian Rasamoelina Rarija, gestion des matériels

M. Rindra Josoa Ratsimihay, magasinier

Service des moyens généraux

M. Prosper Rakotoniaina, chef de service

M. Barinjaka Rabemalala, adjoint au chef de service

Chauffeurs

M. Rodolphe Razafindrabe

M. Joseph Randrianasy

M. Désiré Rakotonivelo

M. Gilbert Rakotoniaina

M. Richard Rajerison

M. Olivier Randriambololona

M. Lemampandry Ramanandriavonona

M. Mamy Joseph Randriatsarafara

M. Fidimalala Rabenandrasana, basé à Moramanga

Femmes de ménage

Mme Perline Rahantamalala

Mme Hantanirina Solo Rakotovoao

Mme Josée Phionna Rakotoarivelo

Cantine

M. Jean Michel Solo Rabefaniraka

M. Zakamanana Randrianjafy

M. Gaëtan Emile Razafimarosoa

Agents de sécurité

M. Manitra Rasaïa Rakotomandimby

M. Joël Yvon Razafimanantsoa

M. Alphonse Rakotonimaro

M. Paul Randrianarison

M. Emilson Rakotonirina

M. Edmond Bienvenu Samiveloarilala

M. Hary Lanto Andriamihaja

M. Michel Robert Randrianarisoa

M. Joël Mamitiana

M. Joseph Robin Rabefaratiana

M. Emile Randriamanantena

M. Isidore Ramanantsoa

M. Luc Anderson Rakotondrazaka

M. Bernard Rafanilonirina

M. Michaël Prosper Rakotoniaina
M. Rijaniaina Hasinarivola
M. Narcisse Razafimahaleo
M. Aujas Ernest Heriniaina
M. Soloniriana Razafimahatratra
M. Fetraniana Gildas Ratovoarisoa

Agents d'entretiens

M. Johnny Rakotozafiniaina, mécanicien
M. Josoa Rabemanantsoa, électricien en chef
M. Germain Rakotomalala, plombier/électricien
M. Patrick Razafindrabe, plombier/électricien
M. Jules Rakotoarimanana, frigorifiste
Mme Miarisoa Randrianarivelo
M. Sanda Mahatoky Randrianimanana
M. Jean Fête Rakotonirina, menuisier
M. Tiana Rakotoniarivo, menuisier
M. Rolland Augustin, soudeur

M. Richard Rakotondrainibe, maçon, chef de travaux
M. Eugène Rakotoasimbola, maçon
M. Nanytsoa Randrianantenaina, maçon
M. Josoa Rakotomandimby, maçon
M. Jean Paul Rakotoarisoa, maçon

Jardiniers

M. Gaby Rasolofonirina
M. Philibert Ratsimbazafy
M. Jacobson JM Andriamihaja
M. Seth Rambeloson
M. Elysé Randriamanantena
M. Ignace de Loyola Randriamampianina
M. Joseph José Rakotoniaina
M. Florentin Randrianantenaina
M. Pierre Dominique Ramahavalisoa
M. Jonnah Bernard Rasolonirina

La liste des stagiaires est présentée à la page 157

Adresses électroniques en 2012-2013

Institut Pasteur de Madagascar	ipm@pasteur.mg
Direction ROGIER Christophe RAVAOALIMALALA Vololomboahangy DAUFRESNE Guillaume	crogier@pasteur.mg andriv@pasteur.mg gdaufresne@pasteur.mg
Secrétariat de Direction RAKOTOARISON Princy	princy@pasteur.mg
Service Gestion Programme RASOLOFO Serge	srasolo@pasteur.mg
Service Ressources Humaines LOMA SAM Edith Joëlle	joelle@pasteur.mg
Service Achats RAMANANTSOA Radoniaina	rramanantsoa@pasteur.mg
Service Informatique RANAIVO Njaka Lova Josué RABENAIVO Celse RAZAFINTSALAMA Navalona RANDRIAMANALINA Zosoa Marion	rnjaka@pasteur.mg celse@pasteur.mg rnavalona@pasteur.mg rzmarion@pasteur.mg
Bureau Communication et Documentation RAZAFINDRAMBOLA Hary RAZAFINTSOA Nivo Mahery	hary@pasteur.mg nivo@pasteur.mg
Service Qualité RASOLONAVALONA Tiana	navalona@pasteur.mg
Service Médical RAMIANDRASOA Ravo RAKOTOMALALA William RANDRIANARIVONY Fara Marie Annie	vaccins@pasteur.mg malala@pasteur.mg fmannie@pasteur.mg
Centre de Biologie Clinique RANDRIANIRINA Frédérique RATSIMA Elisoa Hariniaina RAMPARANY Lovasoa RAHARISOLO VOLOLONANTENAINA Clairette	frederique@pasteur.mg elisoa@pasteur.mg lova@pasteur.mg claire@pasteur.mg
Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement BASTARAUD-CELESTIN Alexandra RAVAONINDRINA Noro	lhae@pasteur.mg abastaraud@pasteur.mg nravaoni@pasteur.mg
Laboratoire d'Epidémiologie-Surveillance RAZANAJATOVO Iony	ionyr@pasteur.mg
Unité Immunologie JAMBOU Ronan RAHANTAMALALA Anjanirina	jambou@pasteur.mg anjanirina@pasteur.mg
Unité Paludisme RANDRIANARIVELOJOSIA Milijaona	palu@pasteur.mg milijaon@pasteur.mg
Unité Immuno-Paludisme VIGAN-WOMAS Inès	vines@pasteur.mg
Unité Entomologie Médicale BOYER Sébastien RATOVONJATO Jocelyn	seboyer@pasteur.mg ratov@pasteur.mg
Unité Virologie HERAUD Jean Michel RAZAFINDRATSIMANDRESY Richter ANDRIAMANDIMBY Soa Fy GUILLEBAUD Julia	jmheraud@pasteur.mg richter@pasteur.mg soafy@pasteur.mg gjulia@pasteur.mg
Unité Epidémiologie PIOLA Patrice RANDREMANANA Rindra RAKOTOMANANA Fanjasoa	ppiola@pasteur.mg rrandrem@pasteur.mg fanja@pasteur.mg
Unité de Bactériologie Expérimentale GARIN Benoît	bgarin@pasteur.mg
Unité Peste/ Laboratoire Central de la Peste RAJERISON Minoarisoa RAHELINIRINA Soanandrasana TELFER Sandra ANDRIANALIMANANA Samuel YOUSSOUF Jacky	mino@pasteur.mg raheli@pasteur.mg stelfer@pasteur.mg asamuel@pasteur.mg jackyantho@pasteur.mg
Unité Tuberculose/ Laboratoire National de Référence des Mycobactéries RASOLOFO Voahangy RAKOTOSON Andrianantenaina	vrasolof@pasteur.mg ndrian@pasteur.mg
Unité Helminthiase / Laboratoire Central de la Bilharziose RAVAOALIMALALA Vololomboahangy RASOAMANAMIHAJA Clara Fabienne RAVONJARIMBININA Pascaline	andriv@pasteur.mg fabienne@pasteur.mg pascana@pasteur.mg

UNITES ET LABORATOIRES

Centre de biologie clinique

Le Centre de Biologie Clinique (CBC) remplit les missions d'un Laboratoire d'Analyses Biomédicales polyvalent au service du public en lui offrant le plus large éventail possible d'analyses médicales réalisées dans les meilleures conditions de rapidité, de coût et de fiabilité, sous démarche qualité, incluant des contrôles externes réguliers. Dans ce cadre, le CBC est un observatoire biologique dont les résultats peuvent servir à adapter les politiques nationales de traitement de certaines affections. Il a aussi pour mission de soutenir sur le plan biologique et en particulier microbiologique, les activités de recherche des autres unités de l'IPM (e.g. sur l'étiologie des infections respiratoires aiguës et les diarrhées). Le CBC a enfin une mission de formation, que ce soit dans le cadre du stage validant obligatoire des internes en Biologie médicale ou dans celui de la formation de techniciens. Le CBC est Centre National de Référence des Salmonelles, des Shigelles et le Choléra.

Le plateau technique du CBC est divisé en 5 secteurs : Hématologie, Bactériologie, Immuno-sérologie, Biochimie et Anatomico-cytopathologie (Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, LACP). Le panel des analyses réalisées est présenté dans le catalogue du laboratoire qui est en ligne (<http://www.pasteur.mg/>). Un manuel de prélèvement avec toutes les recommandations relatives à l'étape pré-analytique des analyses est aussi disponible en ligne et au laboratoire.

Les activités de diagnostic du CBC sont présentées dans les fiches **CBC** et **LACP**.

Le CBC travaille en collaboration avec les autres unités de recherche de l'Institut. En 2012, les activités de recherche du laboratoire portaient sur :

- Les syndromes de détresse respiratoire aiguë (étude étiologique) : fiche **SDRA**.
- Etude MADIHO ou maladies diarrhéiques infantiles hospitalisées à Moramanga : fiche **MADIHO**.
- Children's antibiotic resistant infections in low income countries: fiche **CHARLI**
- Facteurs associés à la gravité des infections par le virus de la grippe, souche A/H1N1pdm 2009 incluse, dans les pays en voie de développement : fiche **IMMI**

L'année 2012 a été marquée par une augmentation de l'activité du CBC (+15% par rapport à 2011), et par une poursuite de la démarche qualité en vue de son accréditation à la norme NF EN ISO 15189.

• Personnel du service

Cadres scientifiques

- **Frédérique Randrianirina**, MD, Responsable du service
- **Elisoa Hariniaina Ratsima**, MD, adjointe au chef de service
- **Lovaso Ramparany**, MD, adjointe au chef de service
- **Clairette Raharisolo Vololonantenaina**, MD, adjointe, responsable du LACP

Personnel permanent

- | | |
|------------------------------|---------------|
| - Surveillante | 1 |
| - Médecin assistant | 1 |
| - Techniciens de laboratoire | 23 + 3 (LACP) |
| - Secrétaires | 10 + 1 (LACP) |
| - Aides techniciens | 3 |
| - Agents de laboratoire | 1 + 1 (LACP) |

Stagiaires

- | | |
|------------------------------|---------------|
| - Internat qualifiant | 5 |
| - Techniciens de laboratoire | 13 + 5 (LACP) |
| - Autres stagiaires | 8 |

• Productions scientifiques

Publications

- **Breurec S, Guessennd N, Timinouni M, Le TA, Cao V, Ngandjio A, Randrianirina F, Thiberge JM, Kinana A, Dufougeray A, Perrier-Gros-Claude JD, Boisier P, Garin B, Brisse S.** *Klebsiella pneumoniae* resistant to third-generation cephalosporins in five African and two Vietnamese major towns : multiclinal population structure with two major international clonal groups, CG15 and CG258. *Clin Microbiol Infect* 2012 ; **19** : 349-355.
- **Lopez-Sanchez MJ, Sauvage E, Da Cunha V, Clermont D, Ratsima Hariniaina E, Gonzalez-Zorn B, Poyart C, Rosinski-Chupin I, Glaser P.** The highly dynamic CRISPR1 system of *Streptococcus agalactiae* controls the diversity of its mobilome. *Mol Microbiol* 2012; **85** : 1057-71.

- Randremanana R, Randrianirina F, Gousseff M, Dubois N, Razafindratsimandresy R, Hariniaina ER, Garin B, Randriamanantena A, Rakotonirina HC, Ramparany L, Ramarokoto CE, Rakotomanana F, Ratsitorahina M, Rajatonirina S, Talarmin A, Richard V. Case-control study of the etiology of infant diarrheal disease in 14 districts in Madagascar. *PLoS One* 2012; **7** : e44533.

Communications orales : NEANT

- **Activité de formation, d'enseignement ou d'expertise**
 - Formations données : 4.

Unité de bactériologie expérimentale

L'unité de bactériologie expérimentale mène des travaux de recherche sur les résistances des bactéries aux antibiotiques et leurs mécanismes, le diagnostic et l'épidémiologie moléculaire en bactériologie, les bactéries environnementales et des maladies négligées comme la leptospirose et la mélioïdose. Elle met en œuvre des techniques classiques et moléculaires de microbiologie.

Les projets de recherche qu'elle a menés en 2012 portaient sur les thématiques suivantes :

Résistances aux antibiotiques

- Etude comparée des environnements génétiques des gènes de résistance de bactéries gram négatif : fiche **GenRBGN**.
- Etude de la dynamique des résistances aux antibiotiques en milieu communautaire : fiche **DynRMC**.
- Children's Antibiotic Resistant infections in Low Income countries : fiche **ChARLI**.
- Test de diagnostic rapide (LAMP) pour la détection des R aux antibiotiques : fiche **LAMPIK**

Maladies négligées

- Mélioïdose : fiche **HMelioid**.
- Diagnostic de la leptospirose parmi les groupes à risque et les cas fébriles (Human Leptospirosis in Madagascar) : fiche **HLM**

Bactéries de l'environnement

- Recherche de Pathogènes chez les Mammifères Marins à Madagascar : fiche **CetaResP**.

• Personnel de l'Unité

Cadre scientifique

- **Benoit Garin**, responsable du laboratoire

Personnel permanent

Technicienne de laboratoire 1

Stagiaires

- Thèses de Sciences 3
- Thèses d'Exercice 2
- Master 2 2
- Autres 1

• Productions scientifiques

Publications

- Breurec S, Guessennd N, Timinouni M, Le V Cao T A H, Ngandjio A, Randrianirina F, Thiberge JM, Kinana A, Dufougeray A, Perrier-Gros-Claude JD, Boisier P, Garin B, Brisse S. *Klebsiella pneumoniae* resistant to third-generation cephalosporins in five African and two Vietnamese major towns : multiclonal population structure with two major international clonal groups, CG15 and CG258. *Clin Microbiol Inf* 2012; **19** : 349-355.
- Garin B, Gouali M, Wouafo M, Perchec AM, Thu PM, Ravaonindrina N, Urbès F, Gay M, Diawara A, Leclercq A, Rocourt J, Pouillot R. Prevalence, quantification and antimicrobial resistance of *Campylobacter* spp. on chicken neck-skins at points of slaughter in 5 major cities located on 4 continents. *Int J Food Microb* 2012 ; **157** : 102–107.
- Pouillot R, Garin B, Ravaonindrina N, Diop K, Ratsitorahina M, Ramanantsoa D, Rocourt J. A Risk Assessment of Campylobacteriosis and Salmonellosis Linked to Chicken Meals Prepared in Households in Dakar, Senegal. *Risk Anal* 2012; **32** : 1798-1719.
- Randremanana R, Randrianirina F, Gousseff M, Dubois N, Razafindratsimandresy R, Ratsima HE, Garin B, Randriamanantena A, Rakotonirina HC, Ramparany L, Ramarokoto CE, Rakotomanana FR, Ratsitorahina M, Talarmin A, Vincent R. Case-control study of the etiology of infant diarrheal disease in 14 districts in Madagascar. *PLoS one* 2012; **7** : e44533.
- Rey-Cuille MA, Seck A, Njouom R, Chartier L, Sow HD, Ba M, Ka AS, Njankouo M, Rousset D, Giles-Vernick T, Unal G, Sire JM, Garin B, Simon F, Vray M. Low Immune Response to Hepatitis B Vaccine among Children in Dakar, Senegal. *PLoS one* 2012; **7** : e38153.

Communications orales

- **Dubois N, Cauwelaert**. Pour les prélèvements des souffles et flore respiratoire des baleines à bosse en baie de Ste Marie. Université d'Antananarivo, 12 avril et Princesse Bora - Sainte Marie, 8 juillet.

• Activités de formation, d'enseignement et d'expertise

- Formations données et reçues : 6.

Unité d'entomologie médicale

L'Unité d'entomologie médicale mène des travaux sur les arthropodes vecteurs d'importance médicale et vétérinaire à Madagascar. Les vecteurs étudiés sont essentiellement les moustiques vecteurs de *Plasmodium* et d'arbovirus ainsi que les puces vecteurs de *Yersinia pestis*. Ces travaux comportent des activités de recherche, de santé publique et de formation

- **Recherche** : Identifier les vecteurs potentiels impliqués dans la transmission des infections (paludisme, fièvre de la Vallée du Rift et peste), évaluer les risques de diffusion et tenter de mettre en évidence les interactions entre les différents acteurs (vecteurs, hommes, réservoirs et pathogènes) dans leur environnement pour mieux comprendre l'épidémiologie d'une maladie vectorielle sont les principaux thèmes de recherche menés par l'Unité d'Entomologie Médicale. La mise en œuvre de ces activités se fait à travers des projets multidisciplinaires menés soit en interne avec les différentes Unités de l'IPM (Peste, Paludisme, Virologie et Epidémiologie) soit en collaboration avec des institutions de recherche ou de santé publique œuvrant au niveau national (Ministère de la Santé Publique, Ministère de l'élevage, Universités, Associations) régional (CRVOI) et international (Réseau International des Instituts Pasteur, CIRAD, OMS, FAO, UNICEF, USAID, RTI).

- **Santé Publique** : En collaboration avec le Ministère de la Santé et différentes unités de l'IPM : surveillance des vecteurs d'arboviroses (Fièvre de la vallée du Rift et Chikungunya), du paludisme et de la peste et évaluation de la sensibilité/résistance des vecteurs aux insecticides utilisés lors des programmes de lutte.

- **Formation** : Les différents sites d'études complétés par la plateforme du laboratoire d'entomologie médicale offre de nombreuses possibilités pour la formation de jeunes chercheurs, étudiants ou techniciens.

En 2012, les activités de recherche de l'unité portaient sur :

- Etude en laboratoire de la compétence vectorielle pour le Virus de la Fièvre de la Vallée du Rift et de la biologie de *Culex antennatus*, *Anopheles squamosus* et *Anopheles coustani* (*CULICIDAE*) de Madagascar : fiche **COMPVEC-FVR**.

- Surveillance et suivi - évaluation des indicateurs entomologiques du Paludisme : fiche **SURVENT-PAL**

- Mise en place des cases pièges pour l'évaluation des insecticides et des moustiquaires imprégnées : fiche **CASPIE-PAL**.

- Etude de la sensibilité aux insecticides et caractérisation moléculaire des mécanismes de résistance d'*Anopheles gambiae* s.s., *An. arabiensis* et *An. funestus* aux insecticides à Madagascar : fiche **ANORMOL**.

- Rôle des Siphonaptères associées à la faune sauvage dans la transmission et la diffusion de pathogènes. Inventaire des agents infectieux associés à la faune sauvage dans le Sud-Ouest de l'Océan Indien : fiche **SIPEST-FSOI** (*FS-OI*).

- Mise en place d'outils moléculaires pour l'identification des puces selvatiques : fiche **VECMOL-PEST**.

- Investigation des facteurs associés avec le risque d'infection plasmodiale dans les Régions de Vatovavy Fitovinany et d'Atsimo Atsinanana : études entomologiques : fiche **PALEPI-SE**.

- Investigations épizootiques lors des épidémies de peste humaine à Ankazobe et Tsiroanomandidy : études entomologiques : fiche **PESTEPI-AKZ**.

L'année 2012 a été marquée par

- Epidémie de Peste à Ankazobe et Tsiromandidy
- Epidémie de Paludisme dans le Sud-Ouest de Madagascar
- Finalisation du projet NSA, deuxième appel d'offre, en collaboration avec le PNLP
- Mise en place des sites sentinelles de surveillance entomologique

• Personnel de l'unité

Cadres scientifiques

- **Nohal Elissa**, Ph.D, Chef de l'Unité
- **Jocelyn Ratovonjato**, MD, adjoint au chef d'Unité d'Entomologie Médicale (thèse)

Personnel permanent

- secrétaire 1
- surveillant 1
- techniciens 5
- aide technicien 1
- garçon de laboratoire 1

Stagiaires

- Thèse	2
- Master 2	1
- DEA	2

• Production scientifique

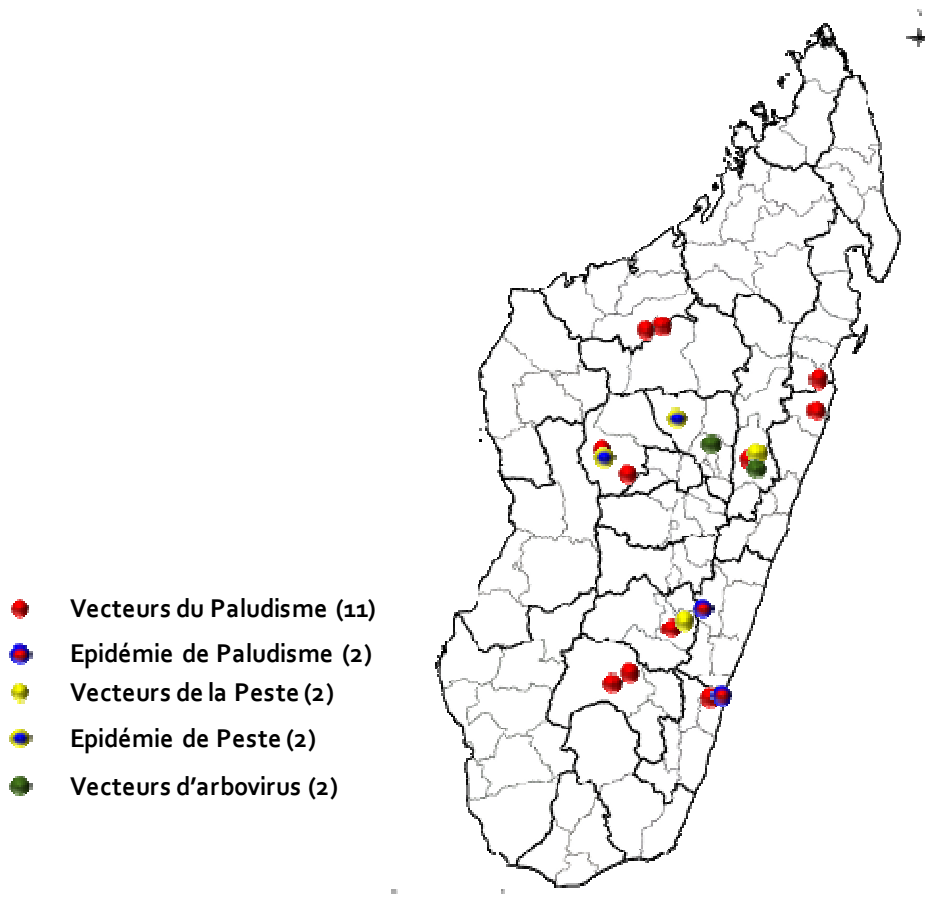
Publication

- Tantely ML, Rakotoniaina JC, Tata E, Andrianaivolambo L, Fontenille D, Elissa N. Modification of *Anopheles gambiae* distribution at high altitudes in Madagascar. *J Vector Ecol* 2012; **37** : 402-6. Doi : 10.1111/j.1948-7134.2012.00244.

• Activités de formations et d'enseignements et d'expertise

- Formations données et reçues : 6
- Mémoires soutenus : 2
- Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts nationaux ou internationaux
 - Comité Roll Back Malaria (RBM) : 6
 - OMS/Gates VBC : 5
 - Sous-comité : surveillance entomologique du programme PNLP/NSA (National Strategy Applications) : 30
 - Country Coordinating Mechanism (CCM) : 1
 - Groupe Intersectoriel de Coordination et d'Appui-Peste (GriCA Peste) : 1
 - Comité de pilotage surveillance sentinelle : 3
 - Montpellier : Participation à la 18^{ème} conférence E-sove.
 - Yaoundé, Cameroun.

• Carte des sites d'étude



Unité d'épidémiologie

L'unité d'épidémiologie mène des activités de recherche, de santé publique et de formation. Ses activités de recherche s'appuient sur la conduite d'études cliniques, de l'écriture de protocoles d'étude à l'analyse des données et la publication des résultats, sur des modélisations spatio-temporelles utilisant des Systèmes d'Information Géographique (SIG) appliqués à la santé, et sur la surveillance démographique au sein d'un observatoire en population dans le district de Moramanga. Ses activités de santé publique comprennent la surveillance épidémiologique avec notamment l'animation du réseau sentinelle de surveillance des maladies à potentiel épidémique, et la participation à des investigations d'épidémies. Un médecin de la Direction des Urgences et de Lutte contre les Maladies Négligées (DULMN) fait partie de l'équipe de surveillance.

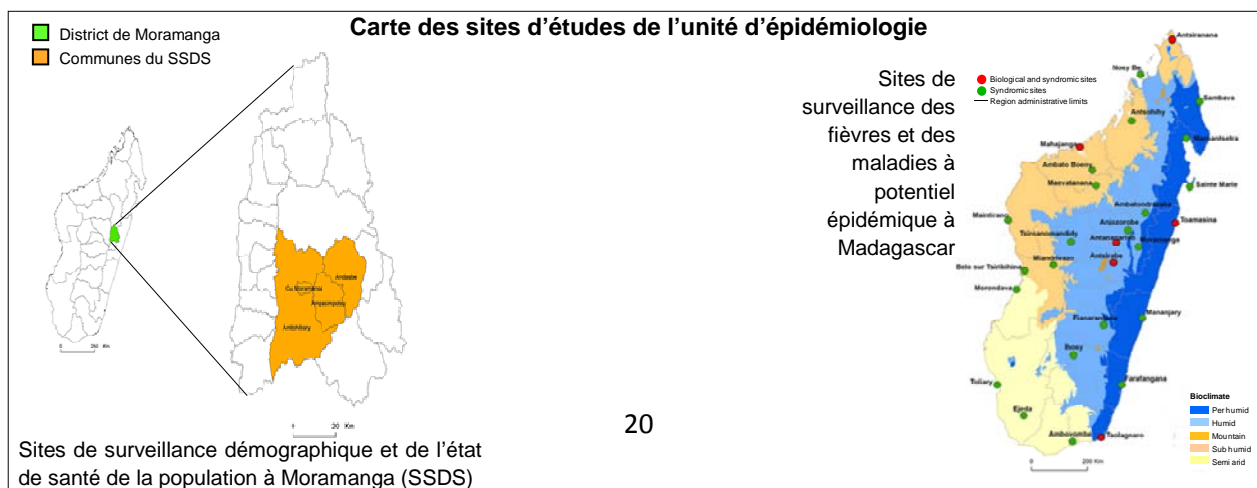
En terme d'activités de formation, l'unité accueille régulièrement des stagiaires malagasy et étrangers dans le cadre de Masters, de travaux de thèses d'exercices et de thèses d'université. Le personnel de l'unité participe également aux ateliers organisés à l'IPM (atelier paludisme, atelier surveillance épidémiologique et investigation d'épidémies). Depuis 2011, l'unité d'épidémiologie est un des sites d'accueil des stagiaires FETP (Field an Epidemiological Training Program) formés dans l'Océan Indien. Dans ce cadre, un médecin du Ministère de la Santé (Direction de la Veille Sanitaire et de la Surveillance Epidémiologique - DVSSE) a été accueilli à l'unité jusqu'en novembre 2013 et un médecin de l'Union des Comores pendant 3 mois (juillet à Septembre 2012). L'unité participe à des enseignements magistraux de l'Université d'Antananarivo (par exemple, SIG et télédétection).

En 2012, les activités de recherche de l'unité portaient sur :

- Réseau de surveillance sentinelle des maladies à potentiels épidémiques à Madagascar comprenant trois nouveaux volets (bulletin trimestriel, agents communautaires, serveur cartographique): fiche **Sentinelles**.
- Maladies diarrhéiques hospitalisées à Moramanga – étude cas-témoins : fiche **MADIHO**.
- Infections à *Campylobacter* à Moramanga : fiche **Campylo Moramanga**.
- Système de Suivi Démographique et Sanitaire à Moramanga (Madagascar) : fiche **SSDS**.
- Modélisation du risque de tuberculose pulmonaire et étude de flux des tuberculeux : fiche **MORITUB**.
- Evaluation de l'importance des infections respiratoires aiguës et de l'accès aux soins en populations urbaines et rurales à Madagascar : **SDRA**
- L'hypertension artérielle chez les adultes âgés de 15 ans et plus à Moramanga : Dépistage, risques et observance des traitements : fiche **HTA**
- Facteurs associés à la sévérité des infections par les virus de la grippe à Antananarivo : fiche **IMMI**
- Children's Antibiotic Resistant infections in Low Income countries (Phase Pilote): fiche **CHARLI**
- Mission d'Etude des Déterminants de l'Accès aux méthodes de Lutte antipaludique et de leur Impact: **MEDALI**.

L'année 2012 a été marquée par :

- la reprise de l'enquête socio-démographique à Moramanga avec de nouveaux outils de saisie de données et un contrôle de qualité informatisé en temps réel.
- L'informatisation de la détection des augmentations anormales des indicateurs épidémiologique du réseau sentinelle.
- Initiation d'études sur les maladies cardiovasculaires, une des principales causes de mortalité à Madagascar.
- Deux adjoints de l'unité d'épidémiologie ont obtenu une thèse de Sciences, permettant à l'Unité d'Epidémiologie de disposer de 4 « MD, PhD ».



• Personnel de l'Unité

Cadres scientifiques

- **Piola Patrice**, MD, PhD, responsable de l'unité (depuis avril 2012)
- **Rindra Vatosoa Randremanana**, MD, PhD, adjointe, cellule Modélisation Spatio-temporelle
- **Soatiana Rajatonirina**, MD, PhD, adjointe, cellule Etudes cliniques
- **Fanjasoa Rakotomanana**, MD, PhD, adjointe, cellule Système d'Information Géographique

Personnel permanent

- Médecins d'études cliniques 12
- Médecins de surveillance 3
- Animatrice site sentinelle 3
- Enquêteurs 33

Temporaire

- Superviseurs d'enquête 5
- Administrateurs base de données 3
- Secrétaire 1
- Technicien SIG 1
- Agent de saisie 4

Stagiaires

- Thèse sociologie 1
- Master 2 2
- Master en Santé Publique 1
- Autres 2

• Productions scientifiques

Publications

- **Carod JF, Randrianarison BM, Razafimahefa J, Ramahefarisoa RM, Rakotondrazaka M, Debruyne M, Dautigny M, Cazal P, Andriantseheho ML, Ramarokoto CE.** Evaluation of the performance of 5 commercialized enzyme immunoassays for the detection of *Taenia solium* antibodies and for the diagnosis of neurocysticercosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; **72** : 85-89.
- **Orelle A, Razanajatovo NH, Rajatonirina S, Hoffmann J, Randrianasolo L, Razafitrimo GM, Naidoo D, Richard V, Héraud JM.** Epidemiological and Virological Characterization of 2009 Pandemic Influenza A Virus Subtype H1N1 in Madagascar. *J Infect Dis* 2012; **206** Suppl 1 : S140-7.
- **Radin JM, Katz MA, Tempia S, Talla Nzussouo N, Davis R, Duque J, Adedeji A, Adjabeng MJ, Ampofo WK, Ayele W, Bakamutumaho B, Barakat A, Cohen AL, Cohen C, Dalhatu IT, Daouda C, Dueger E, Francisco M, Héraud JM, Jima D, Kabanda A, Kadjo H, Kandeel A, Bi Shamamba SK, Kasolo F, Kronmann KC, Mazaba Liwewe ML, Lutwama JJ, Matonya M, Mmbaga V, Mott JA, Muhimpundu MA, Muthoka P, Njuguna H, Randrianasolo L, Refaey S, Sanders C, Talaat M, Theo A, Valente F, Venter M, Woodfill C, Bresee J, Moen A, Widdowson MA.** Influenza surveillance in 15 countries in Africa, 2006-2010. *J Infect Dis* 2012; **206** Suppl 1 : S14-21.
- **Raharimanga V, Ratovoson R, Ratsitorahina M, Ramarokoto H, Rasolofo V, Talarmin A, Richard V.** Tuberculin reactivity in first-year schoolchildren in Madagascar. *Trop Med Intern Health* 2012; **17** : 871-876.
- **Rajatonirina S, Héraud JM, Orelle A, Randrianasolo L, Razanajatovo N, Rajaona YR, Randrianarivo-Solofoniaina AE, Rakotomanana F, Richard V.** The spread of influenza A(H1N1)pdm09 virus in Madagascar described by a sentinel surveillance network. *PLoS One* 2012; **7** : e37067.
- **Rajatonirina S, Héraud JM, Randrianasolo L, Orelle A, Razanajatovo NH, Raelina YN, Ravolomanana L, Rakotomanana F, Ramanjato R, Randrianarivo-Solofoniaina AE, Richard V.** Short message service sentinel surveillance of influenza-like illness in Madagascar, 2008-2012. *Bull World Health Organ* 2012; **90** : 385-9.
- **Rajatonirina S, Rakotosolofo B, Rakotomanana F, Randrianasolo L, Ratsitorahina M, Raharinandrasana H, Héraud JM, Richard V.** Excess mortality associated with the 2009 A(H1N1)v influenza pandemic in Antananarivo, Madagascar. *Epidemiol Infect* 2012; **1-6**.
- **Randremanana R, Randrianirina F, Gousseff M, Dubois N, Razafindratsimandresy R, Hariniaina ER, Garin B, Randriamanantena A, Rakotonirina HC, Ramparany L, Ramarokoto CE, Rakotomanana F, Ratsitorahina M, Rajatonirina S, Talarmin A, Richard V.** Case-control study of the etiology of infant diarrheal disease in 14 districts in Madagascar. *PLoS One* 2012; **7** : e44533.

Communications orales

- **Rakotomanana Fanjasoa.** Evaluation spatialisée des risques sanitaires dans l'observatoire en population, Moramanga, Madagascar. V^e Congrès International d'Epidémiologie, ADEL-EPITER, Bruxelles, 12-14 septembre.
- **Ratovoson Rila.** Epidémiologie des maladies respiratoires chez les enfants hospitalisés âgés de moins de 5 ans à Antananarivo, Madagascar. Actualités du Pharo 2012, Marseille, France, 13-14 septembre.

Communications affichées

- **Fanjasoa Rakotomanana.** Modélisation du risque de Tuberculose et flux de Tuberculeux, Antananarivo, Madagascar. V^e Congrès International d'Epidémiologie, ADEL-EPITER, Bruxelles, Prix du Meilleur Poster 2012, décerné par Epiter. 12-14 septembre.

• Activités de formations, d'enseignement et d'expertise

- Formations données et reçues : 11
- Mémoires soutenus : 11
- Principales implications dans des institutions nationales ou internationales :
 - o Membre de l'Akademia Malagasy.
 - o Comité Roll Back Malaria (RBM).
 - o Membre de l'Initiative contre les maladies Diarrhéiques et Entériques en Afrique (IDEA).

Unité des helminthiases

L'Unité des helminthiases est constituée du laboratoire central bilharziose, laboratoire du Ministère de la Santé Publique rattaché au Service de Lutte contre les Maladies Epidémiques et Négligées (SLMEN) de la Direction des Urgences et de la Lutte contre les Maladies Négligées (DULMN), sous la responsabilité technique de l'Institut Pasteur de Madagascar. Elle réalise des enquêtes épidémiologiques sur la situation des schistosomoses et des géohelminthiases dans les différentes régions de l'île (enquêtes parasitologiques et malacologiques), assure le suivi et évaluation de la distribution de masse de médicaments (DMM) contre ces parasitoses dans le cadre de l'approche intégrée de la lutte contre les maladies tropicales négligées (MTN), participe à des activités de recherche en collaboration avec d'autres unités de l'IPM ou des laboratoires internationaux, et contribue à la formation des étudiants des facultés de médecine et des sciences.

Ses activités de diagnostic et de santé publique sont présentées dans la fiche **Helminthes**. Elles comprennent :

- Enquêtes épidémiologiques pour connaître la situation des schistosomoses et des géohelminthiases dans les différentes régions de l'île (enquête parasitologique et malacologique),
- Suivi et évaluation de la distribution de masse de médicaments contre ces parasitoses dans le cadre de l'Approche intégrée de la lutte contre les Maladies Tropicales Négligées,
- Participation aux activités de recherche des autres unités ou collaboration avec des laboratoires internationaux,
- Formation des étudiants des facultés de médecine et des sciences.

Faits marquants de l'année

Néant

Personnel de l'Unité

Cadres scientifiques

- **Vololomboahangy Ravaoalimalala**, MD, chef d'unité
- **Fabienne Rasoamanamihaja**, MD, chef de laboratoire
- **Pascaline Ravonirimbina** MD

Personnels permanents

- | | |
|------------------------|---|
| - techniciens | 2 |
| - secrétaire | 1 |
| - agent de laboratoire | 1 |

Communication affichée

- **Randrianasolo BS, Jourdan MJ, Ravonirimbina P, Ramarokoto CE, Rakotomanana F, Ravaoalimalala VE, Gundresen SG, Feldmeier H, Vennervald BJ, van Lieshout L, Roald B, Leutscher P, Kjetland EF**. Clinical manifestations, histological correlates and non-invasive diagnostic tools in female genital schistosomiasis : a community-based cross-sectional study in Miandrivazo, Madagascar. *61st Annual meeting "American Society Tropical Medicine and Hygiene"*, Atlanta – USA, 11-15 novembre.

Activités de formation, d'enseignement ou d'expertise

- Formation donnée : 1

Stage de santé publique des étudiants de 4^e année de la Faculté de médecine d'Antananarivo. Thème : diagnostic des schistosomoses et des helminthiases transmissibles par le sol. Nombre d'étudiants : 27.

Unité d'immunologie

L'unité d'immunologie développe principalement des projets de recherche en immunologie en partenariat avec les autres unités de l'Institut et d'autres institutions, et des projets de développement de nouveaux tests de diagnostic rapide (TDR) en particulier pour la cysticerose. Le contrôle de la cysticerose à Madagascar est en effet un de ses thèmes centraux de recherches menées en collaboration avec les ministères de la santé et de l'élevage et les services vétérinaires nationaux. Dans ce cadre, elle mène des études cliniques dans deux hôpitaux d'Antananarivo et dans deux hôpitaux périphériques sur "l'épilepsie et la cysticerose". L'unité travaille également sur le paludisme grave et sur les relations entre hémoglobines anormales et résistance aux antimalariques. L'immunodépression induite par la malnutrition est un nouveau thème abordé par l'unité car il répond à des préoccupations majeures des projets de sécurisation alimentaire et de renutrition menés par les ONG. L'unité contribue significativement à l'animation scientifique et à la formation, par son implication dans les enseignements de l'université.

Ses recherches et autres activités ont porté, en 2012, sur :

- Le développement de nouveaux tests diagnostic pour la cysticerose : fiche **CYRADIA**.
- Rôle de l'immunité dans la stabilisation des foyers de peste à Madagascar : fiche **RR-Peste**.
- Drépanocytose et paludisme : fiche **DREPAL**
- La leptospirose : fiche **HLM**
- Les parasitoses opportunistes dans les diarrhées de l'enfant : fiche **DIAPARO**
- Animation scientifique : fiche **AnimaS**

L'année 2012 a été marquée par la mise en place de nouvelles activités d'analyse en parasitologie. L'unité a également eu de nombreuses activités d'animation scientifique : organisation de deux cours régionaux de bio-informatique et un cours sur le clonage moléculaire; mise en place d'une école doctorale et création d'une équipe d'accueil doctorale.

• Personnel de l'Unité

Cadres scientifiques

- **Ronan Jambou**, MD, PhD, Chef de l'unité
- **Romy Razakandrainibe**, PhD, adjoint au chef d'unité
- **Anjanirina Rahantamalala**, PhD biologiste moléculaire
- **Priscilla Nativelle**, Msc, biologiste, volontaire du progrès

Personnel permanent

- Techniciens 3
- Agent de laboratoire 1

Stagiaires

- Thèse de sciences 2
- Thèse de pharmacie 1
- Thèse de médecine vétérinaire 1
- Master 2 2

• Productions scientifiques

Publications

- **Andrianaivoarimanana V, Telfer S, Rajerison M, Richard V, Ranjalahy M, Rahalison L, Jambou R**. Immune Response of wild *Rattus rattus* during Infection with *Yersinia pestis* : epidemiological implications. *Plos One* 2012; **7** : e3863.
- **Boussard M, Millon L, Grenouillet F, Jambou R**. Prévention et traitement de la cysticerose. *J Anti-infectieux* 2012; **14** : 143-150.
- **Offianan AT, Penali LK, Coulibaly MA, Tiacoh NL, Berenger AA, Ako AEG, Coulibaly B, Koffi D, Sarr D, Jambou R, Kone M**. Comparative efficacy of uncontrolled and controlled intermittent preventive treatment during pregnancy (IPTp) in high resistance area to Sulfadoxine-Pyrimethamine in Côte d'Ivoire. *Infect Drug Resistance* 2012; **5**:53-63.
- **Pelleau S, Diop S, Dia Badiane M, Vitte J, Beguin P, Nato F, M. Diop BM, Bongrand P, Parzy D, Jambou R**. Enhanced basophil reactivities during severe malaria and their relationship with the Plasmodium falciparum histamine-releasing factor translationally controlled tumor. *Infect immunity* 2012; **80**(8):2963-70.
- **Razakandrainibe R, Pelleau S, Grau GE, Jambou R**. Endothelial cells during infectious diseases : is there a role for antigen presentation. *Trends Parasitology* 2012; ;**28**(4):151-60.

Communications orales

- **Roux G, Gosinary F, Raherimampinaina G, Randremanana R, Holianjovony J, Soloniando S, Ratsima HE, Robinson A, Jambou R**. Opportunistic intestinal parasites and malnutrition in Madagascar : how to design studies? European Multicolloquium of Parasitology (EMOP XI), Romania (25 juillet).
- **Ramandanirainy P, Guebey R, Razakandrainibe R, Boussard M, Razafimahefa J, Rakotondrazaka M, Rakotomalala E, Razafiarimanga Z, Vololoniaina R, Jambou R**. Immune response during neurocysticercosis in Madagascar. ASTMH 61th Annual Meeting, Washington (December).
- **El-Assaad F, Combes V, Grau GE, Jambou R**. Potential efficacy of Citicoline as adjunct therapy for cerebral malaria. ASTMH 61th Annual Meeting, Washington (December).

• Activités de formation, d'enseignement et d'expertise

- Formations données et reçues : 10
- Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts nationaux
 - o Comité Roll Back Malaria (RBM).
 - o Participation au conseil d'administration de la Société Française de Parasitologie
 - o Participation aux comités de mise en place du master Sciences de la vie et de l'environnement et de l'école doctorale correspondant à la Faculté des sciences d'Antananarivo
 - o Comité de pilotage du projet Qualireg : CIRAD La Réunion.

Laboratoire d'épidémiologie-surveillance de la santé des crevettes

Le Laboratoire d'épidémiologie-surveillance (LES) de la santé des crevettes a été créé suite à une demande conjointe de l'Autorité Compétente et du Groupement des Aquaculteurs et Pêcheurs de Crevettes de Madagascar (GAPCM). Une plateforme d'appui technique et analytique pour la surveillance de la filière crevettière, une des 10 premières sources de devises du pays, a été mise en place.

Le laboratoire fonctionne selon les normes et recommandations de l'Office International des Epizooties (OIE). Il permet d'assurer la sécurité sanitaire des échanges internationaux d'animaux aquatiques et éviter le transfert d'agent pathogène pour l'animal par le diagnostic des maladies de la crevette, leur surveillance épidémiologique et l'établissement du statut zoosanitaire du pays vis-à-vis des maladies de la liste de l'OIE. La mise en place et le fonctionnement de cette plateforme a bénéficié d'un financement de l'Agence Française de Développement (AFD) qui a pris fin le 31 décembre 2010. Le laboratoire est opérationnel depuis début 2008.

Les activités du laboratoire ne sont pas limitées au plan national de surveillance des maladies des crevettes. Elles s'orientent aussi vers des questions sur l'environnement et la santé. Le LES bénéficie pour cela de collaborations dans le cadre de l'étude transversale des causes de diarrhée à Moramanga et de l'étude des infections méningées causées par *Naegleria* (*i.e.* amibes libres).

En 2012, les activités du laboratoire portaient sur :

- L'exécution en totalité du plan de surveillance des maladies des crevettes listées par l'OIE : fiche **LES**
- L'analyse des crevettes atteintes de la maladie des points blancs (WSSV), ou provenant de la zone atteinte, ou de produits destinés à l'alimentation animale provenant de pays atteints par la WSSV : fiche **LES**
- L'identification moléculaire et la recherche de facteurs de pathogénicité sur les souches de *Vibrio cholerae* et *V. parahaemolyticus* provenant du LHAE : fiche **LES**
- L'identification moléculaire des souches de *Campylobacter* du projet MADIO, en concert avec le service CBC et l'unité d'Epidémiologie : fiche **LES**
- Les amibes libres aux Antilles, en République Centrafricaine et à Madagascar : cycle naturel et importance en pathologie humaine (Projet ACIP A01_2011) : fiche **Amibe**

L'année 2012 a été marquée par la surveillance de l'épidémie de la maladie des points blancs (White Spot Syndrome Diseases) qui a sévi dans une ferme sur la côte Sud-Ouest de Madagascar.

Personnel du laboratoire

Cadre scientifique

- **Iony Manitra Razanajatovo**, PhD, adjointe au responsable du laboratoire (responsable par interim depuis janvier 2012)

Personnel permanent

- Techniciens 4

Stagiaire

- Néant

Production scientifique

Néant.

Activités de formation, d'enseignement et d'expertise

- Formation reçue ou donnée : néant.

Laboratoire d'hygiène des aliments et de l'environnement

Le LHAE est un laboratoire de microbiologie dans le domaine de l'hygiène alimentaire et de la lutte des risques infectieux liés à l'environnement. Il assure la surveillance des risques sanitaires liés à l'alimentation, à l'environnement de production (air et surface), aux eaux de consommation, de soins et de loisirs.

Accrédité COFRAC sur la microbiologie des eaux et des aliments (portée disponible sur www.cofrac.fr), il permet notamment, le contrôle microbiologique pour l'exportation des produits agro-alimentaires malgaches, et contribue ainsi au développement économique et social du pays.

Reconnu par le Ministère de la Pêche et le Ministère de l'Élevage, il est le laboratoire officiel pour le contrôle bactériologique à l'export des produits halieutiques et assure le plan national de surveillance des vibrions sur les produits de la mer.

Il collabore avec les professionnels de l'agroalimentaire pour un renforcement des capacités analytiques au plan national, notamment par des formations organisées auprès des laboratoires d'autocontrôles. Il continue à développer une expertise locale dans le domaine de la sécurité sanitaire des eaux et des aliments. Il participe ainsi à la surveillance et au contrôle des principales maladies entériques infectieuses liées à l'alimentation.

Ses principales activités

- **La sécurité alimentaire** : prélèvements, analyses microbiologiques et mycotoxines, accompagnement - conseils auprès des entreprises, audits bonnes pratiques d'hygiène, audits haccp, audits ISO 22000. Sont concernés, les industries agro-alimentaires, les artisans, les producteurs agricoles, les métiers de bouches (restaurateurs, pâtisseries, bouchers, traiteurs...), les métiers de distribution.
- **La sécurité sanitaire de l'eau** : prélèvements, analyses microbiologiques des eaux de consommation, des eaux de rejets, les eaux superficielles, les eaux chaudes sanitaires (*Legionella pneumophila*) et les eaux techniques. Sont concernés, les distributeurs d'eau, les établissements hôteliers, les industriels, les particuliers et tout projet ayant un impact sur l'environnement.
- **La Formation aux professionnels** : technique d'analyses microbiologiques de base et bonnes pratiques de laboratoire, pratique de l'assurance qualité en laboratoire ; sécurité alimentaire : bonnes pratiques d'hygiène et HACCP.

L'année 2012 a été marquée par les faits suivants

- *Février*, démarrage effectif du plan national de surveillance des *Vibrio* potentiellement entéro-pathogènes sur les produits halieutiques.
- *Mars*, renouvellement de l'accréditation du Comité Français d'Accréditation (COFRAC)
- *Mars*, 3^{ème} cours régional de la zone de l'Océan Indien sur la surveillance des infections d'origine alimentaire WHO – Global Foodborne Infection Network.
- *Juin*, Audit de l'Office Alimentaire et Vétérinaire Européen
- *Novembre*, mise en place de la recherche de *Cronobacter spp* selon l'ISO/ TS 16649-3.

• Personnel du laboratoire

Cadres scientifiques

- **Alexandra Bastaraud-Célestin**, chef de service
- **Noro Ravaonindrina N**, MD, adjointe au chef de service.

Personnel permanent

- Responsables techniques 2
- Responsable qualité 1
- Conseiller clientèle 1
- Surveillant 1
- Techniciens 4
- Secrétaires 2
- Agents de production 4
- Agents de laboratoire 4

Stagiaires

- Licence 4
- Techniciens supérieurs 3

- **Productions scientifiques**

- Publications**

- **Garin B, Gouali M, Wouafo M, Perchec AM, Pham MT, Ravaonindrina N, Urbès F, Gay M, Diawara A, Leclercq A, Rocourt J, Pouillot R.** Prevalence, quantification and antimicrobial resistance of *Campylobacter spp.* on chicken neck-skins at points of slaughter in 5 major cities located on 4 continents. *Int J Food Microbiol* 2012; **157** : 102-7.
 - **Pouillot R, Garin B, Ravaonindrina N, Diop K, Ratsitorahina M, Ramanantsoa D, Rocourt J.** A risk assessment of campylobacteriosis and salmonellosis linked to chicken meals prepared in households in Dakar, Senegal. *Risk Anal* 2012; **32** : 1798-819.

- **Activité de formation, d'enseignement ou d'expertise**

- Formations données : 6
 - Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts nationaux
 - Participation aux réunions mensuelles du *Codex Alimentarius* de Madagascar sur la création de la Loi Alimentaire Malgache et l'élaboration des projets de textes réglementaires régissant les produits alimentaires malgaches.
 - Membre du Global Foodborn Infections Network de l'OMS (GFN), impliqué dans la surveillance mondiale des infections d'origine.

Unité des mycobactéries

L'Unité des mycobactéries comprend le Laboratoire des Mycobactéries du Centre National de Référence des Mycobactéries (CNRM) qui effectue le diagnostic de référence de la tuberculose pour le Centre de Biologie Clinique de l'IPM (CBC) et le Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT, Ministère de la Santé). Elle a aussi des activités de surveillance de la résistance aux antituberculeux pour le PNLT. Les antibiogrammes sont réalisés essentiellement pour les cas déjà traités (échec, rechute ou reprise de traitement) et pour les enquêtes dans le cadre d'une convention entre l'IPM et le PNLT. Elle effectue la mise en place et l'évaluation de nouveaux outils pour le diagnostic de la tuberculose et des résistances (fiche **CNRM**).

Elle mène aussi des activités de recherche, qu'elles soient opérationnelles (en collaboration avec le PNLT), appliquées ou plus fondamentales :

- Les transferts horizontaux sont-ils liés à la virulence du bacille tuberculeux ? : fiche **TB-Hits**.
- Etude épidémiologique et moléculaire des souches *Mycobacterium tuberculosis* MDR : fiche **TB-SLIDE**.
- Diversité génétique et réponse de l'hôte: fiche **TBGEN**.
- Evaluation du test à la nitrate réductase pour la détection des souches MDR et XDR (projet multicentrique) : fiche **TB-NRA**.

L'Unité a enfin de nombreuses activités de formation.

L'année 2012 a été marquée par le renforcement des capacités de laboratoire en techniques de diagnostic moléculaire de la tuberculose par la mise en place de la technologie GeneXpert.

• Personnel de l'Unité

Cadres scientifiques

- **Voahangy Rasolofo Razanamparany**, PhD, HDR, chef de l'unité
- **Herimanana Ramarokoto**, MD, chef du Centre National de Référence des Mycobactéries (jusqu'au 31 août)
- **Andrianantenaina Rakotoson**, MD, chef du Centre National de Référence des Mycobactéries
- **Niaina Rakotosamimanana**, PhD, adjoint au chef d'unité

Personnel permanent

- Surveillante 1
- Techniciens 3
- Agents de laboratoire 2

Stagiaires

- Thèse de sciences 3
- DEA 1
- Ingénieur 1

• Productions scientifiques

Publications

- **Raharimanga V, Ratovoson R, Ratsitorahina M, Ramarokoto H, Rasolofo V, Talarmin A, Richard V.** Tuberculin reactivity in first-year schoolchildren in Madagascar. *Trop Med Int Health* 2012; **17** : 871-6.

Communications orales

- **Rasolofo V, Rakotosamimanana N.** Polymorphisme des gènes acquis par HGT chez les souches cliniques de *Mycobacterium tuberculosis*. Réunion scientifique des participants du projet ANR-MIE "Les transferts horizontaux sont-ils liés à la virulence du bacille tuberculeux : Recherche de nouvelles cibles médicamenteuses pour vaincre la tuberculose". Institut Pasteur, Paris, 15 mars.
- **Rasolofo V.** Tests moléculaires pour la détection de la résistance aux antituberculeux. Atelier "Les méthodes de base en clonage moléculaire". Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, 18-29 juin.
- **Ralison A, Cauchoix B, Rasolofo V, Ramarokoto H, Ratsirahonana O, Raharimanana R.** La tuberculose multirésistante à Madagascar : situation actuelle, Programme de Lutte. 12^{ème} Congrès annuel de Société de Pneumologie de l'Océan Indien (SPOI) et South African Thoracic Society (SATS). Durban, 27-30 novembre.

• Activités de formations, d'enseignement et d'expertise

- Formations données et reçues : 12
- Enseignements magistraux : 3
- Appartenance/participation à des groupes ou comités nationaux ou internationaux
 - o Comité Consultatif du projet AFRICARAMI – Madagascar (Fondation Mérieux). 8 réunions en.
 - o PNLT – Ministère de la Santé : 2 ateliers, 2 réunions.

Unité du paludisme

L'Unité du paludisme a essentiellement pour mission d'éclairer le Ministère de la Santé Publique sur l'efficacité des outils de lutte recommandés par la politique nationale de lutte contre le paludisme et sur l'endémicité du paludisme à Madagascar. Elle participe à la définition de la politique nationale de lutte contre le paludisme. Elle mène des travaux au sujet des médicaments antipaludiques et de leur efficacité, du diagnostic biologique des infections plasmodiales et de l'évaluation de l'efficacité des interventions de lutte antipaludique après leur déploiement pour la santé publique (effectiveness). Elle participe aussi à des enquêtes visant à identifier les déterminants d'épidémies de paludisme et a une importante activité de formation.

En 2012, ses principales activités ont été les suivantes :

- Dépistage et traitement des accès palustres non compliqués : fiche **RIPOSTE**
- Collection d'isolats de *Plasmodium falciparum* produisant des gamétocytes : fiche **GAM/Pf**
- Contrôle de qualité des tests de diagnostic rapide du paludisme : fiche **QC/RDT**
- Evaluation de la résistance de *Plasmodium sp* aux Comores : fiche **RER/OI**
- Investigation des facteurs associés avec le risque d'infection plasmodiale dans les Régions de Vatovavy Fitovinany et d'Atsimo Atsinanana : fiche **PALEPI-SE**.
- Utilisation de la télédétection et d'un système d'information géographique pour la cartographie du paludisme à Madagascar : fiche **SIGPAL**.
- Réseau de surveillance sentinelle des maladies à potentiels épidémiques à Madagascar : fiche **SURVSENT**.

L'année 2012 a été marquée par :

- La confirmation de la recrudescence du paludisme dans les districts sanitaires d'Antsohihy
- La confirmation de l'efficacité de la combinaison thérapeutique à base de dérivés d'artémisinine contenant de la pipéraquline à Madagascar
- L'observation de la baisse de la prévalence de *P. falciparum* muté au niveau de *pfprt* aux Comores

• Personnel de l'Unité

Cadre scientifique

- **Milijaona Randrianarivelojosia**, PhD, HDR, Chef de l'unité

Personnel permanent et contractuels

- Médecins 2
- Techniciens/infirmiers 7
- Secrétaire 1
- Aide technicien 1

Stagiaires

- Thèse de sciences 3
- Thèse de médecine 1

• Productions scientifiques

Publications : Aucun

Communications orales

- **Randrianarivelojosia M, Maeder MN, Ravaoarisoa E, Rasoazanamiarana L, Razakatiana H, Andrianaranjaka V, Randriatiana Raelina M**. Elimination de la filariose lymphatique et du paludisme à Sainte Marie (Madagascar) Akademia Malagasy, 22 mars 2012.
- **Randrianarivelojosia M**. Factors that could impact the effectiveness of a malaria vaccine. Effectiveness Working Group First Meeting, Ferney, 24–25 Juillet 2012
- **Randrianarivelojosia M**. Malaria in Madagascar: rise, fall, rise. Genomic Epidemiology of Malaria 2012, Wellcome Trust Conference Centre, Hinxton, Cambridge, UK, 10-13 June 2012

Communications affichées

- **Andrianaranjaka V, Randriamanantena A, Rahasivelo Z, Raherinjafy R, Ramarosandratana B, Randrianariveლოსია M.** Submicroscopic *Plasmodium vivax* infections before and after artesunate + amodiaquine treatment in Maevatanana (Madagascar). Genomic Epidemiology of Malaria 2012, Wellcome Trust Conference Centre, Hinxton, Cambridge, UK, 10-13 June 2012

• Activités de formation, d'enseignement et d'expertise

- Formation donnée : 1
- Enseignements magistraux : 1
- Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts nationaux
 - o Comité Roll Back Malaria (RBM).
 - o Commission régionale d'experts, Bureau Océan indien de l'AUF
 - o Effectiveness Working Group (EWG) for the RTS,S malaria vaccine candidate

Unité de la peste

L'Unité Peste regroupe l'Unité de recherche, le Laboratoire Central Peste (LCP) du Ministère de la Santé Publique (MSanP) et de l'Unité de production de bandelettes. Le LCP est le laboratoire national référent pour le diagnostic biologique de la peste à Madagascar. Les activités présentées dans ce rapport s'inscrivent dans le prolongement du programme de recherche, de service et de santé publique de l'Unité Peste associée aux unités d'Epidémiologie, d'Immunologie et Entomologie de l'Institut Pasteur de Madagascar.

En terme de santé publique, l'année 2012 a été marquée à Madagascar par la diminution du nombre de cas déclarés (436) et confirmés de peste (171). Néanmoins, certains indicateurs de performance de programme ne se sont pas améliorés. L'expertise en matière de tests de diagnostic rapide a permis de répondre aux besoins du pays et des autres pays extérieurs.

Les activités de recherche se sont orientées en particulier à la recherche de réponses à la question pourquoi la peste persiste-t-elle à Madagascar et aborde le volet génétique, réponse immune, l'agent pathogène, les facteurs de risque.

Enfin, le Centre Collaborateur OMS peste a continué d'assurer des services intéressants les programmes de l'OMS d'intérêt régional et mondial en matière de peste, notamment l'organisation d'une formation pour la région africaine et la participation dans une mission en Moroni-Comores lors d'une alerte.

En 2012, les activités de recherche et de santé publique menées par l'unité étaient les suivantes :

- Etude de la réponse immunitaire lors d'une infection pesteuse : interaction hôte animal et *Yersinia pestis* (volet génétique) fiche **RR-Peste**.
- Epidémiologie de la peste en zone rurale à paysages hétérogènes à Madagascar : étude des vecteurs et agents pathogènes : fiche **WELLCOME I**.
- Zoonoses des rongeurs : facteurs environnemental et socio-économique associés aux risques : fiche **PRIZM-ZORA**.
- Musaraigne *Suncus murinus* : réservoir potentiel de la peste à Mahajanga ? fiche **SM-PESTE**
- Le concept de la peste asymptomatique et le rôle de la réponse immunitaire de l'hôte : **FAS-PESTE**
- Surveillance de la peste humaine à Madagascar en 2011 : fiche **EPI-PESTE**
- Campagne de désinsectisation et de dératisation en prison : fiche **PRISON-PESTE**
- Centre Collaborateur OMS pour la lutte et les recherches sur la peste : fiche **COMS-Peste**.

La figure 1 présente la situation épidémiologique de la peste à Madagascar au cours des dix dernières années.

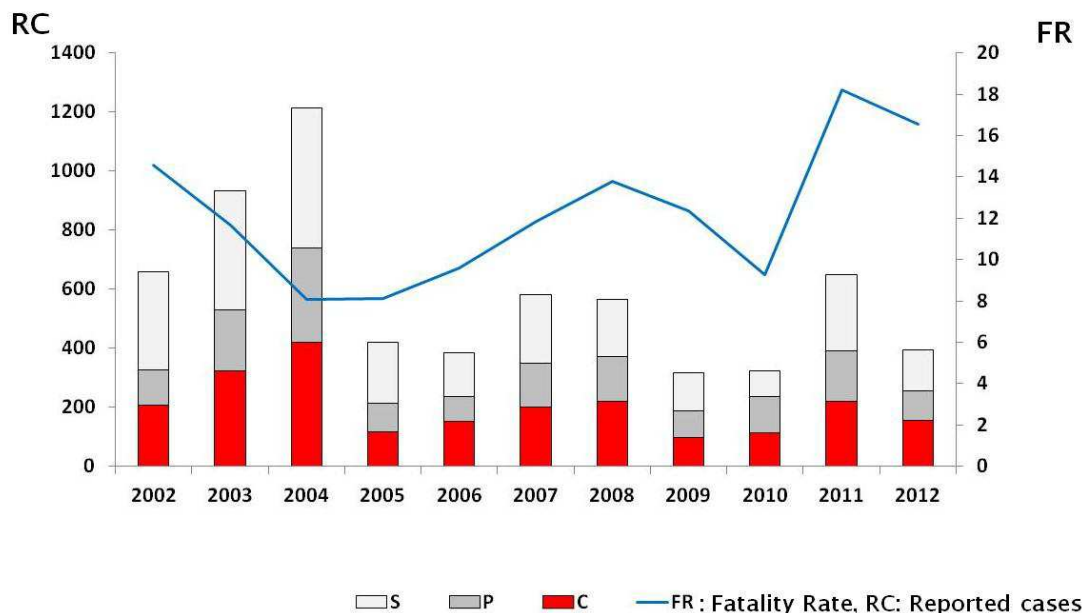


Figure 1 : **Evolution des indicateurs de peste humaine de 2002 à 2012**
(S : cas suspects déclarés, P : cas probable, C : cas confirme)

• **Personnel de l'Unité**

Cadres scientifiques

- **Minoarisoa Rajerison**, PhD, chef de l'unité
- **Samuel Andrianalimanana**, MD, chef du Laboratoire Central de la Peste
- **Soanandrasana Rahelinirina**, PhD, Mammalogiste

Personnel permanent

- Surveillante 1
- Techniciens 8
- Secrétaire 1
- Agent de laboratoire 6

Stagiaires

- Post-doc 1
- Master 1

• **Productions scientifiques**

Publications

- **Andrianaivoarimanana V, Telfer S, Rajerison M, Rahaingosoamamitiana C, Andriamiarimanana F, Rahalison L, Jambou R**. Immune Responses to Plague Infection in Wild *Rattus rattus*, in Madagascar : a Role in Foci Persistence ? *PlosOne* 2012; **7** : e38630.
- **Tollenaere C, Ivanova S, Duplantier JM, Loiseau A, Rahalison L, Rahelinirina S, Brouat C**. Contrasted patterns of selection on MHC-linked microsatellites in natural populations of the Malagasy plague reservoir. 2012; *PLosOne* **7** : e32814.

Communication orale

- **Rajerison M, Ratsitorahina M, Telfer S, Andrianaivoarimanana V, Rahalison L**. Comparative study of plague circulation in rodents and dogs : dog serology used in plague surveillance in Madagascar. Congres WDA Lyon, 23-27 juillet.

Communication affichée

- **Rahelinirina S, Duplantier J-M, Hartskeerl R A, Rahalison L, Rajerison M, Cornet M, Telfer S**. Leptospirosis infection and habitat associations among rodent populations in Madagascar. Congres WDA Lyon, du 23–27 juillet.

• **Activités de formation, d'enseignement et d'expertise**

- Formation donnée : 1
- Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts nationaux/régionaux
 - o Groupe Intersectoriel d'Appui dans la Lutte contre la Peste (GIALP)
 - o Equipe de Réponse Rapide-OMS Région Afrique.

Service Qualité

Le Service qualité de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) a des activités relatives à l'assurance et au contrôle qualité et à la biosécurité au sein de l'Institut. Il est aussi régulièrement sollicité à l'extérieur de l'Institut dans le cadre de collaborations.

Ses missions sont les suivantes.

- Déployer la Politiques Qualité et HSE de la Direction de l'IPM.
- Accompagner les différentes unités dans la mise en place d'un SMQ défini et adapté à chacune de leurs activités et apporter son soutien aux laboratoires accrédités.
- Garantir la fiabilité et la fonctionnalité des appareils de mesure en assurant leur raccordement au Système International (SI).
- Former et habilitier les auditeurs internes de l'IPM.
- Evaluer les systèmes qualité mis en place par des audits internes.
- Sensibiliser et former le personnel à la qualité, en métrologie et à la biosécurité.
- Evaluer risques professionnels et élaborer

• Programmes/types d'activité

- Assurance Qualité : fiche **SQ-AQ**
- Métrologie : fiche **SQ-MET**
- Biosécurité : fiche **SQ-HSE**

• Personnel du service

Cadres

- **Tiana Rasolonalona**, chef de service, responsable qualité/métrologie, chargée de prévention
- **Haja Ramaherison**, responsable qualité du Centre de Biologie Clinique.

Personnel permanent

Technicien en métrologie : 1

Stagiaires

Techniciens supérieurs : 2

• Activités de formations, d'enseignements et d'expertise

- Formation reçue : 1

Unité de virologie

L'unité de virologie de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) est composée de plusieurs laboratoires partageant la même plateforme : le Laboratoire National de Référence (LNR) OMS pour la poliomyélite et la rougeole, le Centre National de Référence OMS pour la Grippe (CNRG), le LNR pour la rage et le LNR pour les arbovirus et virus des fièvres hémorragiques. Ces laboratoires sont impliqués dans des activités de surveillance, de recherche ainsi que de formation. Les laboratoires de l'unité sont souvent les seuls laboratoires dans la région capables de faire le diagnostic de certaines infections virales affectant l'homme ou l'animal.

L'unité de virologie héberge un laboratoire de type NSB3 en fonctionnement depuis 2009. Ce type de laboratoire permet de répondre aux exigences internationales en termes de sécurité pour l'homme et l'environnement lors de la manipulation d'agents hautement pathogènes.

L'unité est impliquée dans de nombreux programmes de recherche impliquant des partenaires malagasy (Ministère de la santé, Université) mais aussi internationaux (CDC, CRVOI, Université de Floride, etc.).

Faits marquants

L'un des faits marquants pour l'unité de virologie en 2012 a été l'augmentation des capacités de diagnostic de la Grippe à Madagascar suite à la mise en place de sites de diagnostic de la grippe au sein des CHU de Mahajanga et Toamasina. Cette mise en place fait suite à la signature en 2011 d'une convention entre l'Institut Pasteur de Madagascar et le Ministère de la Santé Publique. Ces laboratoires ont été dotés d'équipements modernes avec des technologies récentes permettant entre autre de diagnostiquer rapidement la présence de virus grippaux chez des patients présentant des syndromes d'infection respiratoire aiguë. Les techniciens et biologistes de ces hôpitaux ont en plus reçu une formation pratique et théorique sur le diagnostic moléculaire de la Grippe.

Les activités de recherche en santé publique menées par l'IPM et coordonnées par l'unité de virologie, en collaboration avec l'unité d'épidémiologie et le Ministère de la Santé Publique, alimente l'état des connaissances sur certaines pathologies comme les infections respiratoires aiguës (IRA) et les Arbovirus. Ces activités ont pu être valorisées par de nombreuses publications.

D'autres activités de recherche en collaboration avec différents organismes (CRVOI, CIRAD, Direction des Services Vétérinaires, Association Vahatra et Madagasikara Voakajy) ont aussi pu mettre en évidence pour la première fois à Madagascar, la circulation de virus, certains semblant être de nouvelles espèces virales. Pour ne citer que quelques-uns : le virus de l'hépatite E chez le porc et l'homme, des paramyxovirus chez des rongeurs et des chauves-souris, des coronavirus chez des chauves-souris, des Hantavirus chez des rongeurs, le virus West-Nile chez des chevaux et enfin, le virus de la Bluetongue chez des ruminants. La plupart de ces découvertes, ont fait ou feront l'objet de publications dans des revues scientifiques.

Enfin, une grande enquête en population sur 64 districts sanitaires répartis sur l'ensemble du territoire malagasy a démarré en 2012 et alimentera de nombreux projets de recherche sur certaines pathologies (hépatites, Virus de la Fièvre de la Vallée du Rift et autres virus zoonotiques).

• Activités de l'unité

- Surveillance des Paralysies Flasques Aiguës et de la Poliomyélite à Madagascar : fiche **PFA**
- Surveillance de la Rougeole à Madagascar : fiche **SurvRo**
- Surveillance de la Grippe et des Infections Respiratoires à Madagascar : fiche **SurGIR**
- Etiologies des infections respiratoires aiguës hospitalisées : fiche **SDRA**
- Surveillance des Arboviroses à Madagascar : fiche **SurvArbo**
- Programme de coopération Scientifique sur les Maladies Animales Emergentes dans l'Océan Indien
- Zoonoses, Rongeurs et Arboviroses à Madagascar : fiche **ZORA**
- Surveillance de la Rage à Madagascar : fiche **SuRage**

• Personnel de l'unité

Cadres scientifiques

- **Jean-Michel Héraud**, PhD, chef de l'unité
- **Soa Fy Andriamandimby**, MD, responsable du LNR des Arboviroses, du virus des fièvres hémorragiques et de la Rage
- **Richter Razafindratsimandresy**, PhD, responsable du LNR OMS pour la Poliomyélite et la Rougeole
- **Julia Guillebaud**, responsable du CNR OMS pour la Grippe

Personnel permanent

- Assistant manager de projet	1	- Agents de laboratoire	4
- Surveillant	1	<i>Stagiaires</i>	
- Correspondante Qualité	1	- Ph.D	2
- Techniciens	9	- B.Sc	1
- Secrétaire	1		

• Productions scientifiques

Publications

- **Héraud JM**, Njouom R, Rousset D, Kadjo H, Caro V, Ndiaye MN, Victoir K, Collard JM, Orelle A, Yekwa EL, Ekaza E, **Razanajatovo NH**, Adamou L, Biscornet L, Enouf V, van der Werf S, Diop OM. Spatiotemporal

circulation of influenza viruses in 5 African countries during 2008-2009 : a collaborative study of the Institut Pasteur International Network. *J Infect Dis* 2012; **206** Suppl 1 : S5-13.

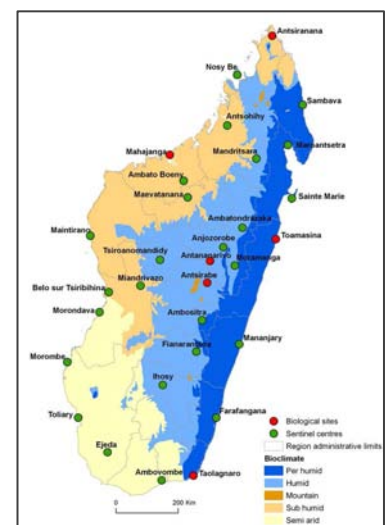
- **Joffret ML, Jégouic S, Bessaud M, Balanant J, Tran C, Caro V, Holmblat B, Razafindratsimandresy R, Reynes JM, Rakoto-Andrianarivelo M, Delpeyroux F.** Common and diverse features of cocirculating type 2 and 3 recombinant vaccine-derived polioviruses isolated from patients with poliomyelitis and healthy children. *J Infect Dis* 2012; **205** : 1363-73.
- **Katz MA, Schoub BD, Héraud JM, Breiman RF, Njenga MK, Widdowson MA.** Influenza in Africa : uncovering the epidemiology of a long-overlooked disease. *J Infect Dis* 2012; **206** Suppl 1 : S1-4.
- **Olive MM, Goodman SM, Reynes JM.** The role of wild mammals in the maintenance of Rift Valley fever virus. *J Wildl Dis* 2012; **48** : 241-66. Review.
- **Orelle A, Razanajatovo NH, Rajatonirina S, Hoffmann J, Randrianasolo L, Razafitrimo GM, Naidoo D, Richard V, Héraud JM.** Epidemiological and virological characterization of 2009 pandemic influenza A virus subtype H1N1 in Madagascar. *J Infect Dis* 2012; **206** Suppl 1 : S140-7.
- **Radin JM, Katz MA, Tempia S, Talla Nzussouo N, Davis R, Duque J, Adedeji A, Adjabeng MJ, Ampofo WK, Ayele W, Bakamutumaho B, Barakat A, Cohen AL, Cohen C, Dalhatu IT, Daouda C, Dueger E, Francisco M, Héraud JM, Jima D, Kabanda A, Kadjo H, Kandeel A, Bi Shamamba SK, Kasolo F, Kronmann KC, Mazaba Liwewe ML, Lutwama JJ, Matonya M, Mmbaga V, Mott JA, Muhimpundu MA, Muthoka P, Njuguna H, Randrianasolo L, Refaey S, Sanders C, Talaat M, Theo A, Valente F, Venter M, Woodfill C, Bresee J, Moen A, Widdowson MA.** Influenza surveillance in 15 countries in Africa, 2006-2010. *J Infect Dis* 2011; **206** Suppl 1 : S14-21.
- **Rajatonirina S, Héraud JM, Orelle A, Randrianasolo L, Razanajatovo N, Rajaona YR, Randrianarivo-Solofoniaina AE, Rakotomanana F, Richard V.** The spread of influenza A(H1N1)pdm09 virus in Madagascar described by a sentinel surveillance network. *PLoS One* 2012; **7** : e37067.
- **Rajatonirina S, Héraud JM, Randrianasolo L, Orelle A, Razanajatovo NH, Raelina YN, Ravolomanana L, Rakotomanana F, Ramanjato R, Randrianarivo-Solofoniaina AE, Richard V.** Short message service sentinel surveillance of influenza-like illness in Madagascar, 2008-2012. *Bull World Health Organization* 2012; **90** : 385-9.
- **Rajatonirina S, Rakotosolof B, Rakotomanana F, Randrianasolo L, Ratsitoharina M, Raharinandrasana H, Héraud JM, Richard V.** Excess mortality associated with the 2009 A(H1N1)v influenza pandemic in Antananarivo, Madagascar. *Epidemiol Infect* 2012 ; **20** : 1-6.
- **Randremanana R, Randrianirina F, Gousseff M, Dubois N, Razafindratsimandresy R, Hariniaina ER, Garin B, Randriamanantena A, Rakotonirina HC, Ramparany L, Ramarokoto CE, Rakotomanana F, Ratsitorahina M, Rajatonirina S, Talarmin A, Richard V.** Case-control study of the etiology of infant diarrheal disease in 14 districts in Madagascar. *PLoS One* 2012; **7** : e44533.
- **Vaccari M, Boasso A, Fenizia C, Fuchs D, Hryniewicz A, Morgan T, Weiss D, Doster MN, Héraud JM, Shearer GM, Franchini G.** Fatal pancreatitis in simian immunodeficiency virus SIV(mac251)-infected macaques treated with 2',3'-dideoxyinosine and stavudine following cytotoxic-T-lymphocyte-associated antigen 4 and indoleamine 2,3-dioxygenase blockade. *J Virol* 2012; **86** : 108-13.
- **Wilkinson DA, Temmam S, Lebarbenchon C, Lagadec E, Chotte J, Guillebaud J, Ramasindrazana B, Héraud JM, de Lamballerie X, Goodman SM, Dellagi K, Pascalis H.** Identification of novel paramyxoviruses in insectivorous bats of the Southwest Indian Ocean. *Virus Research* 2012; **170** : 159-63.

• **Activités de formations, d'enseignement et d'expertise**

- Formations données et reçues : 12
- Appartenance/participation à des groupes ou comité d'experts nationaux ou internationaux
 - o 3rd African Network for Influenza Surveillance and Epidemiology (ANISE) Meeting, Nairobi, Kenya.
 - o Réunion du groupe des Entérovirus, Paris, France.
 - o Réunion des Directeurs du RIIP, Yaoundé, Cameroun.
 - o Comité de pilotage, projet AnimalRisk, La Réunion.
 - o SACIDS-GALVmed Exploratory Meeting on Risk Mapping of Rift
 - o Valley fever for Rational Emergency Vaccination to Prevent Regional Epidemics in East and Southern Africa, Dar es Salaam.
 - o ASM Biodefense and Emerging Diseases Research Meeting; Washington DC, USA.
 - o Séminaire Fogarty/NIH, Bethesda, USA.
 - o Meeting des EPI managers du Réseau Poliomyélite, Harare, Zimbabwe.
 - o 1st ISARIC Council meeting, Annecy.
 - o WHO Vaccine Composition Meeting, Beijing, Chine.
 - o WHO informal technical consultation : Research needs for the Battle against respiratory viruses, Genève, Suisse.
 - o 1st International Conference of the African Society for Laboratory Medicine (ASLM), Cape Town, Afrique du Sud.

Carte des sites sentinelles de surveillance de la Grippe et des Arbovirus

Les ronds verts correspondent aux sites sentinelles fonctionnels.
 Les ronds rouges indiquent les sites sentinelles qui effectuent des prélèvements pour le diagnostic des arbovirus et/ou de la grippe



ACTIVITES DE RECHERCHE

Projets de recherche en 2012

Intitulé du projet	Page	Bact. Exper.	CBC	Entomologie	Epidémiologie	Helminthiases	Immunologie	LES	LAHE	Mycobactériologie	Paludisme	Peste	Service Médical	Virologie	Financement
Amibes libres aux Antilles, en République Centrafricaine et à Madagascar : cycle naturel et importance en pathologie humaine (Amibes)	40				×			×	×						RIIP
Etude de la sensibilité aux insecticides et caractérisation moléculaire des mécanismes de résistance d' <i>Anopheles gambiae</i> s.s., <i>An. arabiensis</i> et <i>An. funestus</i> aux insecticides à Madagascar (ANO-RMOL)	42			×							×				IPM
Evaluation des insecticides et des moustiquaires imprégnées en cases pièges(CASPIE-PAL)	44			×											OMS/GATES - IPM
Recherche de pathogènes chez les mammifères marins à Madagascar (CetaResP)	46	×												×	IPM / CETAMAD
Children's Antibiotic Resistant infections in Low Income countries (CHARLI)	48	×	×		×										Fondation de la Principauté de Monaco, Monaco
Etude en laboratoire de la compétence vectorielle pour le Virus de la Fièvre de la Vallée du Rift et de la biologie de <i>Culex antennatus</i> , <i>Anopheles squamosus</i> et <i>Anopheles coustani</i> (CULICIDAE) de Madagascar (COMPVEC-FVR)	50			×										×	IPM - IPP - DAI
Développement de nouveaux tests diagnostique pour la cysticercoose (CYRADIA)	52						×								Fonds internes R&D - IPM - Welcome Trust - Ambassade de France
Diarrhées et parasitoses intestinales opportunistes (DIAPARO)	54				×		×								En cours
Drepanocytose et paludisme (Drepal)	56						×								IPM
Etude de la dynamique des résistances aux antibiotiques en milieu communautaire (DynRMC)	58	×		×					×						IPM
Le concept de la peste asymptomatique et le rôle du système immunitaire de l'hôte (FAS-peste)	60						×					×			acip-a21/2012
Collection d'isolats de <i>Plasmodium falciparum</i> produisant des gamétocytes (GAM/Pf)	61											×			IPP/ACIP. A-06-2011
Etude comparée des environnements génétiques des gènes de résistance de bactéries gram négatif (GenRBGN)	62	×													IPM
Diagnostic de la leptospirose parmi les groupes à risque et les cas fébriles (Human leptospirosis in Madagascar) (HLM)	64				×		×					×			ACIP - IPM
Mélioïdose (Hmelioid)	66	×			×										ACIP
Facteurs associés à la sévérité des infections par les virus de la grippe à Antananarivo (IMMI)	68		×											×	IMMI - PTR351 - RIIP
Test de diagnostic rapide (LAMP) pour la détection des résistances aux antibiotiques (LAMPIK)	70				×		×					×			Grant Dedonder Clayton
Modélisation du risque de tuberculose pulmonaire et étude de flux des tuberculeux (MORITUB)	72				×										IPM
Investigation des facteurs associés avec le risque d'infection plasmodiale dans les régions de Vatovavy Fitovinany et d'Atsimo Atsinanana : études entomologiques (PALEPI-SE)	74			×	×						×				
Dépistage et riposte à la recrudescence du paludisme (RIPOSTE)	76										×				Fonds Mondial / IPM
Etude de la réponse immunitaire lors d'une infection pesteuse : interaction hôte animal et <i>Yersinia pestis</i> (RR-Peste)	78						×					×			IPM
Etiologies des Infections respiratoires aiguës hospitalisées (SARI) (SDRA)	80				×									×	CDC Atlanta
Utilisation de la télédétection et d'un système d'information géographique pour la cartographie du paludisme à Madagascar (SIGPAL)	82				×						×				MSanP / PNLN - Instat
Rôle des Siphonaptères associées à la faune sauvage dans la transmission et la diffusion de pathogènes (SIPEST-FSOI)	84			×										×	IPP/IPM
La musaraigne <i>Suncus murinus</i> : réservoir potentiel de la peste à Mahajanga ? (SM-PESTE)	86											×			IPM
Système de suivi démographique et sanitaire à Moramanga (SSDS)	88				×										NSA - FEI
Surveillance & Suivi - évaluation des indicateurs entomologiques du Paludisme (SURVENT-PAL)	90			×	×										Fonds mondial / CDC
Surveillance de la rougeiole à Madagascar (SurveRo)	92												×	×	OMS
Réseau de surveillance sentinelle des maladies à potentiels épidémiques à Madagascar (SURVSENT)	94				×						×		×	×	PNLP / DULMN / VSSE
Diversité génétique et réponse de l'hôte à <i>M. tuberculosis</i> (TBGEN)	96				×					×					IPM/PTR 202
Les transferts horizontaux sont-ils liés à la virulence du bacille tuberculeux ? (TB-Hits)	97									×					ANR
Evaluation du test à la nitrate réductase pour la détection des souches MDR et XDR (projet muticentrique) (TB-NRA)	100				×					×					Fondation Damien
Etude épidémiologique et moléculaire des souches <i>M. tuberculosis</i> MDR (TB-SLIDE)	102														Bourse du Gouvernement Français
Mise en place d'outils moléculaires pour l'identification des puces sévatiques (VECMOL-PEST)	103			×							×				IPM
Epidémiologie de la peste en zone rurale à paysages hétérogènes à Madagascar: étude des vecteurs et agents pathogènes (WELLCOME I)	105			×							×				Wellcome Trust Fellowship
Zoonoses des rongeurs : facteurs environnemental et socio-économique associés aux risques (ZORA/PRIZM)	107	×		×			×				×		×	×	Université de Floride, Wellcome Trust, CDC (CoAg Grippe), IPM

**Amibes libres aux Antilles, en République Centrafricaine et à Madagascar :
cycle naturel et importance en pathologie humaine**

Amibes

Correspondant : **Iony RAZANAJATOVO** Email : **ionyr@pasteur.mg** Téléphone : **+261 20 22 412 72**

Date de rédaction
19/01/2013

Co-investigateurs de l'IPM

- **Iony RAZANAJATOVO**, LES, **ionyr@pasteur.mg**
- **Fanjasoa RAKOTOMANANA**, unité d'épidémiologie, **fanja@pasteur.mg**
- **Alexandra BASTARAUD**, Laboratoire d'hygiène des aliments et de l'environnement (LHAE), **abastaraud@pasteur.mg**
- **Noro RAVAONINDRINA**, LHAE, **nravaoni@pasteur.mg**

Lieux des travaux :

Sources chaudes :
Antsirabe, Betafo,
Ampefy,
Ranomafana,
Bezaha, Lacs des
pangalanes Rasoabe
et Ampitabe
MADAGASCAR

Co-investigateurs hors IPM

- **Antoine TALARMIN**, Unité environnement-santé, IP Guadeloupe
- **Jerome GUERLOTTE**, Unité environnement-santé, IP Guadeloupe
- **Mirna MOUSSA**, Unité environnement-santé, IP Guadeloupe
- **Mirdad KAZANJI**, Directeur IP Bangui, République Centrafricaine (RC)
- **Didier MONCHY**, Laboratoire de biologie médicale, IP Bangui, RC
- **Alain FARRA**, Laboratoire de biologie médicale, IP Bangui, RC
- **Johan De JONCKHEERE**, Institut de Duve à Bruxelles, Belgique

République
Centrafricaine

Guadeloupe

Date début : **1/10/2011** Date fin : **30/09/2013** Durée (mois) : **24**

Financements :

Réseau International des Instituts Pasteur, France, MJ/KV/AS/N° 250/11

Budget total :
18 900€ pour IPM

Mots clés : **Amibes, Naegleria fowleri, encéphalite, environnement, santé**

Contexte & justification

Les amibes libres, appartiennent à différents genres. Seules *Naegleria fowleri* et différentes espèces du genre *Acanthamoeba* et *Balamuthia mandrillaris* sont responsables de pathologies humaines en particulier d'encéphalites mortelles en dehors d'un cas d'encéphalite lié à *Sappinia diploidea*. Des décès ont été enregistrés en Guadeloupe en 2008, à la Réunion en 2005 sur le cas d'un enfant qui s'était baigné dans le lac Ampitabe dans l'Est de Madagascar. Aucune donnée n'est disponible en République Centrafricaine mais il existe des sources potentielles d'infection : sources chaudes et lacs aux eaux chaudes.

La biologie et l'épidémiologie de ces pathogènes restent mal connues, en particulier leur cycle de développement et les facteurs de risques de prolifération de ces amibes dans les eaux chaudes dans les pays concernés par cette étude (Madagascar, Guadeloupe, Centrafrique). En dépit de la menace que font peser ces pathogènes dans ces régions, aucune étude n'y a encore été entreprise. Très peu d'équipes au monde travaillent sur cette thématique et le RIIP est probablement le mieux placé pour répondre aux légitimes interrogations que se posent les autorités de santé publique concernant ces organismes dans les endroits où ils sont implantés.

Etant donné l'importance de ces eaux pour l'activité touristique et le danger mortel que représentent ces pathogènes, l'Institut Pasteur de la Guadeloupe avec le concours des Institut Pasteur de Bangui et de Madagascar ont initié une étude pour mieux comprendre le cycle de ces amibes dans ces pays, identifier les sites potentiellement dangereux et caractériser les amibes présentes sur ces territoires.

Objectifs

Principal : comprendre le cycle des amibes dans les bains chauds de Guadeloupe, de la Dominique, de la République Centrafricaine et de Madagascar.

Secondaires : i) caractérisation des amibes libres, en particulier du genre *Naegleria*, ii) étude du risque d'infection pour la population, iii) effectuer le diagnostic des infections dans les IP participants.

Méthodes

Prélèvements : Eaux et sédiments des bains et des lieux de baignade en eaux chaudes. Une mission a permis des prélèvements à Ampefy (15/10/12), Ranomafana - Fianarantsoa (22-24/10/12), Lac Ampitambe (15-16/11/12).

Evaluation de la qualité des eaux :

- Critères microbiologiques et physico-chimiques standards.
- Identification des amibes
- Mise en culture dans les laboratoires dans les IP-Guadeloupe, de Bangui et de Madagascar.
- Identification des amibes par PCR et séquençage (Cogenics/Beckman-Coulter, UK).

Résultats & discussion

- Amibes isolées des eaux chaudes d'Ampefy, de Ranomafana, du Lac Ampitambe et analyse par PCR et séquençage :

	Prélèvements	PCR <i>Vahlkampfia</i> (amibes)	PCR <i>Naegleria</i> <i>spp.</i>	PCR <i>Naegleria</i> <i>fowleri</i>
	55 (Ampefy, Ranomafana, Lac Ampitambe)	12 (Ampefy, Ranomafana, Lac Ampitambe)	3 (Ampefy, Ranomafana, Lac Ampitambe)	0
Similarité séquences vs référence amibe	-	ND	-	-
Similarité séquences vs référence <i>Naegleria</i>	-	-	ND	-

ND : non encore déterminé

Impact

- Acquisition d'une expertise nouvelle dans les Instituts Pasteur de Madagascar, de Bangui et de Guadeloupe.
- Description de nouvelles amibes.
- Mise en place d'un diagnostic rapide de futurs cas d'infection d'encéphalites à *N. fowleri*.
- Information des autorités de santé et des responsables de sources thermales des dangers inhérents aux baignades dans ces eaux.

Publications : Néant

Communication affichée : Néant.

Etude de la sensibilité aux insecticides et caractérisation moléculaire des mécanismes de résistance d'*Anopheles gambiae* s.s., *An. arabiensis* et *An. funestus* aux insecticides à Madagascar

ANO-RMOL

Correspondant : **Jocelyn RATOONJATO** Email : **ratov@pasteur.mg** Téléphone : **+261 20 22 412 72**

Date de rédaction
1/07/2013

Co-investigateurs de l'IPM

Lieux des travaux :

- **Nohal ELISSA**, unité entomologie médicale, **nelissa@pasteur.mg**
- **Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA**, unité de recherche pour le paludisme, **milijaon@pasteur.mg**

Co-investigateurs hors IPM

- **Raharimanga RAKOTOSON**, PNL P MSanP, Madagascar,

Date début : **juillet 2011** Date fin : **juillet 2013** Durée (mois) : **24**

Financements :

Projet interne (IPM)

Fonds Mondial (Global Fund - MDG 910-G19 M NSA)



Budget total :
7500,00 €
16 848€

Mots clés : **Paludisme, vecteurs, insecticides, résistance**

Contexte & justification

A Madagascar, la lutte contre le paludisme demeure une priorité pour le gouvernement. Dans le cadre du plan stratégique 2007–2012 visant l'élimination du paludisme à Madagascar, la lutte antivectorielle – incluant l'aspersion intradomestique d'insecticide (CAID) et l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides (MID) – fait partie des stratégies de prévention. Ces deux stratégies ont été mises en place depuis 2009. En 2012, du fait 1) de l'absence de détection par PCR des mutations *kdr* (Est et Ouest) et *Ace-1R* chez les vecteurs de *Plasmodium* humain résistants aux insecticides et quelques spécimens à statut de sensibilité aux insecticides inconnu et 2) du décaissement d'une partie des fonds alloués à l'étude de la sensibilité/résistance des vecteurs du paludisme dans d'autres sites non prévus initialement par le projet, il a été décidé de poursuivre l'étude de la sensibilité aux insecticides et la caractérisation moléculaire des mécanismes de résistance des principaux vecteurs de paludisme.

Objectifs

Etudier l'évolution temporelle et l'étendue géographique d'*Anopheles gambiae*, *An. arabiensis* et *An. funestus* mutants potentiellement résistants aux insecticides à Madagascar.

Objectifs secondaires

- Poursuivre l'évaluation de la sensibilité aux insecticides d'*An. gambiae*, *An. arabiensis* et *An. funestus* selon le standard OMS.
- Détecter par PCR, en cas de résistance phénotypique confirmée, les éventuels gènes de résistance aux insecticides.
- Travaux de séquençage d'ADN d'*An. gambiae* et *An. arabiensis* pour rechercher la présence d'autres mutations dont celles qui ont été décrites récemment par certains auteurs comme responsables de la résistance des anophèles aux insecticides.

Matériels

Sites d'études

1. Mahakary (Lac Alaotra) et Alasora (Antananarivo) pour les tests de sensibilité aux insecticides, et Ambohimambola (Antananarivo) pour l'étude de l'évolution de la sensibilité aux insecticides des générations des *An. arabiensis* d'élevage.

2. Pour la détection des mutations *kdr* (Est et Ouest) et *Ace-1R* et séquençage des *An. arabiensis* et *An. gambiae* ss, forme moléculaire S provenant de 19 sites répartis dans 14 districts ont été utilisés.

Insecticides

Quatre insecticides (sur papiers imprégnés) :

- Deltaméthrine 0,05%,
- Permethrine 0,75% (Pyréthrinoides),
- DDT 4% (Organochloré),
- Alphacyperméthrine 0,025% ont été testés.

Méthodes

Test de sensibilité aux insecticides des moustiques adultes issus de l'élevage de larves et/ou des œufs de moustiques collectés sur le terrain et des moustiques d'élevage.

Détection par PCR des mutations associées à la résistance au DDT et aux Pyréthriinoïdes (*kdr Ouest & kdr Est*),

Envoi d'ADN d'*An. arabiensis* et *An.gambiae* ss (résistants ou à statut de sensibilité inconnu), pour séquençage chez Beckman Coulter Genomics.

Résultats & discussion

1. Etude de la sensibilité et de l'évolution de la résistance des moustiques

- *An. arabiensis* de Mahakary présente une résistance présumée à la perméthrine 0,75 % et à la Deltaméthrine 0,05% tandis que cette espèce est sensible au DDT4%.

- *An. arabiensis* d'Alasora est résistant au DDT 4% et à l'Alphacyperméthrine 0,025%.

- Une légère baisse de la résistance des trois générations d'*An. arabiensis* d'Ambohimambola d'élevage après exposition à la Deltaméthrine 0,05% au laboratoire a été notée mais les analyses préliminaires de ces résultats n'ont pas permis de confirmer qu'il s'agissait d'une conversion de la résistance d'*An. arabiensis* d'Ambohimambola à cet insecticide.

2. Aucun Anophèles vecteurs mutants n'a jusqu'à présent été détecté

3. Avec l'absence des mutations connues susmentionnées, nous avançons deux hypothèses :

- la présence d'autres mutations dont celles qui ont été décrites récemment par certains auteurs comme responsables de la résistance des anophèles aux insecticides ; ou

- d'autres mécanismes de résistance.

Afin de tester ces hypothèses, des séries de travaux de séquençage d'ADN d'anophèles (n=465) sont en cours et les séquences obtenues seront comparées avec les séquences d'ARNm d'anophèles sensibles, disponibles sur GenBank.

Impact : (conséquences scientifiques, sanitaires et/ou sociétales)

Les résultats de ce genre d'étude permettraient d'orienter le choix d'insecticides encore utilisables au niveau opérationnel afin de réduire la pression de sélection insecticide.

Publications : néant

Communications orales ou affichées : néant

Evaluation des insecticides et des moustiquaires imprégnées en cases pièges

CASPIE-PAL

Correspondant : **Nohal ELISSA** Email : nelissa@pasteur.mg Téléphone : +261 20 22 590 04

Co-investigateurs de l'IPM
- **Sanjarizaha RANDRIAMAHERIJAONA**, unité entomologie médicale, sanji@pasteur.mg
- **Jocelyn RATOVOVONJATO**, unité entomologie médicale, ratov@pasteur.mg

Date début : **juillet 2012** Date fin : **décembre 2013** Durée (mois) : **18**

Financements : **OMS/GATES** Budget total : **8 400 €**
Institut Pasteur de Madagascar **6 096 \$**

Mots clés : **Paludisme, vecteurs, insecticides, moustiquaires imprégnées, Madagascar**

Date de rédaction
1/03/2013

Lieux des travaux :
**Moramanga,
Madagascar**



Contexte & justification

En prévision d'une rotation des insecticides utilisés lors des Campagnes d'Aspersion intraDomiciliaire (CAIDs) pour une meilleure gestion de la résistance des vecteurs du *Plasmodium* humain aux insecticides afin d'éviter l'apparition de résistance aux pyréthriinoïdes et de protéger l'efficacité des moustiquaires imprégnées, de nouveaux produits non encore utilisés pour la lutte contre les vecteurs de paludisme à Madagascar doivent être testés pour étudier la sensibilité et/ou la résistance de ces vecteurs et pour évaluer la rémanence et l'efficacité de ces insecticides vis-à-vis des vecteurs de paludisme, par des essais sur le terrain.

L'estimation de la rémanence est effectuée sur trois matériaux différents (bois, torchis, terre en dur) traditionnellement utilisés à Madagascar. Cette estimation ne nécessite donc pas une adaptation spéciale des habitations. En revanche, l'efficacité de l'insecticide ne peut être réalisée que dans des maisons **1**) qui n'ont jamais reçues de traitement insecticide et **2**) là où l'entrée et la sortie des moustiques peuvent être contrôlées. Ces conditions ne peuvent être atteintes que par l'utilisation de cases-pièges (*i.e.* cases expérimentales), méthode élaborée dans les années 1950, pour étudier le comportement des moustiques à l'intérieur des maisons et aussi pour mieux cerner l'impact du nouveaux produits utilisés en aspersion intradomiciliaires sur les vecteurs.

L'objectif général est l'évaluation de l'efficacité et la rémanence de différents insecticides sur les moustiques de terrain dans le cadre de la lutte antivectorielle à Madagascar.

L'objectif spécifique est de :

- étudier la rémanence des insecticides sur différents matériaux et
- évaluer leur efficacité sur le terrain en déterminant l'effet létal, l'effet dissuasif, l'effet d'inhibition et l'effet d'expulsion de nouveaux produits insecticides, en vu d'une future utilisation lors des CAIDs à Madagascar.

Site d'étude : le district de Moramanga (villages de Saharevo et Ambohitranivo), a été choisi puisqu'il représente une zone de transition entre les Hautes Terres Centrales et la Côte Est. D'autre part, l'IPM a déjà un site de référence où des études multidisciplinaires sont menées. Dans ce site de référence, un laboratoire (permettant les identifications des vecteurs et la réalisation des tests de sensibilité des vecteurs aux insecticides sur site) et un insectarium (pour un élevage des vecteurs nécessaires aux différents tests) sont aménagés.

Méthodes

Les cases expérimentales de Saharevo et Ambohitranivo ont été construites avec les différents matériaux (brique, bois, tôle, torchis et feuilles) utilisés pour les maisons à Madagascar.



Plafond de case

Résultats & discussion

De novembre 2012 à décembre 2012 : construction de 14 cases expérimentales pour effectuer les évaluations (7 cases à Saharevo et 7 cases à Ambohitranivo).

Impact : (conséquences scientifiques, sanitaires et/ou sociétales)

Dans le cadre du projet NSA, s'inscrit un partenariat entre le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) du Ministère de la Santé Publique malagasy, Institut Pasteur de Madagascar (IPM), les bailleurs de fonds et le secteur privé pour procéder à l'étude d'efficacité de nouveaux insecticides jamais utilisés à Madagascar (phase II) et étudier leur rémanence sur différents matériaux. Par ailleurs, dans une zone où les moustiques sont porteurs de gène de résistance, la construction de cases-pièges permettra de mieux connaître l'impact de ce phénomène sur l'efficacité des insecticides. Dans un site où les populations de moustiques sont sensibles, une station expérimentale devient également un outil de référence capable de mesurer l'efficacité des insecticides selon la méthodologie habituelle des essais en phase II du protocole WHOPES.

Les différents résultats seront mis à la disposition des responsables du service de lutte contre le Paludisme du Ministère de la Santé pour un choix éclairé des insecticides utilisés dans le cadre des CAIDs.

Publications : néant

Communications orales ou affichées : néant.

Recherche de Pathogènes chez les Mammifères Marins à Madagascar			CetaResP
Correspondant : Benoit GARIN	Email : bgarin@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 590 19	Date de rédaction 14/01/2013
Co-investigateurs de l'IPM - Arnaud ORELLE , Unité de virologie, arnaud.orelle@gmail.com - Natasha DUBOIS , Unité de bactériologie expérimentale, ndubois@pasteur.mg - Jean Michel HERAUD , Unité de virologie, jmheraud@pasteur.mg			Lieux des travaux : Sainte-Marie, Madagascar Antananarivo, Madagascar (IPM)
Co-investigateurs hors IPM - François-Xavier MAYER , Administrateur, Cetamada, Sainte-Marie, Madagascar - Maria Alejandra FARIA , Biologiste Marine, Sainte-Marie, Madagascar			
Date début : 31/09/2011	Date fin : 31/09/2012	Durée (mois) : 12	
Financements : Projet Interne (IPM), CETAMADA			Budget total : 6481.25 €
Mots clés : Micro-organismes, souffles, baleines à bosse, pathogènes respiratoires			

Contexte & justification

De nombreux agents infectieux, que cela soit des bactéries, virus, champignons ou parasites, sont retrouvés chez les mammifères marins. Les agents infectieux transmissibles d'un vertébré à l'homme représentent une part mal connue de la pathologie infectieuse humaine. Dans la littérature scientifique un certain nombre d'infections ayant pour origine des mammifères marins ont été rapportés. La transmission de ces germes se fait par morsures, blessures par objets contendants lors d'autopsies, voire par simple contact avec l'animal. Ces cas touchent néanmoins surtout des professionnels : scientifiques ou vétérinaires. L'ingestion de viande de mammifères marins lors d'échouage est également source d'infection pour l'homme et concerne des populations spécifiques (côtières) de manière ponctuelle. Peu de recherches ont été menées sur les pathogènes respiratoires présents dans les souffles de baleines. Ces investigations peuvent être à l'origine de découvertes d'agents infectieux connus ou jusque-là inconnus et cette activité participe à la surveillance de l'émergence de nouveaux pathogènes au sens large du terme.

Objectifs

- Inventaire et caractérisation des micro-organismes chez les baleines à bosse du Canal de Sainte-Marie, Madagascar, Océan Indien.
- Mise en place d'un protocole permettant l'échantillonnage de souffles de baleines à bosse.

Méthodes

Capture du souffle

La capture du souffle a été réalisée en se basant sur les travaux de K. Acevedo *et al.* en 2009. Une perche en plastique léger associée à un dispositif en fer permettant le placement de deux boîtes de pétri stériles a été construite et utilisée pour capturer le souffle des baleines à bosse. Les boîtes ont été exposées au souffle des baleines en les suivant dans un bateau à moteur. La capture est estimée réussie lorsque des gouttes de condensation caractéristiques sont observées sur les boîtes. Une fois le souffle collecté, la surface des boîtes est écouvillonnée avec deux écouvillons différents : un placé dans un milieu de transport universel (UTM) et un dans un milieu de transport Amies, et conservés à 4°C jusqu'à analyse. Des échantillons de contrôles environnementaux ont également été réalisés de la même façon mais en absence des cétacés. Tous les échantillons ont été amenés à l'IPM pour extraction avec le Lab-Turbo Mini Kit et détection bactérienne et virale.

Détection virale

Les échantillons UTM ont été testés en culture sur les principales lignées cellulaires à disposition (Vero E6, HEP2, RD et MDCK) à la recherche d'effets cytopathogéniques. Les ARN/ADN extraits ont permis de tester par qRT-PCR la présence des virus *Influenza A*, *Influenza B*, *Parainfluenza* virus de type 1, 2 et 3, *Human Metapneumovirus*, virus respiratoire *Syncytial*, *Rhinovirus*, *Adenovirus* et *Bocavirus* (Razanajatovo NH *et al.*, 2010).

Détection bactériologique

Les échantillons Amies ont étéensemencés sur milieu Muller-Hinton agar, chocolat agar, gélose au sang/ANC, Ashdown agar et après décontamination SDS sur milieu Lowenstein-Jensen (LJ) et LJ + pyruvate. Toutes les boîtes ont été incubées à 37°C pendant 48h, sauf pour les milieux LJ qui ont été incubés à 37°C et 30°C. Une colonie de chaque morphotype a été repiquée et son identification réalisée (coloration Gram, galeries API, test coagulase, ...). Une amplification du gène ARNr 16S avec des amorces

universelles a été réalisée et les amplicons seront séquencés par la technologie 454. Les séquences seront par la suite comparées aux séquences connues.

Résultats & discussion

i. Capture du souffle : 44 souffles de baleines et 6 contrôles de l'environnement ont pu être collectés.

ii. Virologie : Toutes les cultures cellulaires se sont révélées négatives. A l'exception de la qRT-PCR Rhinovirus, aucun autre virus n'a pu être détecté par biologie moléculaire. Les 3 échantillons de souffles positifs en Rhinovirus devront être confirmés et caractérisés plus précisément (culture cellulaire sur MRC5 et/ou PCR conventionnelle pour pouvoir obtenir les séquences virales).

iii. Bactériologie : La plupart des colonies ayant poussé sur milieu sont des *Staphylococcus spp.* à coagulase négative également retrouvés dans les boîtes contrôles. Ceci peut-être expliqué par leur caractère halophile permettant leur survie dans un milieu salin (les boîtes ayant pu être contaminées pendant le prélèvement). 3 autres bactéries ont été retrouvées dans 3 prélèvements différents (souffles) 1 *Bacillus spp.*, 1 *Bacillus megapterium* (à confirmer), et un *Chryseobactérium indologenes*.

iv. Les amplifications ARN16s de 9 ADN extraits des souffles de baleines n'ont pas généré suffisamment d'ADN pour être visibles sur les gels de migration, même après utilisation d'une pré-amplification par WGA (Genomeplex, Sigma). Ce qui pourrait encore être tentée est une amplification d'un gène de mammifère marin pour savoir s'il y a ou non de l'ADN dans les extractions.

Les résultats de cette étude sont donc très peu informatifs. Sur le plan méthodologique, la composition salée du milieu environnemental a eu des conséquences importantes sur les résultats obtenus. La poursuite hypothétique de cette recherche nécessiterait de modifier les protocoles de bactériologie, de transport et d'extraction utilisés.

Impacts

A notre connaissance, il s'agit de la première étude microbiologique du souffle de baleine à bosse évoluant en liberté (qui plus est de l'Océan Indien), dont l'approche repose sur la recherche à la fois de virus et bactéries, mais aussi basée sur une détection par biologie moléculaire (métagénomique) et par culture.

Il s'agit d'un projet collaboratif entre deux unités de l'IPM impliquées à part égales, mais aussi entre deux institutions malagasy (IPM et CetaMada), dont l'une est reconnue pour son implication dans la préservation de l'environnement.

Ce projet a amené l'IPM à se positionner dans le domaine de la biologie marine. L'IPM offre une nouvelle perspective dans son implication de formation et d'encadrement des étudiants malagasy : le département de biologie animale de l'Université d'Antananarivo soutient cette activité. Il existe aussi des formations purement marines à Toliara (IHSM), à l'Université d'Antsiranana et au Centre océanographique de Nosy Be.

Publications : en cours de rédaction.

Communications orales ou affichées :

- **Dubois N, Cauwelaert**. Pour les prélèvements des souffles et flore respiratoire des baleines à bosse en baie de Ste Marie. Université d'Antananarivo, 12 avril et Princesse Bora - Sainte Marie, 8 juillet.

Children's Antibiotic Resistant infections in Low Income countries			ChARLI
Correspondant : Benoit GARIN	Email : bgarin@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 590 19	Date de rédaction 14/01/2013
Co-investigateurs de l'IPM			Lieux des travaux : Antananarivo, Moramanga
<ul style="list-style-type: none"> - Perlinot HERINDRAINY, Unité d'épidémiologie, perlinot@pasteur.mg - Natasha DUBOIS, Unité de bactériologie expérimentale, ndubois@pasteur.mg - Frédérique RANDRIANIRINA, CBC, frederique@pasteur.mg - Elisoa RATSIMA HARINIAINA, CBC, elisoa@pasteur.mg 			
Co-investigateurs hors IPM			
<ul style="list-style-type: none"> - Didier GUILLEMOT, Bich-Tram Huynh, PhEMI, Unité de Pharmacologie épidémiologie et maladies infectieuses (PhEMI), Institut Pasteur, Université de Versailles St Quentin, Paris - Pédiatrie de Befelatana - Hôpital mère-enfant de Tsaralalana - Centre Hospitalier de Soavinandriana - OSTIE, Clinique Modern Medical, Clinique Fidy - Clinique Ste Fleur, Clinique St François d'Assise - CHDII, CSBU, CSMI, SMIMO 			
Date début : 1/04/2012	Date fin : 1/04/2014	Durée (mois) : 24	
Financements : Fondation de la Principauté de Monaco, Monaco			Budget total : environ 260 000 €
Mots clés : Infections pédiatriques, résistances aux antibiotiques, communautaire			

Contexte & justification

Comme le soulignent les objectifs du Millenium Development Goal 4 (MDG4), la santé infantile, entre 0 et 5 ans, constitue un axe d'action prioritaire dans les Pays en Développement (PED). Le premier mois de vie est la période où la diminution observée de mortalité reste actuellement la plus faible. Cette période néonatale concentre à elle seule un tiers des décès survenant avant l'âge d'un an, soit 4 millions de décès annuels, dont un tiers à une moitié surviennent à la suite d'infections.

En l'absence de réseau de surveillance, seules les études principalement transversales, permettent de dresser l'état des lieux de la résistance aux antibiotiques des bactéries liées aux infections des jeunes enfants en PED. La résistance aux antibiotiques des pathogènes à l'origine des infections néonatales semble avoir atteint un niveau inquiétant, à la fois à l'hôpital et en communauté. Cependant, la grande hétérogénéité, notamment dans la méthodologie, le choix des populations et les techniques de laboratoire utilisés, rend difficiles les comparaisons entre les résultats issus des travaux existants. Les données disponibles sur les infections à Bactéries Multi-Résistantes (BMR) des jeunes enfants restent encore très limitées en PED. Elles permettent cependant de suggérer, d'une part, l'existence d'une mortalité importante liée aux infections bactériennes, et d'autre part, des taux de résistance élevés chez les pathogènes en cause, en contexte hospitalier comme communautaire.

Objectifs

- Mesurer l'incidence des infections bactériennes néonatales et de l'enfant (sensibles ou résistantes)
- Mieux caractériser l'étiologie bactérienne et la sévérité des infections néonatales dans les pays à faibles revenus.
- Etudier la transmission verticale des bactéries multirésistantes (part des INBMR issues de la mère *versus* issu de l'environnement/entourage)
- Analyser les conséquences médicales et économiques de la résistance bactérienne aux antibiotiques notamment au regard des traitements disponibles et des recommandations thérapeutiques.

Méthodes

Population de l'étude et recrutement

Nouveaux nés et enfants jusqu'à l'âge de 6 mois. Dans cette perspective la phase pilote vise à recruter sur chacun des sites d'Antananarivo et de Moramanga, 500 naissances vivantes. Le recrutement se fait à 2 moments : au moment de l'accouchement ou en amont de l'accouchement lors d'une phase appelée pré-inclusion. L'exhaustivité du recrutement des naissances vivantes dans la population/zone géographique rural/urbain, est recherchée. Les sites d'étude sont constitués de trois quartiers du 3^{ème} arrondissement de la Commune Urbaine d'Antananarivo (CUA) : Avaradoha, Besarety, Soavinandriana et de 6 quartiers de la

Commune Urbaine de Moramanga : Ambohimadera, Ambohitranjavidy, Moramanga ville, Tanambao, Tsarahonenana, Tsaralalana.

Dans le cadre de la phase pilote, le suivi des enfants est réalisé sur les 6 premiers mois de vie. En cas de fièvre authentifiée (cad $\geq 38^{\circ}\text{C}$), l'enfant est examiné par un médecin, soit dans un centre de santé, soit à l'hôpital de niveau 1 ou de proximité. Les prélèvements sont acheminés au CBC.

Prise en charge thérapeutique de l'enfant

Elle est tout d'abord empirique selon les « Standard Operating Procedures » de l'OMS puis guidée par les analyses microbiologiques qui sont transmises au médecin. Dans le cas d'une bactérie résistante aux antibiotiques, le traitement par l'imipénème est fourni si nécessaire.

Biobanque

Au CBC et en Bactériologie Expérimentale de l'IPM, chaque souche isolée est congelée et conservée dans un congélateur à -80°C , de même que les prélèvements.

Résultats & discussion

Les premières inclusions ont été faites le 17/09/2012.

Au 31/12/2012, le bilan de l'activité est le suivant :

	Antananarivo	Moramanga	Total
Femmes enceintes	56	45	101
Enfants	56	76	132

Le nombre visé d'enfants à inclure est de 1000. Il avait été calculé qu'une période de 15 mois serait nécessaire. Le rythme d'inclusion actuel correspondrait sur 15 mois au recrutement de la moitié de cet effectif. Ce constat signifie que le taux de fécondité des femmes malagasy est sans doute inférieur au chiffre qui a été utilisé dans le calcul (Enquête Démographique de Santé 2008-2009).

Impact

Les données microbiologiques recueillies permettront de décrire au niveau local les taux d'incidence des différentes étiologies bactériennes à l'origine d'infections sévères chez le nouveau-né et le jeune enfant, ainsi que les profils de résistance; ce travail permettra aussi de guider le choix des traitements empiriques et à terme pour aider à l'amélioration globale des soins que nécessite ces infections par l'élaboration de « guidelines » au mieux adaptés aux spécificités locales. La mise en place d'une cohorte internationale de jeunes enfants peut servir de support pour la construction d'une véritable plate-forme de recherche appliquée permettant l'évaluation de vaccins, et d'outils de diagnostics rapides

Publications : Sans objet à ce stade du projet

Communications orales ou affichées : Sans objet à ce stade du projet

Etude en laboratoire de la compétence vectorielle pour le Virus de la Fièvre de la Vallée du Rift et de la biologie de <i>Culex antennatus</i>, <i>Anopheles squamosus</i> et <i>Anopheles coustani</i> (CULICIDAE) de Madagascar			COMPVEC-FVR
Correspondant : Raharimalala Fara N	Email : rfaranantenaina@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 590 04	Date de rédaction 15/01/2013
Co-investigateurs de l'IPM - Nohal Elissa , unité d'entomologie, nelissa@pasteur.mg - Jean Michel Héraud , unité de virologie, jmheraud@pasteur.mg - Soa Fy Andriamandimby , unité de virologie, soafy@pasteur.mg			Lieux des travaux : Région d'Analamanga, Madagascar
Date début : 1/03/2012	Date fin : 30/12/2012	Durée (mois) : 10	Budget total : 7940 €
Financements : Projet Interne (IPM) - IPP - DAI			
Mots clés : VFVR, compétence vectorielle, Culicidae, Madagascar			

Contexte & justification

La Fièvre de la Vallée du Rift (FVR), zoonose majeure, affecte surtout les ruminants domestiques (et sauvages). L'homme s'infecte essentiellement par contact avec les animaux malades. A Madagascar, la circulation à bas bruit du virus a été signalée depuis 1979 dans des pools de mélange d'espèces de moustiques (Clerc and Coulanges, 1981). La mise en place d'un site sentinelle depuis mars 2007 a permis de détecter la circulation du virus de la FVR (VFVR) en février 2008 dans plusieurs régions de l'île (Andriamandimby *et al.* 2010). Fin 2008 et début 2009, des investigations entomologiques ont été menées par l'Unité d'Entomologie médicale de l'IPM, suite à la confirmation de la détection du VFVR chez des bovins dans les districts de Fianarantsoa I et II en novembre 2008 (Andriamandimby *et al.* 2010). Ces investigations ont permis d'identifier 3 espèces de moustiques infectées à savoir : *Culex antennatus*, *Anopheles coustani* et *An. squamosus* (Ratovonjato *et al.* 2010). Ces espèces faisaient déjà partie des pools de mélange de plusieurs espèces de moustiques testés et trouvés infectés par VFVR en 1979 à Madagascar (Clerc et Coulanges, 1981). Mais le rôle exact qu'elles ont joué lors des épidémies de FVR à Madagascar n'est pas encore bien défini, d'où l'objet de cette étude.

Objectifs

- Déterminer la compétence vectorielle des trois espèces de moustiques trouvées infectés par le VFVR par infection avec le virus en laboratoire NSB3.
- Connaître la biologie de ces trois espèces en condition contrôlée de laboratoire.
- Statuer sur la capacité vectorielle des trois espèces étudiées.

Méthodes

- Elevage de femelles individuelles à partir de souches sauvages gorgées, capturées sur le terrain et étude de leur biologie en laboratoire sous conditions contrôlées.
- Gorgement infectieux des moustiques femelles âgés de 5 jours avec le VFVR en NSB3, avec un temps d'incubation de 14 jours.
- Détection de l'état d'infection des femelles infectées par la méthode à Immunofluorescence Indirecte (IFI).
- Détection de l'état d'infection des femelles infectées par la méthode de PCR quantitative.
- Détection de l'état d'infection des femelles infectées par la méthode de culture cellulaire par utilisation de la cellule Vero6.

Résultats & discussion

En raison des contraintes de temps et de la saison, nous avons travaillé uniquement avec *Culex antennatus*. Concernant l'élevage individuel de cette espèce au laboratoire, malgré la difficulté de trouver le moyen adéquat pour obtenir des œufs individuels, nous avons pu obtenir et étudier 54 barquettes d'œufs. Le nombre d'éclosions varie entre 8 à 270 larves par barquette. Le taux de mortalité des larves écloses sont en dessous de 50% du taux d'éclosion. En général, le nombre d'individus mâles est plus élevé que celui des femelles. Les femelles de *Culex antennatus* élevées dans notre insectarium, avec une température égale à 25°C ± 2°C, humidité relative égale à 80% ± 12% et une photo-période : 12h/12h, ont une durée de vie variant de 18 à 35 jours.

Sur les 49 femelles obtenues gorgées à la fin d'un repas sanguin infectieux, 28 sont restées vivantes au bout du 14^{ème} jour de suivi.

Pour le résultat de l'IFI : des traces du virus ont été observées au bout de 2 jours d'infection dans le squash de tête de femelles infectées et de 14 jours d'incubation pour certaines femelles gorgées (photo1).

Or, la première vérification par la PCR quantitative ne nous a pas permis d'avoir un échantillon positif (pattes, thorax-abdomen). Mais cette méthode a encore besoin d'être mise au point, ce qui n'a pu être réalisée compte tenu de la contrainte de temps (photo 2).

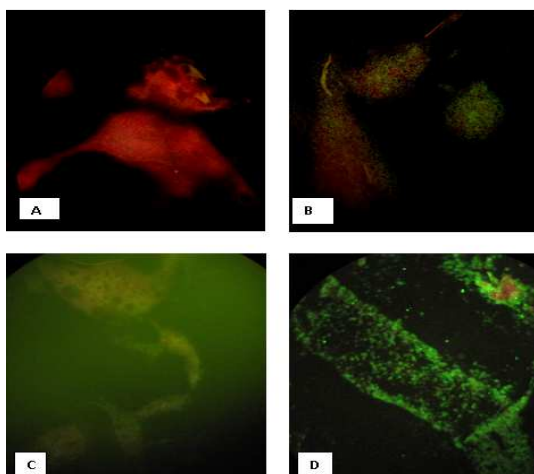


Photo1 : « squash » de tête des femelles de *Culex antennatus*. A : témoin négatif. B : infection à J2. C : infection à J10. D : infection à J15. (Photos : Raharimalala Fara N)

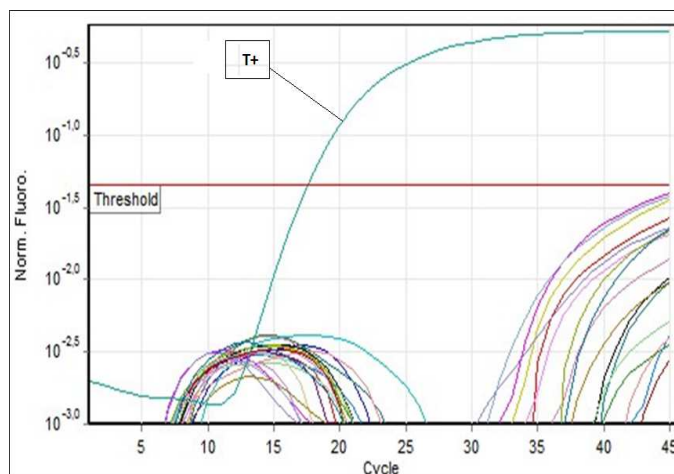


Photo 2 : Courbe montrant la progression de la PCR quantitative (Photo : Raharimalala Fara N)

L'étude de la biologie des femelles de *Culex antennatus* montre que leur durée de vie (18 à 35 jours) les désigne comme de très bons candidats pour permettre le développement du VFVR. La méthode IFI a permis de mettre en évidence que chez cette espèce, le virus peut être détecté au niveau de la tête au bout de 2 jours d'infection et plus intense encore au bout de 14 jours d'incubation. A ce stade, nous pouvons avancer que *Culex antennatus* est un bon candidat vecteur du VFVR. Mais, cette information doit être traitée avec prudence vu que ce résultat n'a pas pu être confirmé par la méthode de PCR quantitative (besoin de mise au point du protocole d'étude de cette deuxième méthode). Une autre équipe complètera la recherche, à savoir, la mise au point de la méthode de gorgement pour avoir un nombre de moustiques femelles infectées plus élevé, donc résultat plus solide; de la mise au point du protocole de la PCR quantitative.

En conclusion préliminaire, la durée de vie d'une femelle adulte de *Culex antennatus* lui confère un très bon statut de vecteur du VFVR en laboratoire. Mais nous devons encore attendre tous les résultats de manipulations en cours pour pouvoir répondre à la question qui a été posée au début de notre étude sur le fait que *Culex antennatus* est-il ou non un vrai vecteur du VFVR.

Impact : (conséquences scientifiques, sanitaires et/ou sociétales)

Cette étude permettra d'apporter des nouvelles données sur la biologie des trois espèces étudiées en conditions contrôlées de laboratoire, de connaître leur capacité vectorielle, de répondre sur le rôle joué par les trois espèces étudiées dans l'épidémiologie de la fièvre de la vallée du Rift à Madagascar et ainsi de mieux appréhender les actions de lutte antivectorielle.

Publications : Néant

Communications orales ou affichées : Néant.

Développement de nouveaux tests diagnostic pour la cysticerose			CYRADIA
Correspondant : Ronan JAMBOU	Email : rjambou@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 15/1/2013
Co-investigateurs de l'IPM			Lieux des travaux :
<ul style="list-style-type: none"> - Anjanirina RAHANTAMALALA, Unité d'immunologie, anjanirina@pasteur.mg - Priscilla NATIVEL Unité d'immunologie, pnativel@pasteur.mg - Mahenina RAKOTONDRAZAKA, Unité d'immunologie, mahenina@pasteur.mg - Stagiaires : S RAMIANDRISOA, P RAMANDANIRAINY, 			Antananarivo, Antsirabe, Moramanga
Co-investigateurs hors IPM			
<ul style="list-style-type: none"> - Centre d'Infectiologie Charles Merieux - Service neurologie du CHU Befelatanana - Laboratoires du CHR et de l'Hopital luthérien d'Antsirabe - Service de Santé du district de Moramanga - Laboratoire d'immunologie de la faculté des sciences (Antananarivo) - ANSES Maison Alfort - CIRAD St Pierre, La Réunion - Direction de la Recherche zootechnique - Agriculteurs Vétérinaires sans frontière - PF3 Institut Pasteur, Paris - PF5 Institut Pasteur, Paris 			
Date début : Février 2010		Date fin : En cours	Durée (mois) :
Financements :			Budget total :
Fonds internes R&D; Projet interne (IPM); Welcome trust; Ambassade de France, grant Dedondert-Clayton			70 000 €
Mots clés : Cysticerose, TDR, clonage moléculaire, PCR, immunologie			

Contexte & justification

La neurocysticerose (NCC), est l'atteinte infectieuse du cerveau la plus fréquente au monde et l'une des principales causes d'épilepsie. Cette pathologie est causée par la larve de *Tænia solium* ingérée par contamination fécale des aliments ou auto-infestation. Le diagnostic de la neurocysticerose est difficile et repose sur des critères à la fois radiologiques et sérologiques. Cependant, dans les pays en développement, l'accès à l'imagerie médicale est très difficile pour nombre de patients et les tests sérologiques utilisant des antigènes bruts présentent des inconvénients majeurs limitant leur utilisation en dehors des laboratoires spécialisés. Il est ainsi urgent de développer de nouveaux tests de diagnostic rapide (TDR) sérologiques utilisables dans les dispensaires et reposant sur des antigènes recombinants. Pour cela, nous mettons en œuvre une stratégie de screening bio-guidé de ces protéines en utilisant du sang des malades atteints de cysticerose. De même, des tests diagnostiques de confirmation de l'infection utilisables dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) sont à développer. Deux approches ont été utilisées, la mise au point d'une Q-PCR et l'étude comparative des isotypes d'Ig dans le sang et le LCR. Une troisième technique utilisable sur le terrain est en cours de développement (LAMP PCR).

Objectifs

Général : i) contrôler la cysticerose à Madagascar par une approche combinée humaine et vétérinaire pour interrompre le cycle de la maladie, ii) développer des tests biologiques pour le diagnostic de la neurocysticerose humaine et de la cysticerose porcine

Spécifique :

- Mettre en place un réseau de collaboration pour le recueil de prélèvements chez des sujets atteints d'épilepsie
- Mettre en place un réseau de collaborations vétérinaires pour travailler sur les porcs contaminés.
- Sélectionner les meilleurs antigènes de cysticerose pour la mise au point de tests immunochromatographiques de la neurocysticerose chez les sujets épileptiques.
- Cloner ces antigènes et exprimer les protéines recombinantes correspondantes.
- Mettre au point et évaluer ces tests chez les malades.
- Développer la même stratégie pour la définition d'un TDR utilisable pour le dépistage de la cysticerose dans les élevages porcins.

Méthodes, résultats et discussion

• **Mise en place d'un réseau de collaboration**

Pour évaluer la part de la cysticercose dans les épilepsies, nous avons mis en place depuis février 2010 un réseau de collaborations impliquant quatre hôpitaux (deux à Antananarivo et deux à Antsirabe) et un district sanitaire (Moramanga). Ce réseau nous permet de réaliser nos études pour la mise au point de nouveaux TDR et nous assurons gratuitement en retour le diagnostic biologique de la cysticercose pour ces malades épileptiques. De même, des collaborations ont été établies avec les collègues vétérinaires nous donnant accès à des banques de sérums déjà prélevés chez les porcs ainsi qu'à 60 élevages pilotes surveillés autour d'Antananarivo.

• **Identification de nouveaux antigènes de *T. solium* utilisables pour le développement de TDR**

Un fractionnement des protéines parasitaires a été réalisé par chromatographie sur colonne. Les fractions ont été utilisées à la fois pour des tests par western-blot et pour des tests cellulaires (TTL). Une approche similaire de screening des protéines parasitaires a été réalisée, utilisant du sang de cochons infectés. Des antigènes d'intérêt ont été identifiés et sont en cours de clonage (*Escherichia coli*) et de validation. En 2013 le système de clonage eucaryote *Leishmania tarentolae* devrait être mis en place à l'IPM pour obtenir des protéines glycosylées.

• **Développement de tests utilisables dans le LCR**

Une technique de PCR quantitative basée sur la détection du gène COX1 a été mise au point et validée techniquement. Nous l'utilisons actuellement en routine pour en évaluer la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive pour le diagnostic de NCC. L'analyse des sous classes d'immunoglobulines (IgE et IgA) dirigées contre le parasite, présentes dans le LCR a été mise en place et 80 couples sérums/LCR ont été analysés. Une PCR LAMP est en cours de mise au point en collaboration avec le NIH à Washington.

Impact

Les outils en cours de développement permettront un meilleur diagnostic de la maladie humaine, mais surtout la mise en place d'une stratégie de contrôle qualité des élevages traditionnels de porcins basés sur le dépistage de la cysticercose à mi-parcours de l'engraissement des cochons. Deux techniques de diagnostic rapides seront disponibles pour l'homme en périphérie (LAMP et RDT).

Publication

- **Boussard M, Millon L, Grenouillet F, Jambou R.** Prévention et traitement de la cysticercose. *J Anti-infectieux* 2012; **14** : 143-150.

Communication orale

- **Ramandanirainy P, Guebey R, Razakandrainibe R, Boussard M, Razafimahefa J, Rakotondrazaka M, Rakotomalala E, Razafiarimanga Z, Vololoniaina R, Jambou R.** Immune response during neurocysticercosis in Madagascar ASTMH 61th Annual Meeting December, 2012 Washington.

Diarrhées et parasitoses intestinales opportunistes			DIAPARO
Correspondant : Ronan JAMBOU	Email : rjambou@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 18/01/2013
Co-investigateurs de l'IPM			Lieux des travaux : Antananarivo Antsirabe
<ul style="list-style-type: none"> - Sandrine RANAIVOSON, Unité d'immunologie, rsoloniando@pasteur.mg - Emma RAKOTOMALALA, Unité d'immunologie, emma@pasteur.mg - Rindra RANDREMANANA, unité d'Epidémiologie, rrandrem@pasteur.mg - Guillaume ROUX (UJF Grenoble), F GOSINARY (IFMT Vientiane), stagiaires 			
Co-investigateurs hors IPM			
<ul style="list-style-type: none"> - Annie ROBINSON et Gisele RAHERINAMPINAINA, Tsaralalana Hospital, - Jeanine HOLIANJOVONY Regional Reference Hospital Antsirabe - Claudine SARFATI, CNR des cryptosporidies, Hop St Louis Paris 			
Date début : 1/11/2010	Date fin : En cours	Durée (mois) : En cours	
Financements : En cours			Budget total
Mots clés : Cryptosporidie, microsporidie, isospora, cyclospora,			

Contexte & justification

La diarrhée est un problème majeur de santé publique, parmi les premières causes de mortalité chez les moins de cinq ans. Face à l'ampleur de ce fléau, l'étude des étiologies est indispensable dans chaque pays pour mettre en place des réponses adéquates. Cependant, à Madagascar un agent infectieux n'est retrouvé que dans un cas sur deux des épisodes diarrhéiques de l'Enfant.

Isospora belli, *Cyclospora cayetanensis*, microsporidies et cryptosporidies sont des parasites intestinaux opportunistes responsables de diarrhées aiguës et chroniques uniquement détectés par des examens spécialisés. Leur rôle dans les diarrhées chroniques a été initialement mis en évidence chez le sidéen, puis par la suite dans différentes populations de patients immunodéprimés et enfin chez des individus immunocompétents. Dans les pays du Sud, la prévalence d'*Isospora belli*, de *Cyclospora cayetanensis*, des microsporidies et cryptosporidies est mal connue. On peut supposer qu'elles sont fréquentes dans la population générale étant donné le faible niveau d'hygiène et le mode de transmission oro-fécal de ces parasites. A Madagascar, certains de ces parasites ont déjà été décrits, mais leur fréquence chez l'enfant est très peu documentée.

Cette prévalence pourrait être augmentée à cause d'un autre problème majeur de santé publique à Madagascar : la malnutrition. A l'échelle du pays, elle concerne 50% des enfants dont plus de 10% présentent une malnutrition sévère. Cette malnutrition est depuis longtemps considérée comme une cause d'immunodépression secondaire qui peut favoriser l'apparition de diarrhées aiguës ou chroniques. Il existerait donc des liens entre diarrhée, malnutrition et immunodépression à préciser qui pourraient favoriser la présence d'*Isospora belli*, *Cyclospora cayetanensis*, microsporidies et cryptosporidie dans les diarrhées de l'enfant. L'objectif principal de cette étude est de préciser la fréquence des parasites opportunistes en particulier dans les diarrhées de l'enfant malnutri. Cette étude pourrait contribuer à l'évolution des recommandations de prise en charge des enfants diarrhéiques et/ou malnutris.

Objectifs

• Objectif principal

Estimer la fréquence des parasitoses intestinales opportunistes (cryptosporidies, microsporidies, *Isospora belli*, *Cyclospora cayetanensis*) chez l'enfant dans les hôpitaux de Tsaralalana (Antananarivo), d'Antsirabe, de Moramanga en fonction de leur état de malnutrition, d'immunodépression, ou de diarrhée.

• Objectif secondaire

- Préciser les facteurs de risque pour les diarrhées occasionnées par ces parasites.
- Déterminer les espèces et souches de cryptosporidies présentes à Madagascar.
- Proposer des recommandations pour le diagnostic et le traitement des diarrhées de l'enfant de moins de cinq ans dans le contexte de malnutrition et/ou immunodépression.
- Mettre en place des stratégies de détection des parasites par biologie moléculaire.

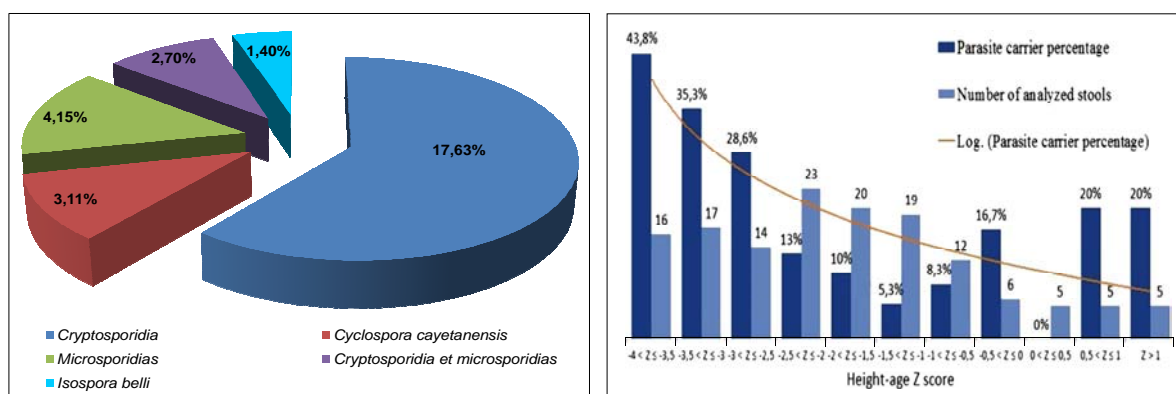
Méthodes

L'enrôlement des patients se fait dans les services de pédiatrie de l'hôpital Mère-Enfant de Tsaralalana (Antananarivo), de l'hôpital d'Antsirabe et de l'hôpital de Moramanga. Tous les patients âgés de moins de 5 ans se présentant aux consultations externes ou hospitalisés pour un épisode diarrhéique et/ou un état de malnutrition sont inclus dans l'étude. Des données cliniques, sociodémographiques, nutritionnelles seront

recueillies à partir d'un questionnaire standardisé. Un prélèvement de selles est fait en vue d'analyses parasitologiques. Un prélèvement sanguin veineux périphérique est réalisé afin d'évaluer l'hydratation, le statut nutritionnel et immunitaire. Les parasites opportunistes sont recherchés selon la méthode de Ziehl-Neelsen pour les cryptosporidias, *I belli*, *C cayetanensis*, au Calcofluor white et coloration de Weber's pour les microsporidias, en fluorescence pour *C cayetanensis* et cryptosporidias.

Résultats & discussion

Une étude préliminaire conduite sur 144 selles diarrhéiques congelées prélevées chez des enfants de Moramanga a montré une prévalence de 18,7% de parasites opportunistes (principalement cryptosporidias). La présence de *I belli*, *C cayetanensis* et microsporidias est confirmée pour la première fois à Madagascar. La comparaison avec les données anthropométriques montre une corrélation négative ($p=0.003$) entre portage de parasite et le Z-score taille-âge ce qui montre un lien avec la malnutrition chronique mais pas avec l'aigüe. La présence de ces parasites est confirmée avec une prévalence supérieure (25%) à Antananarivo sur un premier échantillon d'enfants malnutris.



Impact

Ces études donneront une meilleure vision de l'épidémiologie des diarrhées chez l'enfant malnutri à Madagascar, nécessaire à l'adaptation des schémas thérapeutiques. Nous préciserons aussi les liens entre les parasites intestinaux opportunistes, les situations de malnutrition et d'immunodépression. Cette étude fournira enfin des données sur les souches de cryptosporidies circulant à Madagascar.

Publication : néant

Communication orale

- Roux G, Gosinary F, Raherinampinaina G, Randremanana R, Holianjovony J, Soloniando S, Hariniaina E, Robinson A, Jambou R. Opportunistic intestinal parasites and malnutrition in Madagascar: how to design studies? European Multicolloquium of Parasitology (EMOP XI) Romania, 25.7.2012.

Drépanocytose et paludisme			Drepal
Correspondant : Romy RAZAKANDRAINIBE	Email : romy@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 18/1/2013
Co-investigateurs de l'IPM			Lieux des travaux : Antananarivo
<ul style="list-style-type: none"> - Ronan JAMBOU, Unité d'immunologie, rjambou@pasteur.mg - Emma RAKOTOMALALA, Unité d'immunologie, emma@pasteur.mg - Zo ANDRIAMANANTENA, Ismael CHAKIR, stagiaires 			
Co-investigateurs hors IPM			
<ul style="list-style-type: none"> - Laboratoire d'hématologie, Hopital Befelatanana - Association des drépanocytaires de Madagascar - Service de pédiatrie du CHR Soavinandrina - Centre de référence des hémoglobines rares, Créteil France 			
Date début : Novembre 2010	Date fin : en cours	Durée (mois) :	
Financements : Projet interne (IPM), demandes en cours			Budget total : 10 000€
Mots clés : Drépanocytose, malaria, calcium, artésunate			

Contexte & justification

Malgré les moyens considérables déployés pour la lutte contre le paludisme, les progrès marquent le pas. La résistance des parasites aux artésunates décrites très tôt en Guyane et au Sénégal (Jambou *et al.* Lancet 2005) est confirmée en Asie. Ainsi, si de nombreuses études ont porté sur la susceptibilité génétique de l'homme au paludisme, notamment liée aux polymorphismes et aux anomalies de l'hémoglobine ou de la membrane de l'hématie, très peu analysent le rôle de ces polymorphismes dans la chimiorésistance des parasites. Cependant, une étude récente associe la drépanocytose à un retard d'efficacité du traitement par artesunate. Ces anomalies de l'hématie sont nombreuses et peuvent concerner **i)** la membrane (comme l'ovalocytosis), **ii)** l'hémoglobine (HbC, HbE, HbS, thalassémies) ou **iii)** le cytosol lui-même (déficit en glucose-6-phosphate dehydrogenase-G6PD, ou en pyruvate kinase). Elles ne protègent pas de l'infection mais modulent le développement du parasite qui a besoin d'envahir l'hématie puis de dégrader l'hémoglobine. Ces mutations peuvent concerner 25% de la population (HbS en Afrique de l'Ouest et Afrique Centrale) ou même plus (50% d'HbE dans certaines régions du Cambodge). Malgré cette prévalence très élevée nous n'avons aucune idée de la pression induite par ces mutations sur le parasite. Le développement et la survie intracellulaire du parasite sont ainsi dépendants de l'homéostasie calcique. De nombreux facteurs modifient la concentration intracellulaire en calcium, notamment l'activation de canaux ou sa libération à partir de réserves internes. Tout dysfonctionnement de l'homéostasie calcique de l'hématie entraîne l'éryptose. Le taux calcique intra érythrocytaire chez les drépanocytaires (HbSS) est plus élevé que celui des hématies normales (HbAA) ce qui pourrait concourir à la protection relative de ces sujets contre le paludisme et à une modulation de l'effet des artésunates.

Objectifs

Général : préciser le rôle des hémoglobines anormales dans la sélection des parasites mutants chez l'homme et dans la survenue d'accès palustre grave.

Spécifiques

- Préciser la cinétique de croissance des parasites dans les hématies anormales
- Préciser la sensibilité des parasites aux artésunates envahissant les hématies anormales
- Préciser l'expression des molécules d'adhésion dans ce contexte et l'impact sur le paludisme grave.

Méthodes

- Evaluation *in vitro* du taux de prolifération des parasites dans les différents types d'hématies,
- Mesure chez le parasite par PCR quantitative du niveau d'expression des gènes impliqués dans le transport et la régulation du Ca²⁺ (*PfATP6*, *PfATP4*, *PfV1*, *PfV2*, *PfCAX* et *PfNHE*),
- évaluation des taux de calcium intracellulaire en cryométrie de flux, par double marquage au Fluo 4 et à l'hydroéthidine
- mesure de la cytoadhésion des hématies parasitées sur les cellules endothéliales *in vitro*.

Résultats & discussion

Les premiers résultats confirment des différences significatives de taux calcique entre ces deux types d'hématies. Ils montrent un retard de prolifération des parasites dans les hématies SS par rapport aux AA. Cependant les hématies parasitées AA et SS présentent un taux calcique similaire et aucune différence d'expression des transporteurs parasitaires (au stade trophozoïte) n'a été relevée. En PCR, aucune différence d'expression de *PfATP6*, *PfATP4*, *PfV1*, *PfV2*, *PfCAX*, *PfNHE* n'a été trouvée dans les différents sets d'hématies parasitées. Lorsque les parasites sont traités par artesunates, une nette différence de sensibilité est observée dans les différents types d'hématies pour une même souche parasitaire. Parallèlement, nous avons mis en place les cultures d'HBEC (Human brain endothelial cells D3) en collaboration avec PO Courault. Les outils pour analyser l'altération de ces cellules sous l'effet des hématies parasites ont été standardisés au laboratoire.

Impact

Cette étude montre le retard de croissance des parasites dans les cellules anormales pouvant expliquer une diminution de l'effet des artesunates sur le parasite lors du traitement. L'étude de la cytoadhesion est en cours.

Publications : néant

Communication affichée : néant

Etude de la dynamique des résistances aux antibiotiques en milieu communautaire			DynRMC
Correspondant : Benoit GARIN	Email : bgarin@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 590 19	Date de rédaction 20/02/2013
Co-investigateurs de l'IPM			Lieux des travaux : Beontsa, Madagascar
<ul style="list-style-type: none"> - Perlinot HERINDRAINY, Unité d'épidémiologie, perlinot@pasteur.mg - Natasha DUBOIS, Unité de bactériologie expérimentale, ndubois@pasteur.mg - Alexandra BASTARAUD, LHAE, abastaraud@pasteur.mg - Noro RAVAONINDRINA, LHAE, nravaoni@pasteur.mg 			
Co-investigateurs hors IPM			
- Sylvie NAZARET , Ecologie Microbienne, Université Claude Bernard, Lyon, France			
Date début : 1/04/2012	Date fin : 1/04/2013	Durée (mois) : 12	
Financements : Projet Interne (IPM)			
Mots clés : Bactéries, antibiorésistance, colonisation, communautaire, environnement.			Budget : 7520 €

Contexte & justification

Les bactéries résistantes aux antibiotiques existent dans les hôpitaux, les sols, les eaux, chez les animaux et les êtres humains, qu'ils soient malades ou non (portage, colonisation). Les résistances en milieu communautaire ont été peu étudiées. La prévalence des résistances, de même que les mécanismes régissant la circulation de ces souches dans ce milieu, sont mal connus.

Objectifs

Etudier la faisabilité d'un suivi de foyers familiaux pour évaluer la présence de bactéries résistantes aux antibiotiques, en portage et dans l'environnement.

Méthodes

L'étude préliminaire a pour objectif d'identifier 6 foyers familiaux qui seront suivis sur une année.

Le site choisi est le village de Beontsa dans la périphérie de Moramanga.

Des prélèvements de selles sont réalisés chez les membres de ces foyers familiaux tous les 2 mois et les bactéries résistantes aux antibiotiques présentes dans leur flore intestinale et dans leur environnement y sont recherchées. L'analyse des données est faite dans un but descriptif plutôt qu'analytique, étant donné le faible effectif de cette étude de faisabilité.

Résultats & discussion

La phase préliminaire a été menée du 2 au 6/04/2012, la 1^{ère} enquête de suivi entre le 13 et le 17/08/2012, la 2^{ème} enquête de suivi entre le 5 et le 9/11/2012.

Un budget complémentaire a été demandé en décembre 2012 sur un financement de Projet Interne pour pouvoir terminer les 4 enquêtes de suivis prévues et introduire de la biologie moléculaire pour identifier des germes non-identifiés par phénotypage et caractériser des gènes de résistance.

- Validation de la technique de bactériologie

Cette validation a été longue et menée en parallèle avec le traitement des échantillons de terrain. Elle consiste à déterminer les concentrations de 4 antibiotiques sur un milieu de Mueller-Hinton (MH). Celui-ci permet de sélectionner des bactéries R à l'ampicilline, la ceftazidime, l'acide nalidixique et la ciprofloxacine à partir des prélèvements de selles, d'eaux et de sol préalablement ensemencés sur Drigalski. De plus, pour obtenir une reproductibilité de l'ensemencement sur les milieux de MH, ces ensemencements sont réalisés par la méthode du Replica Plating.

- Résultats enquête préliminaire

Sur les 129 selles, 99 (77%) présentaient une culture bactérienne positive (196 bactéries isolées) dont 75% étaient des entérobactéries, les 25% restant étant des Gram négatif Non-entérobactéries (NE). La recherche de résistance aux antibiotiques n'a montré aucune bactérie résistante aux céphalosporines de 3^{ème} génération, et 6 résistances à la ciprofloxacine.

- Résultats 1^{ère} enquête de suivi (7 foyers)

Les prélèvements sont composés de 75 prélèvements au total, 39 selles humaines, 15 animales, 14 eaux, 7 sol. 62 présentent une culture positive, 37 selles humaines, 11 animales, 10 eaux et 4 sol.

- *Bactéries*

Sur les 104 bactéries isolées, 74 sont des Entérobactéries identifiées, 3 des NE, 20 des bactéries oxydases négatives non-identifiées et 7 des oxydases positives non-identifiées. Ce qui correspond à 26% de bactéries non ou très difficilement identifiables par galerie API. Ces bactéries difficilement identifiables par galeries API sont majoritairement isolées des eaux et du sol.

- *Résistances*

Parmi les 74 entérobactéries, 1 *E. cloacae* et 1 *C. freundii* sont CAZ R provenant du sol, d'une selle humaine et 1 *V. parahemolyticus* Cipro R d'une eau usée. Parmi les NE, 1 *Ps. fluorescens* est C3gR dans une selle animale. Parmi les bactéries Gram -, oxydase -, 2 souches sont C3gR dans une selle animale et une eau sale.

- *Foyers*

Les foyers sont peu porteurs de résistances aux C3g et aux FQ, nous avons identifié un seul foyer (999) dont un membre présente un portage intestinal de *Citrobacter freundii* CAZ R mais sensible au CTX. Dans l'environnement de 3 foyers (93, 110, 111) 4 souches montrent des R aux C3g (*E. cloacae* dans le sol, un Gr-ox- dans une eau usée, un *Ps. fluorescens* et 1 Gr-ox- dans une selle animale).

- Résultats 2^{ème} enquête de suivi (6 foyers)

45 Selles, dont 33 humaines, 12 animales, 12 eaux, 6 sols ont été prélevées.

- *Bactéries*

Sur les 59 bactéries isolées, 5 (8%) sont non-identifiées et isolées des prélèvements d'eaux.

- *Résistances*

Aucune entérobactérie n'a de résistance aux C3g ni de résistance à la ciprofloxacine.

Les NE (*O. anthropi*, *S. maltophila*) ont des résistances aux C3g dues à des bêta-lactamases chromosomiques mais qui parfois peuvent aussi être plasmidiques.

- *Foyers*

Dans le foyer 93, un *Alcaligenes faecalis* a été isolé d'une selle humaine et d'une selle animale et un *O. anthropi* d'une eau de consommation.

Il apparaît donc après analyse des résultats de la seconde enquête, qu'il existe plus de résistances aux C3g qu'à la ciprofloxacine, que ce ne sont pas des BLSE et que leur caractère plasmidique doit être démontré. L'analyse de ces résistances entre la 1^{ère} et la 2^{ème} enquête ne montre rien de probant en termes de circulation des souches et c'est pour cela que la poursuite des 4 autres recouvre un intérêt certain.

Impact (conséquences scientifiques, sanitaires et/ou sociétales)

La compréhension des mécanismes d'apparition et de dissémination des résistances en milieu communautaire permettra d'édicter des recommandations sanitaires pour les populations afin de limiter la circulation de ces bactéries résistantes.

Publications : en cours

Sur la validation de la technique de laboratoire qui fait l'objet du mémoire de Master 2.

Communications orales ou affichées : Sans objet à ce stade du projet.

**Le concept de la peste asymptomatique
et le rôle du système immunitaire de l'hôte**

FAS-Peste

Correspondant : Minoarisoa RAJERISON	Email : mino@pasteur.mg	Téléphone : 261 20 22 412 72	Date de rédaction 11/01/2013
Co-investigateurs de l'IPM - Samuel ANDRIANALIMANANA , LCP/SLMEN/MSanP, asamuel@pasteur.mg - Ronan JAMBOU , unité immunologie, rjambou@pasteur.mg - Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA , unité peste, kekely@pasteur.mg			Site d'étude Madagascar (foyers Haute- Terre)
Co-investigateurs hors IPM - Elisabeth Carniel , unité des Yersinia, IP Paris, carniel2@pasteur.fr - Alzira Maria Paiva de Almeida , SRP Fiocruz, Brésil, aalmeida@cpqam.fiocruz.br - Manuel Jesús Céspedes Zambrano , INS Pérou, mcespedes@ins.gob.pe			
Date début : novembre 2012	Date fin : novembre 2014	Durée (mois) : 24	
Financements : ACIP-A21//2012			Budget total : 54 630,00 €
Mots clés : Peste, asymptomatique, réponse, immune, Madagascar			

Contexte & justification

La peste est connue comme une maladie extrêmement grave avec un taux de mortalité élevé chez les humains. Plusieurs évidences passées et récentes suggèrent que les formes asymptomatiques de la peste peuvent exister, mais ces formes possibles sont rares, inconnues ou ignorées. Madagascar déclare chaque année des cas de peste humaine grâce à son système de surveillance fonctionnel et efficace ainsi qu'à son infrastructure en place. Madagascar est probablement le meilleur endroit au monde pour déterminer l'existence et la fréquence de ces formes sub-cliniques. Etant donné que les résultats peuvent varier en fonction du contexte épidémiologique, étendre l'étude aux foyers pesteux du Brésil (un foyer de peste qui apparaît actuellement silencieux) et du Pérou (situation intermédiaire entre Madagascar et le Brésil) pourrait accroître sensiblement les résultats de cette étude. Le projet nécessite la collecte du sang humain qui sera utilisé pour confirmer l'exposition à *Yersinia pestis*, et qui offrira également une occasion unique d'étudier la réponse immune humorale et cellulaire médiée par *Y. pestis* chez les humains. Cette dernière composante de la réponse immunitaire a été jusqu'à présent peu étudiée chez l'homme.

Objectifs

- Déterminer l'existence de la forme asymptomatique de peste.
- Caractériser la réponse immunitaire cellulaire des individus asymptomatiques exposés à la peste.

Méthodes

Des sérums humains provenant des foyers très actifs à Madagascar seront pris avant, pendant une épidémie de peste, et après la saison pesteuse, ainsi que des informations épidémiologiques et cliniques.

Les sérums positifs en anticorps anti-F1 seront encore testés contre un autre antigène spécifique de *Y. pestis* et la réponse cellulaire (TTL, profil de cytokines produit par les lymphocytes T, cytokines intracellulaires de PBMC) sera caractérisée.

Résultats & discussion

Ce projet a été présenté devant les membres du Comité National d'Éthique Malagasy. Il devrait permettre d'améliorer notre compréhension de la circulation de la peste et de la capacité de l'homme à résister plus ou moins efficacement à cette infection. Si confirmés, les cas asymptomatiques donneraient un moyen sans précédent de préciser les conditions qui définissent si un contact infectieux se transforme en maladie ou en une immunisation silencieuse. Cette information pourrait avoir d'importantes conséquences pratiques, car il peut conduire à des changements dans le système de surveillance peste et à l'identification de marqueurs prédictifs de susceptibilité à la peste.

Impact

Ce projet pourrait nous amener à proposer des mesures de prévention adaptées aux connaissances acquises sur la circulation de *Y. pestis* sous une autre forme.

Publications : néant

Communications orales ou affichées : néant.

Collection d'isolats de <i>Plasmodium falciparum</i> produisant des gamétocytes			GAM/Pf
Correspondant : Milijaona Randrianariveლოსია	Email : milijaon@pasteur.mg	Téléphone : + 261 20 22 412 72	Date : 10/12/2013
Co-investigateurs de l'IPM : Elisabeth Ravaoarisoa , Unité Paludisme, elisa@pasteur.mg			Lieux des travaux : Madagascar
Co-investigateurs hors l'IPM : Catherine Bourgouin , Institut Pasteur, Paris, cabourg@pasteur.fr			
Date de début : 1/12/2011	Date fin : 31/12/2013	Durée (mois) : 24	
Financements : IPP/ACIP, contrat no. A-06-2011			Budget total : 7000 €
Mots clés : <i>Plasmodium falciparum</i>, culture continue, gamétocyte, Madagascar			

Contexte et justification

La compréhension des mécanismes de la transmission et de la diffusion des souches de *Plasmodium falciparum* – notamment celles qui sont résistantes aux antipaludiques, est essentielle au développement ou à l'ajustement des mesures de lutte contre le paludisme. Les deux composantes majeures de la transmission sont les anophèles et les gamétocytes du parasite. Il n'y a que trois isolats de *P. falciparum* bien caractérisés produisant des gamétocytes afin d'étudier les mécanismes de transmission et de diffusion de souches. Ces isolats sont en culture depuis de nombreuses années et ne représentent qu'une très faible proportion de la diversité génétique des isolats circulants. Ainsi, il est crucial d'avoir une collection d'isolats de *P. falciparum* producteurs de gamétocytes des différents pays pour pouvoir mener des recherches approfondies et pertinentes sur les mécanismes de la transmission et développer des médicaments ou des vaccins capables de l'empêcher.

Objectifs

L'objectif principal de ce projet est d'établir une collection de souches de *P. falciparum* adaptées en culture continue et aptes à produire des gamétocytes infectant pour le moustique, à partir d'isolats présentant des fonds génétiques différents.

Méthodes

Pour des raisons logistiques, la collecte d'isolat a été effectuée à Maevatanana et Miandrivazo (dans la partie ouest de Madagascar). Les échantillons de sang veineux de malades impaludés ont été prélevés dans des tubes contenant de l'EDTA et acheminés vers l'Institut Pasteur de Madagascar à 15°C en moins de 24 heures. Des frottis sanguins ont été examinés pour la détermination de l'espèce plasmodiale présente. Les isolats de *P. falciparum* ont été mis en culture selon la méthode de Trager et Jensen dans du RPMI 1640 + Albumax. Au cours de la culture, si la parasitémie dépasse 5%, une dilution avec des hématies O+ non infectés (de la banque de sang) est effectuée. Les isolats qui s'adaptent en culture et producteurs de gamétocytes sont conservés dans l'azote liquide. Les isolats qui n'atteignent pas la parasitémie de 1% après 7 jours en culture sont éliminés.

Résultats et discussion

Dix isolats de *P. falciparum* ont pu être maintenus en culture pendant au moins un mois et sont à présent conservés en azote liquide. Trois sont de bons producteurs de gamétocytes. Le typage de *msp-1*, *msp-2*, *glurp*, *pfcr1*, *pfmdr-1*, *pfdhfr* et *pfdhps* sera réalisé sur les échantillons initiaux à partir des aliquots conservés à -20°C et sur les souches dérivées en culture continue.

Impact : (conséquences scientifiques, sanitaires et/ou sociétales)

Les isolats de *P. falciparum* de Madagascar adaptés en culture et producteurs de gamétocytes seront principalement mis à la disposition de la communauté de chercheurs pasteurienne pour l'étude de la transmission de parasite comme indiqué in supra. Aussi, ces isolats pourront être notamment transfectés avec des gènes mutés relatifs à la résistance de *P. falciparum* à l'artémisinine pour simuler l'émergence des mutations dans des isolats de Madagascar et mesurer le niveau de résistance acquise.

Publication : aucun

Communications orale ou affichée : aucun

Etude comparée des environnements génétiques des gènes de résistance de bactéries gram négatif			GenRBGN
Correspondant : Benoit GARIN	Email : bgarin@pasteur.mg	Téléphone : + 261 20 22 590 19	Date de rédaction 14/01/2013
Co-investigateurs de l'IPM - Tahiry Sylviane ANDRIAMANANTENA , Unité de bactériologie expérimentale, tahiry@pasteur.mg (Thèse)			Lieux des travaux : Antananarivo
Co-investigateurs hors IPM - Laurence RALAMBORANTO , Université d'Antananarivo, Faculté des Sciences, Département de Biochimie Fondamentale et Appliquée			
Date début : Novembre 2010	Date fin : Novembre 2013	Durée (mois) : 36	
Financements : Projet interne (IPM)			Budget total : 7500 €
Mots clés : Résistances aux antibiotiques, gènes de résistance, éléments mobiles, bactéries gram négatif			

Contexte & justification

Le présent programme s'intéresse aux bactéries de l'environnement résistantes aux antibiotiques et isolées dans un cadre hospitalier (*Chryseomonas*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Aeromonas*) ainsi qu'à des entérobactéries connues pour être à l'origine de certains gènes de résistance (*Kluyvera*, *Morganella*, *Citrobacter*) ou d'autres qui n'ont pas été inventoriées lors d'une première étude (*Providencia*, *Pantoea*, *Serratia*, *Proteus*). L'hôpital est un écosystème particulier où la pression de sélection de bactéries résistantes est élevée, avec des interactions multiples entre genres bactériens (flores des patients, bio-films, surfaces, matériels diagnostiques et thérapeutiques). C'est aussi une zone de multiplication et de dissémination de germes résistants aux antibiotiques, dont une partie est d'origine communautaire. La transmission par « transfert horizontal » de matériel génétique, est le principal mécanisme responsable de la dissémination des gènes de résistance au sein du monde bactérien et il concerne 80% des cas de résistances aux antibiotiques rencontrés en médecine humaine (Ploy et al., 2005).

Objectifs

L'objectif de ce travail est d'identifier les gènes de résistance aux antibiotiques et leur support génétique de bactéries gram négatif d'origine hospitalière et non-inventoriées jusqu'à présent.

Méthodes

Antibiogramme par méthode de diffusion des disques, CMI par E-test.

Gènes de Résistance par PCR et séquençages, Environnement génétique par caractérisation des plasmides (groupe incompatibilité), des intégrons (classe) et de leur mobilité.

Résultats & discussion

Les souches de l'étude ont été isolées lors de trois programmes de recherche, les PTR 189 et 222 ainsi qu'un projet Bactéries MultiRésistantes (BMR) Befelatanana. Le nombre de souches résistantes aux antibiotiques sélectionnées pour l'étude est de 32.

Nombre de souches résistantes aux antibiotiques

	C3g*	Cefoxitine	Carbapénème	Ciprofloxacine
<i>Stenotrophomona maltophilia</i>	7/7	7/7	7/7	3/7
<i>Pseudomonas spp.</i>	0/1	1/1	1/1	1/1
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1/1		0/1	0/1
<i>Chryseomonas luteola</i>	1/1	1/1	1/1	0/1
<i>Kluyvera spp.</i>	1/1	0/1	0/1	0/1
<i>Providencia spp.</i>	2/2	1/2	1/2	1/2
<i>Citrobacter spp.</i>	4/4	3/4	0/4	2/4
<i>Morganella morganii</i>	4/4	2/4	1/4	3/4
<i>Pantoea spp.</i>	2/2	0/2	1/2	2/2
<i>Proteus spp.</i>	4/4	2/4	0/4	2/4
<i>Serratia marcescens</i>	5/5	1/5	0/5	1/5

*Céphalosporine de 3^{ème} génération

Parmi les 33 gènes recherchés ciblant des résistances aux bêta-lactamines et aux fluoroquinolones, 11 ont été retrouvés au moins une fois.

Résistances ATB	Gènes de R	Nombre	Observations
C3g n=30	CTXM1	12	
	CTXM8	3	dont 3 associations avec CTXM1
	SHV	6	dont 2 associations avec CTXM1
	TEM	11	dont 8 associations avec CTXM1
Cefoxitine n=23	CMY-2	7	
	<i>cit</i>	10	dont 6 associations avec CMY-2
	<i>dha</i>	4	dont 1 association avec CMY-2 et citM
	<i>acc</i>	1	dont 1 association avec CMY-2
Carbapenemes n=14	Oxa-10	1	13 R non expliquées !
Fluoroquinolones n=15	<i>qnr</i>	8	
	Aac6(')-Ib	13	dont 7 associations avec qnr

Dix souches sont remarquables par leur arsenal génétique de résistance, mais il faudra, pour certaines souches et gènes de résistance, réaliser des essais de transférabilité des gènes pour savoir s'il ne s'agit pas d'un mécanisme chromosomique de résistance (céphalosporinase inductible) plutôt que plasmidique :

Bactéries	CTXM1	CTXM8	TEM	CMY2	cit	dha	OXA10	qnr	Aac6(')Ib
<i>P. rettgeri</i>				x	x		x	D	
<i>C. farneri</i>	x	x	x					B	x
<i>C. freundii</i> *	x		x		x			B	x
<i>M. morgani</i>	x							D	x
<i>M. morgani</i> *	x		x			x			
<i>Pantoea</i>	x	x	x					B	x
<i>S. marcescens</i>	x		x					B	x
<i>P. mirabilis</i>	x			x	x	x			

*2 *C. freundii* et 2 *M. morgani*

Actuellement la mobilité des supports génétiques des gènes de résistances sont en cours d'investigation par conjugaison et électroporation. Puis les groupes d'incompatibilité des plasmides et la caractérisation des éléments qu'ils contiennent (intégrons, cassettes, IS) seront faits.

Impact (conséquences scientifiques, sanitaires et/ou sociétales)

Les caractéristiques des supports génétiques de la résistance aux antibiotiques de ces genres bactériens n'ont pas encore été décrites à Madagascar. Ces résultats permettront d'alerter les autorités sanitaires sur les infections nosocomiales à BMR.

Publications : Sans objet à ce stade de l'étude

Communications orales ou affichées : Sans objet à ce stade de l'étude

Diagnostic de la leptospirose parmi les groupes à risque et les cas fébriles (Human Leptospirosis in Madagascar)			HLM
Correspondant : Benoit GARIN	Email : bgarin@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 590 19	Date de rédaction 18/01/2013
Co-investigateurs de l'IPM			Lieux des travaux :
<ul style="list-style-type: none"> - Ronan JAMBOU, Unité Immunologie, rjambou@pasteur.mg - Rindra RANDREMANANA, Unité Epidémiologie, rrandrem@pasteur.mg - Minoarisoa RAJERISON, Unité Peste, mino@pasteur.mg - Soanandrasana RAHELINIRINA, Unité Peste, raheli@pasteur.mg 			Antananarivo, Moramanga
Co-investigateurs hors IPM			
<ul style="list-style-type: none"> - P. Bourhy, CNR Leptospirose, Institut Pasteur, Paris - C. Goarant, Institut Pasteur de Nouvelle Calédonie - S. Breurec, Institut Pasteur de Bangui, RCA 			
Date début : 1/03/2013	Date fin : 28/02/2014	Durée (mois) : 12	
Financements : ACIP 2012 : A-22-2012, Institut Pasteur			Budget total : environ 260 000 €
Mots clés : Leptospirose humaine			

Contexte & justification

Tout mammifère sauvage, semi-domestique, de ferme ou de compagnie peut être source d'infection. La leptospirose est fréquemment une maladie professionnelle, affectant principalement les fermiers, les travailleurs des abattoirs, les animaliers, les vétérinaires, les collecteurs de rongeurs et les égoutiers.

On estime à plus de 500 000 le nombre de cas de leptospiroses sévères par an dans le monde avec un taux de mortalité supérieur à 10%. La saisonnalité de la maladie est très marquée, avec une recrudescence estivo-automnale liée à la chaleur et aux précipitations. Sa distribution géographique concerne donc surtout les pays chauds et humides : Asie du sud-est, Pacifique, Amérique latine, mais elle est décrite partout dans le monde y compris dans les pays tempérés.

Dans la plupart des pays en voie de développement, par manque de laboratoire compétent et par manque de sensibilisation des médecins à cette pathologie, la leptospirose est sous-diagnostiquée.

Les données d'incidences annuelles manquent donc dans la plupart des pays, en particulier en Afrique et au Moyen-Orient, mais de plus en plus de rapports suggèrent que la leptospirose est une maladie émergente. Face à cette situation l'Organisation Mondiale de la Santé a lancé une initiative pour que soit estimée plus précisément l'incidence mondiale de cette maladie infectieuse chez l'homme.

Dans l'Océan Indien, où se trouvent Madagascar, La Réunion, Mayotte et les Seychelles sont considérées comme des régions de forte endémie. La présence de rats, d'un faible niveau de vie de la population, d'activités liées aux sols boueux (rizières) de pluviométries fortes et de la plus haute incidence mondiale de la peste font de Madagascar un pays de probable endémie. Cependant, bien que les conditions semblent réunies, peu de cas de leptospirose ont été reportés chez l'homme ou chez les animaux.

En 1955, un cas de leptospirose humaine confirmée par sérologie (MAT) a été rapporté à Antalaha (côte nord-est de l'île) Il s'agit vraisemblablement du premier cas de leptospirose humaine (*L. australis*), confirmée sérologiquement, décrit dans la littérature.

Puis en 1969 l'équipe de Silverie a conduit une étude à Tolilara. 51% des patients ayant soit une suspicion clinique de leptospirose, soit exerçant une profession à risque étaient positifs avec les sérogroupes Tarassovi, Grippytyphosa, Hebdomadis et Australis.

Cependant, les quelques études conduites chez l'homme depuis lors, n'ont pas réussi à confirmer ces résultats. Ainsi en 1978, sur 2 646 sérums humains récoltés à Antananarivo sans signes de leptospirose, les quelques cas suspects de leptospirose dépistés par le MAT n'ont pas pu être confirmés cliniquement. Plus tard, en 2001, sur 105 sérums de sujets professionnellement exposés, seul un était à la limite du seuil de positivité du MAT (séro groupe Canicola).

Chez les animaux, aucune séropositivité notable n'avait été trouvée chez les chiens, moutons, ânes ou porcs lors d'une étude menée en 1956. Depuis 1969, où des séroprévalences de 46% chez les bovins et 8% chez les porcs avaient été retrouvées par Silverie (Silverie *et al.* 1969), les études n'ont donné, à l'instar de l'homme, que des résultats décevants.

En 1978, à Marovitsika-Anjiro aucune souche pathogène n'avait été isolée à partir de la culture de reins de 55 *Rattus rattus* et 50 *Pteropus rufus* et en 2001, aucun portage n'avait été détecté par PCR dans les reins de 115 rats, 50 zébus et 13 porcs de plusieurs localités.

Mais l'isolement et la caractérisation en 2008 d'une souche proche des isolats Mahorais provenant d'un patient ayant séjourné à Madagascar et la mise en évidence par RT-PCR en 2010 d'un important réservoir de leptospires chez des petits mammifères, justifient cette ACIP à Madagascar.

Objectifs

Evaluer les séroprévalences et incidences de la leptospirose dans deux populations à risque.
Dépister les cas cliniques parmi les syndromes fébriles recrutés hors hôpital.

Méthodes

Population étudiée

- Etude de cohorte sur les populations à risque

Personnel des voiries urbaines, suivies par le service médical de l'institution ainsi que les auxiliaires vétérinaires de Moramanga en contact étroit avec les troupeaux. Ce personnel pourrait être prélevé pour sérologie deux fois dans l'année (sérologie transversale) et un diagnostic de leptospirose pourrait être fait au coup par coup lors de symptomatologie évocatrice.

- Cas fébriles recrutés au CBC et à partir des cohortes

Techniques de laboratoire

Prélèvements de sang et d'urine

Culture bactériologique

L'isolement bactériologique sera réalisé en milieu EMJH à partir du sang et des urines.

- MAT

Le principe de cette technique consiste à incuber le sérum du patient avec différentes souches vivantes de leptospires puis à évaluer le degré d'agglutination au microscope à fond noir. Il détecte les IgM et IgG et permet aussi de déterminer leur titre.

- ELISA

ELISA-SERION : Les IgG/IgM *Leptospira* SERION ELISA *classic* sont des tests de caractérisation d'anticorps humains spécifiques du genre *Leptospira*.

ELISA-PANBIO : Le kit *Leptospira* ELISA IgM de Panbio permet la détection qualitative des IgM de *Leptospira* dans le sérum et convient donc au diagnostic des leptospiroses aiguës.

- PCR en temps réel (qPCR)

L'extraction d'ADN à partir du sang (200µl) et de l'urine (200µl) sera réalisée grâce au kit QIAamp DNA minikit de Qiagen. Utilisation de la PCR en temps réel avec la technologie Taqman sur le gène *rrs* (ARNr 16S) publiée par Smythe en 2002.

Résultats & discussion

Début des inclusions mars 2013.

Impact (conséquences scientifiques, sanitaires et/ou sociétales)

La mise en évidence de cas de leptospiroses humaines à Antananarivo et à Bangui pourra décider de la mise en place d'une surveillance épidémiologique de cette maladie dans ces deux pays.

L'accroissement du nombre de souches collectées à travers le monde et l'étude de son génome permettra de mieux comprendre les voies de dissémination de ce pathogène et son évolution.

Validation du test kit ELISA CNRL et des bandelettes ACIP 2008-18

Publications : néant

Communications orales ou affichées : néant.

Mélioidose			HMelioid
Correspondant : Benoit GARIN	Email : bgarin@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 590 19	Date de rédaction 14/01/2013
Co-investigateurs de l'IPM - Vaomalala RAHARIMANGA , Unité d'épidémiologie, rvmalala@pasteur.mg - Innocente DJAOMALAZA , MEC Mahajanga, djaomalazainnocente@yahoo.com			Lieux des travaux : Mahajanga, Antananarivo (IPM), Madagascar Bangui, Centrafrique
Co-investigateurs hors IPM Sébastien BREUREC , Unité de biologie médicale, Institut Pasteur de Bangui, Centrafrique			
Date début : 1/09/2011	Date fin : 1/03/2013	Durée (mois) : 12	
Financements : Actions Concertées Inter-Pasteuriennes (ACIP)			Budget total : 44 823,70 €
Mots clés : Mélioidose, <i>Burkholderia pseudomallei</i>, tellurique, septicémie			

Contexte & justification

Burkholderia pseudomallei est une bactérie saprophyte retrouvée dans le sol et l'eau des zones endémiques. Elle est située dans la profondeur du sol pendant la saison sèche et après des pluies importantes elle remonte plus en surface et peut même être présente dans l'air. Cette bactérie est transmise à l'homme ou aux animaux exposés à des sols humides ou des eaux de surface par voie transcutanée ou, plus rarement, par inhalation ou ingestion. Elle est endémique dans le sud-est Asiatique et le Nord de l'Australie où la plupart des études d'envergure ont été conduites. La Mélioidose est aujourd'hui classée dans les maladies infectieuses émergentes, mais peu de données existent sur sa présence en Afrique bien que des cas humains et animaux aient été rapportés. Il devient donc utile de clarifier la situation en Afrique à travers des études épidémiologiques.

Objectifs

- Chercher la présence de cas humains de mélioidose à Madagascar, en Centrafrique et au Sénégal.
- Identifier des facteurs de risque de contracter la maladie.
- Déterminer la structure et la diversité génétique des souches isolées.
- Comparer les clones obtenus avec les clones internationaux
- Préparer des études ultérieures humaines et des sols pour mieux comprendre les relations entre les souches environnementales et les souches pathogènes

Méthodes

Etude

Il s'agit d'une étude transversale en milieu hospitalier d'une durée de 12 mois. L'échantillon de patients inclus comprendra tous les patients qui correspondront aux critères d'inclusion (syndrome septicémique, âge > 5ans) et qui auront donné leur agrément pour participer à l'étude. L'agrément du Comité d'Ethique du Ministère de la Santé de chaque pays participant sera demandé.

Prélèvements

Les prélèvements biologiques comprendront uniquement des hémocultures qui seront acheminés au laboratoire pour identification et antibiogramme.

Culture et identification

Les hémocultures seront analysées, d'une part, comme des hémocultures classiques (identification de la bactérie+antibiogramme) et, d'autre part, ensemencées sur milieu d'Ashdown avec une incubation de 24 à 48 heures à 37°C pour détection et identification de *B. pseudomallei*. Les résultats de l'hémoculture seront rendus au médecin.

Typage moléculaire des souches

Les ADN de *B. pseudomallei* seront envoyés à l'Imperial College à Londres pour typage par MLST outil permettant l'analyse phylogénétique des populations de *B. pseudomallei*.

De plus, l'ADN de *B. pseudomallei* sera testé pour rechercher la présence de gènes de virulence, comme les îlots de pathogénicité ou des marqueurs géographiques comme les locus BTFC/YLF qui peuvent séparer les souches en fonction de leur origine, Australienne ou du Sud-Est Asiatique. Cela fournira d'importantes informations sur l'évolution de cette bactérie à Madagascar.

Parmi les souches isolées, celles qui présenteraient un intérêt particulier pourraient être entièrement séquencées par l'intermédiaire du World Genome Project.

Bio-banque

Les souches de *B. pseudomallei* et leur ADN, les autres souches isolées et les prélèvements biologiques seront conservés dans une bio-banque dans les Instituts participants.

Gestion et analyse des données

Les données collectées seront celles obtenues à travers les interrogatoires menés sur le malade et celles obtenues au décours des examens de laboratoire.

Après saisie sur Excel, les données seront analysées sous Stata. Une recherche de facteur de risque de la maladie sera faite à partir des données récoltées par interrogatoire.

Résultats & discussion

La première inclusion a été faite le 5/04/2012. Au 31/12/2012, 80 patients ont été inclus. Le projet prévoit 400 inclusions sur une année, ce rythme correspond à 120 patients par an. Dans cet ACIP, le Sénégal devait participer au projet, mais pour des raisons de faisabilité ce site a été abandonné. Nous avons donc demandé à la DI à ce que les deux sites restant, Centrafrique et Madagascar, puissent bénéficier d'un budget supplémentaire, de manière **i)** à augmenter la durée d'inclusion d'une année, **ii)** à pratiquer deux hémocultures par patient au lieu d'une et **iii)** à ajouter d'autres sites d'inclusion, notamment l'hôpital de Toliara, car un cas de Mélioïdose diagnostiqué à La Réunion provenait de cette région. Nous attendons l'accord de la DI. Le site de Marovoay a été abandonné car le CHD2 ne fonctionne pas de façon appropriée au recrutement de patients dans une étude clinique. Actuellement à Mahajanga, 4 sites sont inclus, le CHU d'Androva, l'hôpital Luthérien, et deux dispensaires. Les médecins s'impliquent insuffisamment dans le projet et une étude de rémunération individuelle est en cours.

Sur le plan bactériologique, 9 patients ont une hémoculture positive (11%), 3 *Haemophilus*, 2 Entérobactéries (*Serratia*, *Pantoea*), 2 *Pseudomonas*, 1 *Bacillus* et 1 *S. aureus*. Aucune *Burkholderia pseudomallei* n'est identifiée à ce jour.

Impact

Jusqu'à ce jour, peu de données sont disponibles sur l'épidémiologie de la mélioïdose en Afrique et cette étude est la première à être mise en œuvre pour essayer de combler cette lacune. La présence de *B. pseudomallei* n'a jamais été recherchée lors d'études cliniques à grande échelle et celle-ci vise à savoir si Madagascar et la Centrafrique sont ou non des régions d'endémicité pour la mélioïdose.

Le diagnostic effectif des patients infectés par *B. pseudomallei* devrait radicalement changer leur évolution. Une meilleure connaissance du diagnostic par les médecins et les biologistes devrait permettre une prise en charge plus précoce des patients et par conséquent diminuer le taux de létalité. Une large information et sensibilisation des autorités sanitaires permettrait que cette maladie soit enfin prise en compte au plus haut niveau.

Dans l'hypothèse où des cas de Mélioïdose seraient identifiés, les caractéristiques moléculaires des souches isolées pourraient être comparées aux données existantes, permettant d'améliorer les connaissances sur les interrelations entre les souches composant la population globale de *B. pseudomallei*. De plus, la phylogénie de ce germe n'est pas complètement élucidée du fait du nombre limité de souches disponibles en dehors des zones endémiques et du nombre restreint de régions étudiées. La découverte de nouvelles souches permettrait d'éclairer l'histoire évolutive de cette bactérie, sa variabilité génétique, notamment en association avec sa virulence. Le fait d'inventorier de nouvelles régions géographiques doit contribuer à mieux comprendre l'origine et la dissémination de cette bactérie dans le monde.

Publications : Aucune.

Communications orales ou affichées : Aucune.

Facteurs associés à la sévérité des infections par les virus de la grippe à Antananarivo (IMMI)			IMMI
Correspondant : Soatiana RAJATONIRINA	Email : soatiana@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 8/01/2013
Co-investigateurs de l'IPM : - Jean Michel Héraud , unité de virologie, CNRG, jmheraud@pasteur.mg - Frédérique Randrianirina , Centre de Biologie Clinique, frederique@pasteur.mg			Lieux des travaux : Antananarivo (CENHOSOA)
Co-investigateurs hors IPM : Services du Centre Hospitalier Soavinandriana (CENHOSOA)			
Date début : 16/02/2012	Date fin : 31/12/2013	Durée (mois) : 22	
Financements : IMMI, PTR351, RIIP			Budget total : 87 575 €
Mots clés : Virus grippaux, Infections respiratoires sévères, Co-infection			

Contexte & justification

Si aujourd'hui des informations sont disponibles pour les syndromes pseudo grippaux ou la grippe bénigne à travers les données de la surveillance sentinelle à Madagascar, il n'y a que très peu de données sur les formes graves d'infections par les virus grippaux et la part des co-infections, d'où la mise en place de cette étude.

Objectifs

L'objectif principal de ce projet est d'identifier et de caractériser les facteurs épidémiologiques, cliniques, bactériologiques, virologiques et immunologiques associés au développement des formes graves de la grippe dans les pays en développement, en portant une attention particulière aux co-infections.

Méthodes

Le projet de recherche consiste en une étude cas-témoins multicentrique réalisée en Asie (Cambodge) et en Afrique (Sénégal, Cameroun, Madagascar) chez les patients infectés par le virus de la grippe. Les cas correspondent aux formes graves de la grippe qui nécessitent une hospitalisation, et les témoins, aux formes modérées avec une prise en charge ambulatoire. Le recrutement est effectué lors des périodes de forte circulation des virus grippaux. Après consentement, les patients présentant des symptômes d'infections respiratoires sévères sont recrutés et directement testés pour la grippe. Un test positif à la grippe conditionne l'inclusion. Un total de 45 cas et 180 témoins sera inclus dans l'étude. Suite à un interrogatoire, les données épidémiologiques, sociodémographiques et cliniques sont recueillies et des prélèvements nasopharyngés, de sang, de selles et d'urines sont effectués et envoyés au CNRG et au CBC de l'IPM pour y être analysés.

Résultats & discussion

Au total jusqu'au 31 août 2012 nous avons recruté 31 cas et 51 témoins (figure 1). La moyenne d'âge des patients était de 11,4 ans [IC95% : 7,2-15,5] allant de 27 jours à 81 ans; 72,3% des patients inclus étaient âgés de moins de 5 ans. Le sex-ratio (Homme/Femme) était de 1,05.

La grippe de type A (H3N2) (25/31) et les Virus Respiratoires Syncytiaux (VRS) (12/31) sont les virus majoritairement retrouvés chez les patients hospitalisés pour Infection Respiratoire Aigüe Sévère (IRAS). Tandis que pour les patients vus en traitement ambulatoire, la grippe de type A(H3N2) (35/51) suivie de la grippe de type B (16/51) sont les plus rencontrées. La grippe A représentée par le sous type A(H3N2) (68/118) avait le plus circulé durant cette première vague épidémique. Le pic de circulation de la grippe A(H3N2) se situait à la semaine 24. Un total de 29 patients (35%) présentait une co-infection dont 16 (51,6%) patients hospitalisés pour IRAS. L'association la plus souvent rencontrée est A(H3N2) et VRS.

Un décès a été enregistré durant cette vague de circulation grippale, il s'agissait d'un patient âgé de 6 mois hospitalisé pour IRAS (CAS) séropositif au VIH et mono infecté par la grippe A(H3N2).

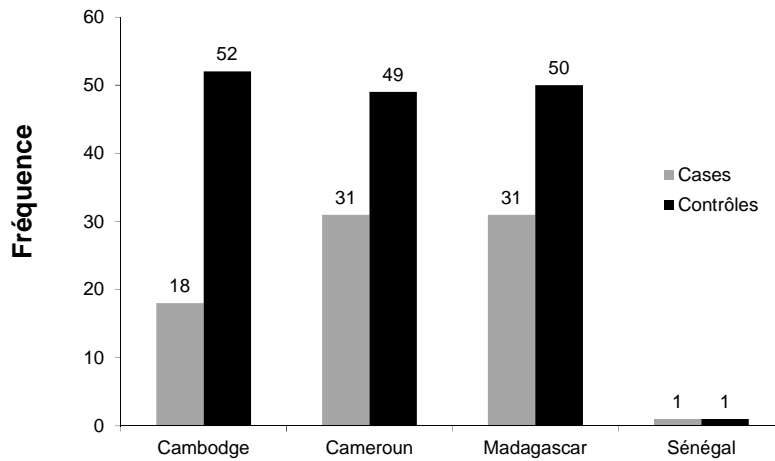


Figure 1 : Nombre de cas et de contrôles par pays, année 2011-2012

Conclusion

Ce travail devrait permettre d'identifier des facteurs liés à la gravité de la grippe et constituera une base d'information importante pour documenter les infections respiratoires et notamment mettre l'accent sur la part des infections d'origine virale dans les pays en développement.

Impact

Ces données serviront à mieux informer les politiques de santé publique en matière de gestion des IRAS, de prévention et de contrôle à Madagascar.

Communications orales ou affichées : Aucune

Test de diagnostic rapide (LAMP) pour la détection des Résistances aux antibiotiques**LAMPIK**

Correspondant : **Benoit GARIN** Email : bgarin@pasteur.mg Téléphone : +261 20 22 590 19

Date de rédaction
18/01/2013

Co-investigateurs de l'IPM

- **Ronan JAMBOU**, Unité Immunologie, rjambou@pasteur.mg
- **Rindra RANDREMANANA**, Unité Epidémiologie, rrandrem@pasteur.mg
- **Minoarisoa RAJERISON**, Unité Peste, mino@pasteur.mg
- **Anjanirina RAHANTAMALALA**, Unité Immunologie, anjanirina@pasteur.mg

Lieux des travaux :
**Antananarivo,
Mahajanga,
Antsirabe**

Co-investigateurs hors IPM

- **M Randria**, Laboratoire de biologie moléculaire, CHU Befelatanana
- **J Holianjavony**, Hôpital de district, Antsirabe
- **M. Razafimahefa**, Laboratoire de biologie clinique, Hôpital d'Androva, Mahajanga
- **TB Nutman**, Clinical Parasitology Unit, JIAID, Bethesda, USA

Date début : **1/11/2012** Date fin : **31/10/2015** Durée (mois) : **12**

Financements :
Grant Dedonder Clayton 2012

Budget total :
environ **36 000 €**

Mots clés : **POC, loop mediated isothermal amplification, résistance bactérienne aux antibiotiques**

Contexte & justification**Contexte malagasy**

Des études principalement hospitalières, ont montré la présence de plasmides porteurs de gènes de résistances aux β -lactamines chez les entérobactéries avec une prédominance de TEM1, de SHV12 et de CTX-M15 (publication en cours). Une étude sur les méningites infantiles à Antananarivo a été menée il y a 10 ans. *Streptococcus pneumoniae* était le germe le plus souvent retrouvé (45%), mais toutes les souches (n=54) étaient sensibles à la pénicilline. Une nouvelle étude incluant des souches cliniques et de portage est en cours, pour connaître leurs sérotypes et leur sensibilité aux antibiotiques.

Les laboratoires hospitaliers n'ont pas les moyens de réaliser des analyses bactériologiques et des antibiogrammes. Les patients reçoivent des antibiothérapies sans qu'elles soient adaptées à la sensibilité des germes par absence de prélèvements biologiques. Cette absence d'analyses de bactériologie est un frein à l'obtention de données épidémiologiques précises sur les résistances aux antibiotiques à Madagascar.

Dans les pays en voie de développement (PVD), pour décentraliser les diagnostics, il est nécessaire de mettre à la disposition des laboratoires périphériques, des tests diagnostiques de proximité, bon marché. Des techniques innovantes basées sur l'amplification isothermique de l'ADN ont été développées pour le diagnostic de virus, bactéries et parasites. Parmi elles, la LAMP (Loop mediated isothermal Amplification) a démontré des propriétés compatibles avec nos objectifs de diagnostics de proximité : **a)** pas de nécessité de thermocycleur **b)** pas de nécessité d'extraction sophistiquée de l'ADN **c)** sensibilité et spécificité élevées **d)** cycle court d'amplification de 60mn **e)** résultats lisibles directement à l'œil nu.

La LAMP semble être un bon candidat pour être transférée dans les laboratoires des hôpitaux de district de manière à renforcer les réseaux de surveillance nationaux et les collaborations.

L'Institut Pasteur de Madagascar souhaite développer cette technique, en collaboration avec des partenaires industriels, dans plusieurs directions, mais en priorité pour la détection des résistances bactériennes aux antibiotiques.

Objectifs

Mettre à la disposition des PVD des tests diagnostiques basés sur la biologie moléculaire (technique LAMP), d'utilisation simple, peu onéreux, dédiés à l'identification de bactéries pathogènes et de gènes de résistances aux antibiotiques.

Méthodes

La LAMP a déjà été utilisée dans l'identification de certaines bactéries (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*) et de certains gènes de résistances (NDM-1, IMP-1, VIM-2) après culture conventionnelle de ces bactéries. Notre projet est ciblé sur la détection dans des liquides stériles de 2 bactéries responsables d'une forte proportion des infections, *Escherichia coli* dans les

urines avec détection de TEM1 et CTX-M1 et *Streptococcus pneumoniae* dans les LCR avec détection du gène *pbp2b*.

LAMPIK (Loop mediated isothermal Amplification Kit)

Cette technique sera développée à l'IPM où la plupart des laboratoires utilisent les techniques de biologie moléculaire pour l'identification et la caractérisation des pathogènes. Un chercheur Malagasy sera envoyé dans un laboratoire de référence (Bethesda, NIH) pour apprendre cette technique. Le transfert sera ensuite fait dans 2 laboratoires d'hôpitaux périphériques à Antsirabe et Mahajanga.

Résultats & discussion

Stage de formation au NIH : novembre 2012

Impact

Si cette technique s'avère transférable dans les laboratoires de PVD et plus pérenne que les techniques de bactériologie, elle permettra non seulement une meilleure prise en charge des patients, mais aussi l'insertion de ces laboratoires dans des réseaux de surveillance des résistances aux antibiotiques, nationaux et internationaux. Ce dernier aspect est fondamental pour que l'on puisse obtenir des données sur la situation de la résistance aux antibiotiques dans ce type de pays, données qui manquent cruellement à ce jour.

Publications : néant

Communications orales ou affichées : néant

Modélisation du risque de tuberculose pulmonaire et étude de flux des tuberculeux			MORITUB
Correspondant : Fanjasoa RAKOTOMANANA	Email : fanja@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 15/03/2012
Co-investigateurs de l'IPM - Sitraka RAKOTOSAMIMANANA , Unité d'Epidémiologie, rsitraka@pasteur.mg - Léonorin MAHARAVO , Unité d'Epidémiologie, mleonorin@pasteur.mg - Harija MANDROSOVOLOLONA , Unité d'Epidémiologie, harija@pasteur.mg			Lieux des travaux : Antananarivo, Madagascar
Co-investigateurs hors IPM Sources des données : Centre de Diagnostics et de Traitement (CDT) de la Communes Urbaine d'Antananarivo, CDT Ambohibao, CDT Fenoarivo, CDT Tanjombato			
Date début : 1/08/2011	Date fin : 30/08/2012	Durée (mois) : 12	
Financements : Projet interne (IPM)			Budget total : 3075 €
Mots clés : Agrégats spatiaux, flux, tuberculose, Antananarivo			

Contexte & justification

Les études de la distribution des cas de tuberculose pulmonaire, à microscopie positive des années 2004-2006, dans la ville d'Antananarivo ont permis de mettre en évidence des zones d'agrégation de cas de tuberculose, significative au niveau des Fokontany du 1^{er} et 4^{ème} arrondissement. Une nouvelle étude sur les malades de 2010-2011 visait à valider le modèle des risques obtenu lors de cette précédente étude avec un intervalle de cinq ans environ et à détecter une modification du patron de distribution des cas de tuberculose.

L'influence des facteurs socio-économiques sur la transmission de la tuberculose et le risque de développer la tuberculose maladie est un fait connu mais ce qui dicte les choix des malades par rapport au centre de traitement n'est pas encore bien documenté. L'étude sur les connaissances, attitudes et pratiques des malades (CAP) vis-à-vis de leur maladie permettrait de comprendre le flux de recherche de soins. Il s'agissait d'étudier les facteurs liés à ces attitudes et pratiques par rapport à la recherche de soins.

La connaissance des malades par rapport à la tuberculose est importante pour la compliance au traitement et leur comportement vis-à-vis de la maladie. Outre la modélisation spatiale des risques de tuberculose pulmonaire, il serait aussi intéressant de connaître l'influence des CAP des malades et de la population sur le risque de tuberculose.

Objectifs

- Proposer un modèle spatio-temporel des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive dans la ville d'Antananarivo.
- Chercher une éventuelle modification de la distribution et de l'agrégation spatiale des cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive et évaluer sur ce nouveau jeu de données le changement du modèle de risque obtenu lors de l'étude effectuée sur les malades des années 2004-2006.
- Documenter l'itinéraire des malades avant leur traitement, plus particulièrement leurs CAP vis-à-vis de leur maladie et ce qui motive leur choix par rapport à la recherche de soins et l'utilisation des Centres de Diagnostic et de Traitement.
- Evaluer les CAP des personnes non malades et étudier leur perception concernant la tuberculose.

Méthodes

La modélisation des risques de tuberculose a été effectuée à partir des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM+), résidant dans la commune urbaine d'Antananarivo, déclarés dans les registres de tuberculose des 18 CDT et des 3 CDT de la périphérie, de juillet 2010 à juin 2011. Les agrégats spatiaux de tuberculose ont été déterminés avec la méthode de balayage spatial de Kulldorff, puis intégrés dans un Système d'Information Géographique.

La carte de flux a été réalisée à partir d'une matrice origine et destination, respectivement des quartiers de résidence et de 16 centres de traitement de la commune urbaine et 2 centres en périphérie. Le choix des malades pour l'étude CAP des malades tuberculeux a été effectué en calquant leur origine, soit des zones de forte agrégation spatiale, de faible agrégation spatiale et des zones ne présentant pas d'agrégation spatiale.

L'étude CAP chez des individus non malades a été effectuée en tenant compte du modèle de risques de la tuberculose pour compléter l'étude CAP des malades tuberculeux. Il s'agissait d'apprécier globalement

la perception de la tuberculose dans la population générale et son influence sur les risques de tuberculose.

Résultats & discussion

Nous avons observé 1108 nouveaux cas de tuberculose pulmonaire enregistrés. L'incidence de la tuberculose pulmonaire a été de 85,2 cas pour 100 000 habitants. Des zones d'agrégation significative ont été mises en évidence au niveau des 1^{er} et 4^{ème} arrondissements. L'étude des flux des malades par rapport à la recherche de soins et de traitements de la tuberculose a montré la concentration des malades au niveau de deux centres de traitement.

Cette étude confirme les facteurs de risques identifiés lors des études précédentes avec la persistance des agrégations des cas de tuberculose pulmonaire au niveau de ces deux arrondissements. Un effort est encore à fournir en matière d'information, d'éducation et de communication pour inciter les malades à bénéficier de la proximité des centres de traitement

L'étude du comportement, attitude et pratique des sujets non malades a montré la relation avec la distribution spatiale des tuberculeux. Le niveau de connaissance des participants sur la tuberculose est régi par l'existence d'un vécu de la tuberculose. Malgré la décentralisation des centres de diagnostique et de traitement, au niveau des formations sanitaires, les plus connus par les participants demeurent l'hôpital de Fenoarivo (situé en dehors de la Commune Urbaine d'Antananarivo), l'établissement universitaire de soins et de santé publique Analakely et le service des maladies respiratoires de Befelatanana (parmi les deux grands établissements de soins de la ville).

Impact : (conséquences scientifiques, sanitaires et/ou sociétales)

Le projet va permettre de valider le modèle obtenu lors des études précédentes. Il permettra également de disposer d'un outil moderne et duplicable de détection d'agrégats spatiaux. Le modèle pourrait être transposé aux données des autres grandes villes de Madagascar.

Les résultats de l'étude du flux et de l'enquête CAP des malades permettront de détecter la faiblesse du système (Information Education et Communication, répartition des centres de diagnostics et de traitement de la tuberculose, formation des agents de santé et/ou personnel médical...). La connaissance de l'itinéraire des malades permettra de savoir ce qu'il faut renforcer en matière d'Information, Education et Communication afin de détecter précocement les cas susceptibles de transmettre la maladie. Ils permettront d'améliorer l'orientation et la prise en charge des tuberculeux afin d'assurer un meilleur suivi des traitements. La finalité est de pouvoir diminuer le nombre de cas secondaires d'échec au traitement et des perdus de vue.

Publication : en cours de rédaction

Communication affichée : V^{ème} Congrès international d'Epidémiologie, ADEL/EPITER, Bruxelles, Belgique, du 12-14 septembre 2012, Prix du Meilleur Poster décerné par Epiter.

**Investigation des facteurs associés avec le risque d'infection plasmodiale
dans les Régions de Vatovavy Fitovinany et d'Atsimo Atsinanana :
Etudes entomologiques**

PALEPI-SE

Correspondant : **Nohal ELISSA** Email : nelissa@pasteur.mg Téléphone : +261 20 22 590 04 Date de rédaction : 19/03 au 4/04/2012

Co-investigateurs de l'IPM

- **Jocelyn RATOVOVONJATO**, Unité Entomologie médicale, ratov@pasteur.mg
- **Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA**, Unité Paludisme, milijaon@pasteur.mg
- **Thomas KESTERMANN**, Unité Paludisme, thomask@pasteur.mg
- **Patrice PIOLA**, Unité Epidémiologie, ppiola@pasteur.mg

Co-investigateur hors IPM

- **Alice ZILERA**, PNL, Ministère de la Santé Publique
- **Rakotoson RAHARIMANGA**, PNL, Ministère de la Santé Publique

Mots clés : **Investigation, Epidémie, Paludisme, Sud Est, Madagascar**



Contexte & justification

Du mois de novembre 2011 au début de mois de mars 2012, une augmentation (tout âge) anormale de la morbidité (2 à 10 fois) et de la mortalité palustre a été constatée dans la Région de Vatovavy Fitovinany et dans la Région d'Atsimo Atsinanana. Une rupture fréquente des ACTs a été signalée dans les deux régions.

Plusieurs hypothèses possibles ont été avancées pour expliquer cette recrudescence : rupture ou ravitaillement très irréguliers des ACTs depuis novembre 2011 dans toutes les régions ; inefficacité (dernière distribution en 2009) ou utilisation incorrecte des MIDs ; décès liés au retard du traitement favorisant l'évolution du paludisme simple au paludisme grave; agents communautaires non fonctionnels, absences très longues du personnel de Santé; retard de la prémunition avec l'utilisation des MIDs (tous les âges sont concernés) ; facteurs climatiques.

Une mission d'investigation de l'épidémie de paludisme, suspectée dans les districts d'Ifanadiana et de Farafangana depuis novembre 2011 a été conduite par une équipe mixte de l'Institut Pasteur de Madagascar et du PNL du 19 mars au 4 avril 2012.

Objectif principal

Identifier les facteurs associés avec le risque d'infection plasmodiale dans les Régions de Vatovavy Fitovinany et d'Atsimo Atsinanana pendant la période décembre 2011-mars 2012.

Objectifs spécifiques entomologiques

Evaluation de la résistance des vecteurs à l'insecticide utilisé sur les moustiquaires, recherche d'une modification de la faune vectorielle, et évaluation de la rémanence de l'activité insecticide des moustiquaires utilisées.

Sites d'études

Villages d'Ambodiaviavy (Ifanadiana) et de Manombo (Farafangana), Régions de Vatovavy Fitovinany et d'Atsimo Atsinanana.

Méthodologie

1. *Echantillonnage* : a) sites sélectionnés aléatoirement dans la liste des fokontany des régions concernées et sondage aléatoire en grappe dans des sites sélectionnés; b) dans chacun des deux villages, les maisons échantillonnées pour mener les enquêtes entomologiques font partie des maisons dans lesquelles des enquêtes séro-épidémiologiques ont été parallèlement menées; c) échantillonnage de 40 moustiquaires utilisées dans les sites investigués (2 moustiquaires par site).

2. *Plusieurs méthodes de capture ont été suivies* : a) capture sur homme en intérieur et extérieur, toute la nuit pendant 3 nuits dans chaque village pour estimer le taux d'agressivité; b) récolte des moustiques dans leurs lieux de repos en intérieur (par pyréthrage) et extérieur (dans les puits Muirhead Thomson) afin de calculer l'endophilie et l'exophilie; c) prospection de gîtes larvaires.

3. *Identification*, dissection des femelles vectrices pour le calcul des taux de parturité et conservation des vecteurs individuellement dans une plaque de microtitration à sec.

4. *Identification* par PCR des espèces membres du complexe *An. gambiae*.

5. *Evaluation* des indices sporozoïtiques et analyse des repas sanguins par ELISA.

6. *Statut de résistance* par les tests de résistance OMS.

7. *Bioefficacité* et intégrité des moustiquaires imprégnées selon les standards OMS.

Résultats

Pendant les 3 nuits de captures qui ont été effectuées dans les 2 villages, Ambodiaviavy – Ifanadiana et Manombo – Farafangana, 936 moustiques composés de 6 genres et 25 espèces ont été capturés dans les deux villages : 285 à Ambodiaviavy et 651 à Manombo.

Aucun Anophèles adulte n'a été collecté dans tous les gîtes de repos à l'extérieur des maisons. Par ailleurs, aucune larve d'Anophèles n'a été trouvée ni dans les gîtes larvaires potentiels à l'intérieur et à proximité du village.

Les résultats de l'enquête entomologique de la Côte Est montrent que :

a) **A Ambodiaviavy - Ifanadiana**

- deux espèces vectorielles sont présentes *An. gambiae* et *An. mascarensis*
- *An. gambiae* (nb = 96) est retrouvé en plus grand nombre que *An. mascarensis* (nb = 70)
- *An. gambiae* est indifféremment endo et exophage (malgré le faible nombre capturé) tandis que *An. mascarensis* tend à l'endophagie.

b) **A Manombo - Farafangana**

- Trois espèces vectorielles sont présentes *An. gambiae*, *An. funestus* et *An. mascarensis*
- *An. mascarensis* (nb = 170) est retrouvé en plus grand nombre que *An. gambiae* (nb = 6) et *An. funestus* (nb = 5)
- *An. mascarensis* est exophage ; le nombre d'*An. gambiae* et *An. funestus* est insuffisant pour l'analyse
- présence de *An. funestus* à l'intérieur des maisons.

c) Les résultats des **tests de sensibilité** aux insecticides suggèrent qu'*An. gambiae* d'Ambodiaviavy-Ifanadiana) et *An. mascarensis* de Manombo - Farafangana étaient sensibles à la Deltaméthrine 0,05%.

d) **Marques et ancienneté des moustiquaires**

Premièrement, nous avons noté la diversité des marques (Olyset, Permanet, Super moustiquaires et Interceptor) et par conséquent des insecticides (Deltaméthrine, Perméthrine et alpha-cyperméthrine) imprégnant les moustiquaires récoltées dans le Sud Est. D'après les réponses lors des enquêtes épidémiologiques, certaines moustiquaires ont été acquises en 2007, 2009 (3 ans avant l'étude), d'autres en 2010, pour le reste des moustiquaires nous n'avons pas pu obtenir les précisions quant à la date d'obtention de ces moustiquaires.

e) **Intégrité des moustiquaires**

Sur les 40 moustiquaires échantillonnées, une seule ne comportait aucun trou. Les MILD collectées sur le terrain présentaient un très grand nombre de trous donnant un indice pondéré de trous (indice OMS) de 856 (minimum=0 et maximum=4295). Il est à noter que la majorité des MILD échantillonnées présentait des trous importants en taille (laissant passer le pouce). D'autre part, les moustiquaires de marque « interceptor » présentaient moins de trous que les « permanet » et les « olyset ».

f) **Efficacité des moustiquaires** : 39 moustiquaires ont été testées. Concernant le pourcentage de moustiques knocked-down (KD \geq 95 %), seule une moustiquaire répondait aux exigences d'efficacité selon la norme OMS. Concernant le pourcentage de mortalité des moustiques (\geq 80 % de mortalité), aucune moustiquaire testée ne répondait aux exigences d'efficacité selon la norme OMS, même en augmentant jusqu'à 30 minutes le temps d'exposition des moustiques aux MILD. Selon nos résultats, les moustiquaires testées ne répondent plus aux critères de l'OMS en termes d'efficacité insecticide.

Impact : (conséquences scientifiques, sanitaires et/ou sociétales)

Recommandations émises au Ministère de la Santé concernant les moustiquaires imprégnées.

Publications : Rapports transmis au Ministère de la Santé Publique.

Communications orales ou affichées : néant.

Dépistage et riposte à la recrudescence du paludisme			RIPOSTE
Correspondant : Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA	Email : milijaon@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction : 10/12/2013
Co-investigateurs de l'IPM - Léonora RAVOLANJARASOA , Unité paludisme, leonoravola@pasteur.mg - Jemima MAHATOVO , Unité Paludisme, jemima@pasteur.mgl			Lieux des travaux : Antsohihy, Mandritsara Maevatanana, Miandrivazo, Toamasina, Madagascar
Co-investigateurs hors IPM : néant			Budget total : 197.000 €
Date début : 26/08/2011	Date fin : 30/11/2012	Durée (mois) : 15 mois	
Financements : Fonds mondial, Institut Pasteur de Madagascar			
Mots clés : Paludisme, diagnostic, traitement, épidémie, riposte			

Contexte & justification

A Madagascar, avec les financements obtenus dont notamment ceux du Fonds mondial, on doit s'attendre à la réduction globale du niveau de transmission de *Plasmodium*. Ce qui doit se traduire par une baisse de la prévalence l'infection plasmodiale et de l'incidence du paludisme (maladie). Pourtant, une augmentation du nombre de cas de paludisme dans le centre sentinelle de surveillance des fièvres a été observée notamment dans la partie ouest du pays. Il s'avère crucial de générer des données complémentaires permettant de mieux guider la réorientation éventuelle des interventions pour faire face aux recrudescences du paludisme.

Objectifs

Estimer l'ampleur du poids du paludisme autour des sites d'étude et évaluer l'efficacité de la combinaison dihydroartémisinine + piperaquine + triméthoprime à Madagascar.

Méthodes

Entre février et septembre 2012, différentes missions ont été effectuées Antsohihy, Mandritsara, Maevatanana, Toamasina et Miandrivazo. Le dépistage passif (dans un centre de santé) et actif (à un point du village) du paludisme a été effectué en utilisant le test de diagnostic rapide (TDR) pour pouvoir traiter immédiatement les malades impaludés par la combinaison artésunate + amodiaquine. Aussi, chez une sous population de patients impaludés consentants, l'efficacité thérapeutique de la combinaison dihydroartémisinine + piperaquine + triméthoprime a été évaluée. Les patients inclus dans l'étude ont été suivis pendant 28 jours. Pour l'ensemble de l'étude, à chaque contact avec les patients des frottis sanguins ont été confectionnés et des échantillons de sang ont été collectés sur papiers buvard et conservés à -20°C.

Résultats et discussion

Globalement, sur cinq sites, en tenant compte des résultats de TDR, sur les 1 833 patients suspects de paludisme vus en consultation, 644 (35,1%) ont été impaludés (extrema : 15,1 – 65,8%). Les résultats du dépistage actif du paludisme ont montré que 12,1% (332/2734) des villageois ont été infectés.

La situation a été alarmante dans la commune rurale d'Ampondriankilandy à Antsohihy où le taux de positivité du RDT a été de 65,8% (325/494) parmi les malades hyperthermiques, et la prévalence du paludisme a été de 25,8% (223/866) chez les villageois. Nous avons analysé des données de 474 individus vus lors du dépistage passif, et 864 individus vus lors du dépistage actif. Les enfants de moins de 15 ans ont constitué la majorité de la population d'étude, tant en ce qui concerne le dépistage actif (61,6%) que le dépistage passif (68,1%). Si le dépistage passif du paludisme a permis de constater que les enfants de moins de 5 ans ont été autant affectés que les 5-14 ans, le dépistage actif a suggéré que la tranche 5-14 ans constitue une forme de réservoir du parasite. La proportion d'individus infectés a été plus importante chez ceux qui ne dormaient pas sous moustiquaire (52%) que chez ceux qui dormaient sous moustiquaire (36,3%). Ce qui correspond à un OR de 0.53 (IC95% 0.39-0.71). Lors de notre passage, la rupture de RDT et de artésunate + amodiaquine a été notée dans le district de santé d'Antsohihy. Pendant 6 semaines, l'équipe médicale de l'Institut Pasteur de Madagascar a fait fonctionner le centre de santé de base d'Ampondriankilandy alors que le médecin chef de poste était en réunion ou en formation.

L'efficacité thérapeutique de la combinaison dihydroartémisinine + piperaquine + triméthoprime dans le traitement du paludisme non-complicés à *P. falciparum* des différents sites (n = 211) a été excellente avec une réponse clinique et parasitologique supérieur à 99% à J28.

Le paludisme pose et continuera à poser un problème de santé publique majeur à Madagascar, indépendamment de l'objectif d'élimination affiché par le Ministère de la santé. Riposter contre les épidémies ou les recrudescences du paludisme – avec la logique du traquer, tester, et traiter – exige des moyens matériels et humains conséquents et n'est pas, à l'heure actuelle, à la portée du financement du seul Ministère de la santé. Une combinaison à base de dérivés d'artémisinine contenant de la pipéraquline est une option potentielle pour les ripostes contre les épidémies ou recrudescences du paludisme à Madagascar. Des analyses et examens complémentaires restent à réaliser sur les échantillons biologiques collectés lors des différentes missions, dont notamment l'évaluation de la performance des TDR (*versus* microscopie) et le typage des marqueurs génétiques de la résistance aux antipaludiques.

Impact : (conséquences scientifiques, sanitaires et/ou sociétales)

Des rapports techniques ont été adressés aux responsables au niveau des districts de santé et au niveau central. Un redéploiement de moustiquaires imprégnées d'insecticide a été effectué dans le Nord de Madagascar afin d'en mettre à la disposition de la population d'Ampankilandy en particulier mais aussi du district d'Antsohiy en général. Le passage de l'équipe médicale de l'Institut Pasteur de Madagascar à Ampankilandy a redonné confiance à la population pour venir se faire soigner au centre de santé.

Publications : aucun

Communications orale ou affichée :

Randrianarivejosia M. Malaria in Madagascar : rise, fall, rise. Genomic Epidemiology of Malaria 2012, Wellcome Trust Conference Centre, Hinxton, Cambridge, UK, 10-13 June 2012.

**Etude de la réponse immunitaire lors d'une infection pesteuse :
interaction hôte animal et *Yersinia pestis***

RR-Peste

Correspondants :

**Voahangy
ANDRIANAIVOARIMANANA
Ronan JAMBOU**

Email :
kekely@pasteur.mg
rjambou@pasteur.mg

Téléphone :
+261 20 22 412 72
+261 33 41 113 03

Date de rédaction
18/01/2013

Co-investigateurs de l'IPM :

- **Minoarisoa RAJERISON**, Unité peste, mino@pasteur.mg
- **Sandra TELFER**, Université Abadeen, Welcome Trust, s.telfer@abdn.ac.uk

Lieux des travaux :

**Betafo
Miandrivazo et
Toamasina**

Co-investigateurs hors IPM :

- **Y COPPEE / G SOUBIGOU**, PF2 Institut Pasteur

Date début : **Octobre 2007**

Date fin : **Juin 2013**

Durée (mois) : **5 ans**

Financements :

Projet interne (IPM); Projet Welcome

Budget total :
7 500€

Mots clés : **Peste, persistance, immunité, *Rattus rattus*, Madagascar**

Contexte & justification

Malgré les connaissances détaillées de la façon de *Yersinia pestis* de tuer ses hôtes, nous ne savons toujours pas comment cet agent pathogène très virulent pourrait persister à des niveaux faibles dans les populations naturelles pendant plusieurs années, pour réapparaître de façon sporadique et provoquer des épizooties de grande ampleur. Par ailleurs, le rat noir est la seule espèce susceptible de jouer le rôle de réservoir de la peste sur les Hautes Terres Centrales (HTC) malagasy, mais très peu d'études ont été menées chez la population de rat noir, *Rattus rattus*. Cette étude a été menée afin de décrire les mécanismes de défense immunitaire du rat noir, notamment la sensibilité génétique et l'acquisition de l'immunité afin d'apporter les informations nécessaires quant au rôle de *R. rattus* dans le maintien du cycle de la maladie.

Objectifs

Cette étude vise à caractériser les réponses développées chez le rat noir après infections expérimentales par *Yersinia pestis*. Elle concerne plus particulièrement : **i)** la sensibilité génétique par comparaison de la réponse innée inflammatoire chez *R. rattus* issus de zone non endémique et endémique de peste, **ii)** l'acquisition de l'immunité par évaluation du rôle protecteur de la réponse humorale et cellulaire de rats de terrain et des F1-F2 issus de ces rats, évaluation de la réponse mémoire des rats initialement infectés par *Y. pestis* et typage cellulaire (Th1/Th2), **iii)** les gènes impliqués dans la modulation de la réponse immunologique par une étude transcriptomique des mRAN des leucocytes après inoculation expérimentale.

Méthodes

- Echantillonnage des rats sur le terrain dans les différentes régions de Madagascar et établissement de F1 et F2 ;
- suivi au long cours des rats après inoculation de bactéries (étude de survie) et après re-inoculation (étude de l'effet d'immunisation de la première injection) ;
- étude de la réponse humorale par détection des anticorps anti-F1 ;
- étude de la réponse cellulaire par TTL et analyse des cytokines intracellulaires produites ;
- analyse du transcriptome des leucocytes des rats après inoculation des bactéries.

Résultats & discussion

Lors de la primo-infection, le taux de mortalité dépend de la dose inoculée avec 0% pour 15cfu et 13% pour 150 cfu. Après avoir reçu la dose de rappel 15000 cfu, le taux de mortalité des rats a été de 58%, 13% et 8% respectivement pour les doses 0, 15 et 150 cfu. Des titres élevés d'anticorps anti-F1 IgM (pic à J13 avant rappel) et IgG ont été obtenus chez les rats respectivement une et trois semaines après inoculation. Chez 10% des rats cette réponse a pu se maintenir plus d'un an. La cinétique de production d'anticorps anti-F1 chez les rats F1 ne diffère pas de la cinétique observée chez les rats du terrain. Les phénotypes sensibles (zones non endémiques de peste) et résistants (zone d'endémie pesteuse) persistent dans les générations F1 des rats et correspondent à des différences de production d'anticorps anti-F1. La résistance des rats de zone d'endémie pesteuse est transmissible à la descendance. L'analyse du transcriptome des PBMC à J5 post-infection montre une activation différentielle des voies de l'inflammation et de l'apoptose

selon l'origine géographique du rat qui pourrait être liée à la résistance. De même l'inoculation de très faibles doses de bactéries induit une réponse immunitaire rapide qui augmente la survie des rats et les protège d'une réinfection ultérieure. La résistance du rat noir à la peste présenterait ainsi à la fois une base génétique et immunologique et pourrait permettre la persistance de la maladie.

Impact

Ces études confirment la survie d'une partie des populations de rats après inoculation de *Y. pestis*. Cela pourrait permettre un portage des puces infectées et une stabilisation des foyers. Elles révèlent également l'existence d'une sélection des rats résistants à la bactérie en zone de transmission.

Publication de l'année

- Andrianaivoarimanana V, Telfer S, Rajerison M, Ranjalahy M, Andriamiarimanana F, Rahingosoamamitiana C, Rahalison L, Jambou R. Immune Responses to Plague Infection in Wild *Rattus rattus*, in Madagascar : a Role in Foci Persistence? *PLoS One* 2012; **7** (6).

Communications : Néant

Etiologies des Infections respiratoires aigües hospitalisées (SARI)			SDRA
Correspondant : Jean-Michel HÉRAUD Soatiana RAJATONIRINA	Email : jmheraud@pasteur.mg soatiana@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 8/01/2013
Co-investigateurs de l'IPM : - Julia GUILLEBAUD , Unité de Virologie, gjulia@pasteur.mg - Noroso RAZANAJATOVO , Unité de Virologie, norosoa@pasteur.mg			Lieux des travaux : Antananarivo (CENHOSOA)
Co-investigateurs hors IPM : - Services du Centre Hospitalier de Soavinandriana (CENHOSOA) - Services du Centre Hospitalier de District 2 de Moramanga			Moramanga (CHD-2)
Date début : 1/11/2010	Date fin : 31/10/2013	Durée (mois) : 36	
Financements : CDC Atlanta, US. CoAg n°U51/IP000327			Budget total : 950 000 €
Mots clés : SARI, Etiologie, Virus Respiratoires, Grippe			

Contexte & justification

Le poids des infections respiratoires aigües sévères (SARI) en termes de morbidité et de mortalité est peu connu à Madagascar, aussi est-il important de mettre en place une surveillance de l'étiologie des cas de SARI affectant la population.

Objectifs

L'objectif principal de ce projet est de caractériser les agents étiologiques responsables des cas de SARI et de déterminer les aspects épidémiologiques des SARI (clinique, facteurs de risque, etc...).

Méthodes

Deux sites hospitaliers (Centre Hospitalier de Soavinandriana d'Antananarivo et le CHD-2 de Moramanga) ont été sélectionnés pour ce projet. Après consentement, les patients hospitalisés pour des symptômes d'infections respiratoires sévères sont recrutés. Suite à un interrogatoire, les données épidémiologiques, sociodémographiques et cliniques sont recueillies et des prélèvements nasopharyngés, de crachats ou d'aspirations bronchiques sont effectués et analysés au CNRG et au CBC de l'IPM.

Résultats & discussion

De janvier à décembre 2012, 368 patients ont été recrutés et 353 résultats biologiques étaient disponibles. La majorité des inclusions 88,7% (313/353) étaient des cas pédiatriques (âge < 15 ans) dont 84,1% (297/353) sont âgés de moins de 5 ans. La moyenne d'âge était de 7,1 ans [IC95%: 5,4 – 8,8] allant de 1 jour de vie à 74 ans.

L'analyse épidémiologique des données sur la période 2010-juillet 2012 a montré que les patients arrivaient à l'hôpital en moyenne 2,9 jours [IC95%= 2,7–3,1] après le début des symptômes. La durée moyenne d'hospitalisation des patients vivants était de 7,7 jours [IC95%= 7,1–8,2] allant de 1 à 79 jours avec une médiane de 7 jours. Durant cette période, 110 (23,8%) aggravations ont été enregistrées. Parmi les patients inclus 23 sont décédés dont 78,6% étaient âgés de moins de 5 ans.

Au moins un pathogène a été identifié chez 316 (89,5%) patients, dont 300 infections virales retrouvées chez 232 (65,7%) patients et 170 infections bactériennes chez 144 patients (40,8%). Des coïnfections ont été retrouvées chez 32,9% (116/353) des cas.

Concernant la détection bactériologique, le *Streptococcus pneumoniae* (47,2%) et l'*Haemophilus influenzae* type B (17,6%) représentent les principales bactéries rencontrées chez les patients inclus. Les Virus Respiratoires Syncytiaux (RSV) (33%) constituent les virus majoritairement retrouvés chez les patients hospitalisés pour SARI, suivi des Rhinovirus (HRV) et du FLUA (figure 1). Il est à noter que la majorité des cas de SARI sont des enfants de moins de 5 ans pour lesquels on a détecté la prédominance du VRS chez 96,2 % (127/132) des cas. Ces résultats sont en adéquation avec ceux publiés en 2011 dans la revue PLoS One qui indiquaient que les ILI d'origines virales étaient plus fréquentes chez les moins de 5 ans avec une prédominance du RSV (Razanajatovo NH *et al.* 2011).

A Antananarivo, on observe que le virus de la grippe A ainsi que le VRS présentaient une saisonnalité bien déterminée avec une co-circulation sur les mêmes périodes. On note une exacerbation des infections bactériennes en période de circulation des virus notamment pour le *Streptococcus pneumoniae*. Les autres virus respiratoires (rhinovirus, virus parainfluenza, adénovirus, coronavirus et bocavirus) ainsi que l'*Haemophilus influenzae* de type B ont une distribution temporelle sur toute l'année, sans tendance saisonnière particulière.

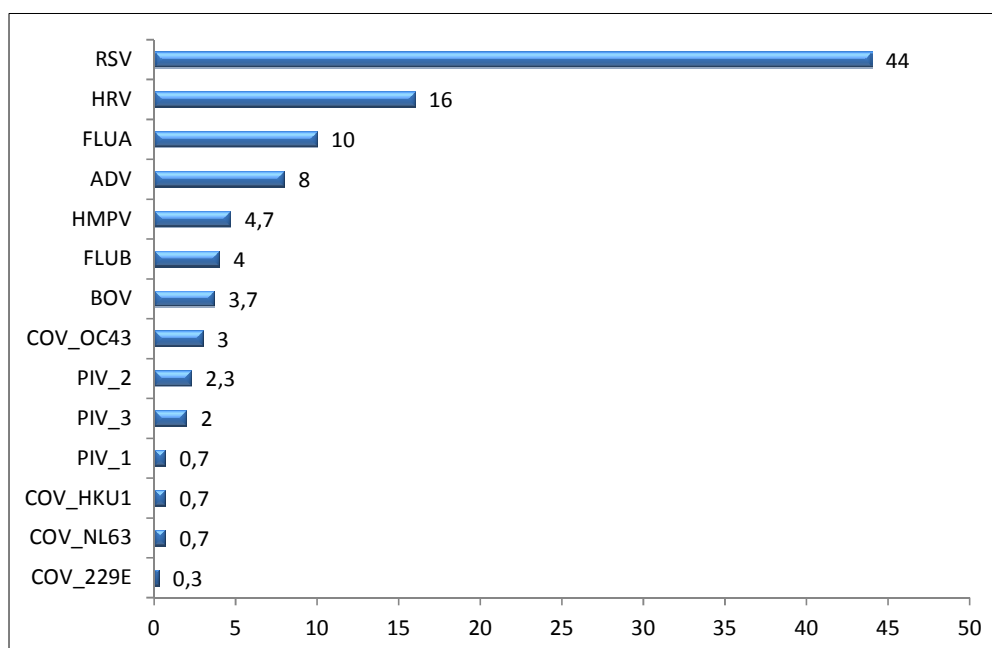
La co-infection est relativement fréquente (58%) et les groupes d'âge [0 – 2] et [2 -5] étaient les plus à risque (OR=4,9 ; OR=3,3). Une co-infection virale et bactérienne était présente chez 54% des patients âgés

moins de 15 ans. La combinaison la plus fréquente chez ces enfants (85%) était *Streptococcus pneumoniae* avec divers agents infectieux (virus de la grippe, *haemophilus influenzae de type B*).

Chez les enfants âgés de moins de 15 ans l'analyse multivariée a montré que le groupe d'âge de moins de 6 mois (OR=3,9 ; [IC95%= 1,7-9,1]) ; l'antécédent d'hospitalisation (OR= 2,3 ; [IC95%= 1,2-4,4]), certaines comorbidités (maladies cardiaques OR= 5,7 ; IC95%= [1,5-22,0] ; IMOC OR= 4,6 ; IC95%= [1,2-17,4] et la malnutrition OR= 15,6 ; IC95%= [2,6-91,5]) étaient significativement associés à une évolution vers l'aggravation. Tandis que les admissions pour bronchiolite étaient des facteurs protecteurs (OR=0,5 ; [IC95%= 0,3-0,9]).

Chez les enfants âgés plus de 15 ans l'analyse multivariée a montré que le groupe d'âge de [31-45] ans (OR=34,2 [IC95%= 2,5-470,9]) et celui de plus de 45 ans (OR = 11,1 [IC95%=1,9-63,3] étaient significativement associés à une évolution vers l'aggravation, de même pour le sexe masculin (OR = 10 ; [IC95%= 2-100]).

Figure 1 : Résultats de la surveillance virologique des cas (n=361) de SDRA pour l'année 2012



Conclusion

Cette étude permet de mieux caractériser les virus respiratoires associés aux infections respiratoires graves et d'en identifier les facteurs de risque de gravité.

Impact

Les données recueillies permettent d'estimer le poids des virus et bactéries associées aux SARI et d'évaluer l'intérêt relatif des stratégies destinées à réduire la morbidité et la mortalité liées à ces infections (ex. vaccination). En effet, ces données serviront à mieux informer les politiques de santé publique en matière de gestion des SARI, de prévention et de contrôle à Madagascar (en fonction des étiologies et des facteurs de risques).

Communications orales ou affichées

- **Razanajatovo N, Orelle A, Rajatonirina S, Ratovoson R, Herindrainy P, Zafitsara Z, Domohina R, Vincent R, Héraud JM.** Viral Etiology of Severe Acute Respiratory Infection in Madagascar. 3rd Annual African Network for Influenza and Epidemiology (ANISE) Meeting. Nairobi - Kenya, 1-3 février 2012.

- **Razanajatovo N.** The importance of Laboratory in Research and Surveillance of Acute Respiratory Infections in Madagascar, ASLM2012. Cape Town - South Africa, 1-7 December 2012.

- **Ratovoson Rila.** Epidémiologie des maladies respiratoires chez les enfants hospitalisés âgés de moins de 5 ans à Antananarivo, Madagascar. Actualités du Pharo 2012, Marseille, France.

Utilisation de la télédétection et d'un système d'information géographique pour la cartographie du paludisme à Madagascar			SIGPAL
Correspondant : Fanjasoa RAKOTOMANANA	Email : fanja@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 16/01/2013
Co-investigateurs de l'IPM - Christophe ROGIER , Directeur de l'IPM, crogier@pasteur.mg - Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA , unité de recherche sur le paludisme, milijaon@pasteur.mg			Lieux des travaux : Madagascar
Co-investigateurs hors IPM Sources des données : Ministère de la Santé Publique, PNLN Institut National des Statistiques			
Date début : 6/04/2012 Date fin : 4/09/2012 Durée (mois) : 5			
Mots clés : Paludisme, Télédétection, Cartographie, Modélisation du Risque, Madagascar			

Contexte & justification

En 2010, 200 000 cas de paludisme étaient déclarés à Madagascar. Compte tenu de la diversité et de la complexité des facteurs associés à la prévalence du paludisme, des récents efforts de lutte antipaludique et de la nécessité de cibler les interventions dans les sites où elles sont le plus appropriées, il est important d'identifier précisément les éléments environnementaux, climatiques et humains, liés à l'infection plasmodiale, afin de cartographier le risque de paludisme à l'échelle du pays et d'orienter la lutte.

Objectifs

- Identifier les facteurs associés à la distribution actuelle des infections plasmodiales.
- Cartographier le risque de paludisme pour toute l'île.

Méthodes

Les différentes données environnementales, climatiques et humaines (e.g. application de mesures de prévention) nécessaires ont été obtenues à l'aide de la télédétection ou dans des bases de données accessibles. L'infection plasmodiale des enfants (6 mois-5 ans) de 267 sites enquêtés en 2011 (enquête Malaria Indicator Survey ou MIS) a été modélisée grâce à des modèles logistiques mixtes prenant en compte l'effet grappe. Ces modèles ont été utilisés pour prédire le risque d'infection pour chaque localité habitée de Madagascar et générer une carte de risque.

Résultats & discussion

Deux modèles finaux ont été retenus : l'un intégrant les variables mesurées avec le meilleur niveau de résolution, et l'autre n'intégrant que des variables renouvelables, *i.e.* pouvant être mises à jour. Le risque d'infection était associé à la pluviométrie, la température au sol, le NDVI (indice de végétation), l'altitude, les surfaces humides et cultivées, la densité kilométrique de centres de santé de base, l'urbanisation, l'âge et l'utilisation de moustiquaire imprégnée d'insecticide. Sur un jeu de données de validation, 89% des prévalences prédites par le modèle retenu étaient prédites dans leur classe réelle ou adjacente de risque. A partir de ce modèle, une carte de risque de paludisme a été dessinée pour les 23 939 localités habitées du pays.

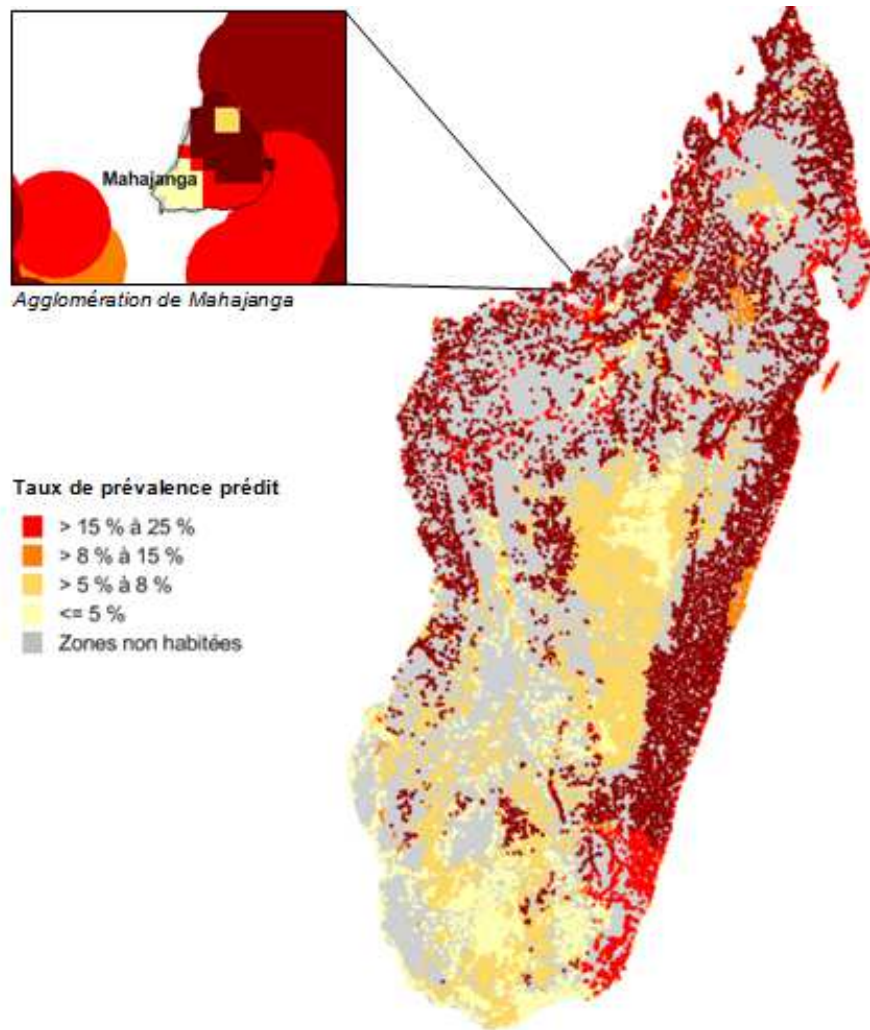
Impact : (conséquences scientifiques, sanitaires et/ou sociétales)

La carte de risque permettra aux décideurs de la politique de lutte d'avoir une information plus précise sur les zones les plus à risque. Elle est susceptible de permettre de mieux orienter les stratégies de lutte et d'assurer une meilleure répartition des moyens.

Publications : néant

Communications orales ou affichées : néant.

Mabileau G. Utilisation de la télédétection et d'un système d'information géographique pour la cartographie du paludisme à Madagascar. Mémoire de Master Sciences, Technologies, Santé, Mention Santé Publique, Spécialité Santé Internationale de L'université Bordeaux Segalen, ISPED, Bordeaux, 2012



Taux prédit de prévalence d'infections plasmodiales à Madagascar chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans non protégés par moustiquaire imprégnée d'insecticide en avril 2011

Rôle des Siphonaptères associées à la faune sauvage dans la transmission et la diffusion de pathogènes

Inventaire des agents infectieux associés à la faune sauvage dans le Sud-Ouest de l'Océan Indien

SIPEST-FSOI
(FS-OI)

Correspondant : **Nohal ELISSA** Email : **nelissa@pasteur.mg** Téléphone : **+261 20 22 590 04**

Date de rédaction :
1/03/2013

Co-investigateurs de l'IPM
Jean Michel HERAUD, Unité de Virologie, **jmheraud@pasteur.mg**

Lieux des travaux :
Lakato et Ankazomivady, Madagascar

Co-investigateurs hors IPM
- **Matthieu LE CORRE** - Université de La Réunion,
- **Steve GOODMAN** - Association Vahatra,
- **Voahangy SOARIMALALA** - Université de Fianarantsoa
- **Lydia RABETAFIKA** - Université D'Antananarivo,
- **Pablo TORTOSA** – CRVOI,
- **Hervé PASCALIS** – CRVOI,
- **Eric CARDINALE** – CRVOI,
- **Koussay DELLAGI** – CRVOI,



Date début : **Mars 2011** Date fin : **Décembre 2012** Durée (mois) : **21**

Financements :
Institut Pasteur à Paris

Budget total :
60 000,00€

Mots clés : **Faune sauvage, Siphonaptera, transmission, *Yersinia pestis*, Madagascar**

Contexte & justification

Le Sud-Ouest de l'Océan Indien (SOOI) constitue un carrefour de voies de circulation (commerciales, humaines et animales) reliant les continents africain, européen et asiatique. Les données épidémiologiques disponibles pour la région sont fragmentaires et le plus souvent anciennes. Par conséquent, elles ne permettent pas d'évaluer avec précision les risques encourus, ni de décrire les conditions d'émergence des pathologies présentes ou pouvant être introduites. Une politique de prévention adaptée ne peut donc être ni définie, ni mise en place. Une connaissance plus précise des risques associés aux agents pathogènes présents à l'échelle régionale passe par l'identification des réservoirs animaux et des vecteurs arthropodes qui assurent la transmission de certains de ces agents à l'homme ou à l'animal domestique. Une telle étude nécessite une approche multidisciplinaire couvrant des domaines aussi divers que la virologie, l'ornithologie, la microbiologie, l'entomologie, l'écologie et la conservation de la biodiversité. Ce programme de recherche multidisciplinaire se propose d'inventorier les agents infectieux associés à la faune sauvage dans le SOOI. Il cible des agents infectieux connus (ChikV, DenV, CCHF, WNV, FVR, etc.) mais dont les réservoirs en période inter-épidémique n'ont pas encore été identifiés dans la région. Il s'efforce en outre de mettre en évidence des agents infectieux circulant à bas bruit et non encore caractérisés car n'ayant pas été, pour des raisons qui restent à déterminer, à l'origine d'épizooties. Au-delà de l'inventaire des pathogènes, ce projet génèrera des données originales en systématique et génétique des populations des arthropodes parasites (tiques, puces, etc.). Il permettra également de compléter les connaissances concernant les voies de migrations de plusieurs espèces d'oiseaux sauvages potentiellement porteurs de germes (West Nile, Influenza, etc.) ou d'ectoparasites, eux-mêmes infectés.

La littérature rapporte peu de cas de circulation de peste en milieu forestier. Les études menées en 2009 (cf rapport de service 2009-2010) montrent que la peste circule chez les micromammifères en l'absence cependant des puces vectrices *Xenopsylla cheopis* et *Synopsyllus fonquerniei*. L'intervention d'autres puces vectrices de peste dans ces forêts est donc probable.

Objectifs

- Inventaire et caractérisation sur un plan morphologique et moléculaire les espèces de siphonaptères associées aux micromammifères de la faune sauvage,
- dépistage d'agents pathogènes et plus spécifiquement de *Yersinia pestis*.

Méthodes

Les sites d'étude comprennent la forêt d'Ankazomivady (15-23 mars 2012), et la forêt Lakato (5-13 mars 2012). Dans chaque site d'étude, deux techniques de piégeage sont employées (trous-pièges [= « pit-falls »] et pièges standard), consistant à laisser les pièges en place pendant 6 nuits, dans des milieux différents. Des échantillons de tissus et organes sont conservés pour l'inventaire microbiologique. La

collecte des ectoparasites est réalisée durant les sorties de terrain. La totalité des ectoparasites présents sur chaque vertébré capturé est collectée et les spécimens regroupés par tube sur des bases morphologiques (morpho-espèce) à raison d'un tube par morpho-espèce et par hôte. Les échantillons sont conservés soit en Dewar jusqu'au retour au laboratoire pour les études sur les pathogènes, soit en alcool pour diagnose et extraction d'ADN en vue des études génétiques.

Résultats & discussion

- Dans la forêt de **Lakato**, six genres et huit espèces de micromammifères ont été capturés : *Microgale dobsoni*, *M. longicaudata*, *Nesomys rufus*, *Eliurus tanala*, *Hemicentetes semispinosus*, *Setifer setosus*, *Rattus norvegicus* et *R. rattus*, avec une moyenne de 4 individus capturés par nuit piège. Au total 28 individus de micromammifères ont été capturés sur lesquels 10 puces ont été collectées. L'indice pulicidien est de 0,35. Parmi les 28 micromammifères capturés, 9 sont porteurs d'Anticorps anti-F1 (32,14%).

- Dans la forêt **d'Ankazomivady**, 4 genres et 10 espèces de micromammifères ont été capturés : *M. gymnorhyncha*, *M. cowani*, *M. dobsoni*, *M. principula*, *M. longicaudata*, *E.minor*, *S. setosus* et *R. rattus*. Au total 111 individus ont été capturés avec une moyenne de 18 individus par nuit-piège sur lesquels 57 puces ont été collectées. L'indice pulicidien est de 0,51. Parmi les 116 micromammifères capturés, 48 sont porteurs d'Anticorps anti-F1 (41,4%). L'identification des espèces de puces est programmée dans le cadre d'un DEA.

Impact : (conséquences scientifiques, sanitaires et/ou sociétales)

Les résultats issus de cette étude permettront de quantifier l'importance relative des différents hôtes et espèces vectrices dans l'épidémiologie de la peste selvatique à Madagascar. D'autre part, ils serviront à alimenter en informations originales et/ou actualisées le réseau de surveillance épidémiologique mis en place par la Commission de l'Océan Indien (COI).

Le projet FSOI permettra à Madagascar de mieux caractériser les risques infectieux associés à la faune sauvage et d'adapter son système de santé. Par ailleurs, la collaboration avec l'Université d'Antananarivo et l'Institut Pasteur de Madagascar offrira des opportunités de formation à de jeunes doctorants. Un sujet de DEA portant sur la « mise en place d'outils moléculaires pour l'identification des puces selvatiques » est en cours (2012-2013).

Publications : néant

Communications orales ou affichées : néant.

La musaraigne <i>Suncus murinus</i> : réservoir potentiel de la peste à Mahajanga ?			SM-PESTE
Correspondant Soanandrasana RAHELINIRINA	Email raheli@pasteur.mg	Téléphone + 261 20 22 412 72	Date 3/01/2013
Co-investigateurs de l'IPM Minoarisoa Rajerison , Unité Peste, mino@pasteur.mg			Lieux des travaux Mahajanga
Co-investigateurs hors IPM - Sandra Telfer , Université d'Aberdeen - Jean-Marc Duplantier , CBGP, Montpellier			
Date début : 1/05/2012 Date fin : 30/04/2013 Durée (mois) : 12			
Financements : Projet interne (IPM)			Budget total 6520€
Mots clés : Peste, <i>Suncus murinus</i>, réservoir, Mahajanga, Madagascar			

Contexte & justification

La peste a été introduite à Madagascar en 1898 à partir du port de Toamasina. Elle a touché les ports puis s'est installée sur les Hautes Terres en 1921 et s'y est endémisée. Elle a disparu des zones côtières à partir de 1928 à l'exception de Mahajanga où elle a fait sa réapparition en août 1991 après un silence de plus de 60 ans. Par ailleurs, aucun cas humain confirmé n'a été trouvé dans ce foyer depuis l'année 2000 même si la surveillance des rongeurs en 2006 a révélé des musaraignes séropositives. Dans ce seul foyer côtier, la musaraigne domine la population de micromammifères. Elle véhiculait de puce vectrice de la peste et elle était porteuse de souches de *Yersinia pestis*. Pourtant, une étude sur le pulsotypage des souches isolées à Mahajanga a montré que les isolats chez l'homme, chez les rats et chez les puces sont les mêmes alors que celles isolées chez les musaraignes sont différentes. Donc, il est possible que le cycle chez les musaraignes ne constitue pas directement un risque élevé pour les humains. Toutefois, aucune étude n'a été réalisée sur le rôle potentiel de la musaraigne dans la transmission de cette maladie à Madagascar. Par ailleurs, son rôle dans la transmission de la peste a été évoqué au Vietnam et en Inde.

Objectifs

Les objectifs principaux de cette étude :

- comparer l'état actuel de l'enzootie avec la situation dans les années 1990,
- déterminer si la contribution de *S. murinus* au cycle enzootique et/ou le risque pour l'homme a changé au cours de la dernière décennie,
- explorer le rôle potentiel de *Suncus murinus* comme un réservoir de peste à Mahajanga.

Méthodes

Sur le terrain

- Piégeages dans 6 quartiers et port de Mahajanga avant et pendant la saison pesteuse humaine.
- Sélectionner et ramener 80 individus vivants au minimum pour l'infection expérimentale et production de descendants.
- Prélever des tissus pour une étude ultérieure de génétique de populations à l'échelle du pays.
- Collecter les puces pour le calcul de l'index pulicidien et ramener des puces vivantes pour le test insecticide et la génétique de populations.
- Prélever la rate pour le test bactériologique et le sang du cœur pour le test sérologique des individus non sélectionnés.

A l'animalerie

- Inoculer des lots de 10 rats et 10 musaraignes par dose, avec 2 doses de 150 et 15000 cfu de chacune des souches de *Y. pestis* isolées chez les musaraignes et rats de Mahajanga.
- Suivre la bactériémie, la production et la cinétique de l'anticorps anti F1 (IgG) pendant au moins 6 mois.
- Mettre en place l'élevage en captivité des musaraignes (mise en couple) pour évaluer la taille des portées et pour avoir une génération F1 et pour les expérimentations ultérieures.

Analyse des données

Les données sont enregistrées dans une base Accès. L'analyse des données se fait avec le logiciel R et/ou EpilInfo de l'extrait Excel de cette base de données.

Résultats & discussion

Au total, 347 micromammifères ont été capturés durant la mission dont 257 dans les 6 quartiers et port (sites d'étude), 59 dans le cadre de l'investigation dans la prison et 31 dans des autres quartiers pour avoir un nombre suffisant de la musaraigne pour l'élevage.

Sur les micromammifères capturés, la musaraigne est toujours l'espèce la plus abondante suivie de *Rattus norvegicus* (tableau I). Les puces sont plus abondantes en haute saison contrairement à l'abondance des micromammifères (tableau II).

Tableau I : Résultats préliminaires des espèces capturées dans les 6 quartiers et le port

	<i>Mus musculus</i>	<i>Rattus norvegicus</i>	<i>Rattus rattus</i>	<i>Suncus murinus</i>	Total
Basse saison de la peste	11 (6,5%)	58 (34,1%)	11 (6,5%)	90 (52,9%)	170
Haute saison de la peste	5 (5,7%)	32 (36,8%)	7 (8%)	43 (49,4%)	87
Total	16 (6,2%)	90 (35%)	18 (7%)	133 (51,8%)	257

Tableau II : Les indicateurs de la peste

	Rendement de piégeage (Nb capture x100/ Nuit-piège)	Seroprevalence (Nb seropositif x 100/Nb analysé)	Index pulicidien (Nb puce/Nb rat)
Basse saison	23,5%	8,2%	1,9
Haute saison	12,9%	2,3%	3,9

Sur 10 couples de musaraignes, 20% ont pu mettre bas en captivité. Les infections expérimentales sont en cours ainsi que l'élevage des puces collectées dans cette zone.

Impact

Cette étude nous permettra d'apporter plus d'information sur le rôle de la musaraigne dans le cycle enzootique de la peste dans ce foyer côtier et son rôle probable dans le foyer des Hautes Terres Centrales.

Elle sera l'occasion de mettre à jour les données sur la sensibilité des puces aux insecticides dans cette zone. Par ailleurs, les informations collectées enrichiront nos bases de données sur les rongeurs.

Publications : néant.

Communications orales ou affichées : néant.

Système de Suivi Démographique et Sanitaire à Moramanga (Madagascar)			SSDS
Correspondant : Rila RATOVOSON	Email : rila@pasteur.mg	Téléphone : + 261 20 22 412 72	Date rédaction 2/01/2013
Co-investigateurs de l'IPM			Lieux des travaux : District de Moramanga
<ul style="list-style-type: none"> - Rindra V Randremanana, Unité Epidémiologie, rrandrem@pasteur.mg - Anny M Randriamoramana, Unité Epidémiologie, anny@pasteur.mg - Reziky T Mangahasimbola, Unité Epidémiologie, reziky@pasteur.mg 			
Date début : 1/10/2012	Date fin :	Durée (mois) :	
Financement : NSA - FEI			Budget total : environ 100 000 € et 50 000 €
Mots clés : Madagascar, suivi, démographie, santé			

Contexte & justification

Les systèmes de suivi démographiques et de santé (SSDS) demeurent un outil nécessaire dans les contextes où les systèmes de recensement sont imparfaits. Ces observatoires de population ont montré leur importance et leur fiabilité dans les pays en développement, où la charge de morbidité et de mortalité est élevée. Dans ces pays, comme à Madagascar, il n'existe pratiquement pas d'enregistrement de naissances ni de décès, à cause des problèmes d'accessibilité aux soins (inaccessibilité géographique, ressources financières limitées, faiblesse du système d'information...). A cette méconnaissance s'ajoute le manque d'informations sur l'état de santé des populations. Les données pouvant être recueillies dans le cadre d'un SSDS ne se limitent pas seulement aux données démographiques, d'autres informations sur les facteurs de risque de maladies peuvent y être collectées. Moramanga a été désigné comme un site d'étude pour le développement de recherche clinique. La collecte de données démographiques à jour s'avère indispensable pour avoir des données fiables sur la population habitant dans ce district.

Objectifs

Le but principal du SSDS de Moramanga est de créer une plateforme démographique qui contribue aux différentes études et évaluations en santé pour l'Institut Pasteur de Madagascar. Les différents objectifs sont :

- fournir des informations longitudinales précises et fiables, sur la population des villages, observées pour le calcul des taux d'incidence, de morbidité, ou de mortalité dans cette population;
- obtenir une base de sondage pour les études sur la population;
- participer à l'amélioration des connaissances sur les habitudes des populations et sur leur état de santé;
- connaître la mobilité de la population en lien avec les agents pathogènes.

Méthodes

La collecte de données sur la population se fait en deux phases, le recensement initial et le suivi. Le SSDS a débuté en 2010. En 2012, une nouvelle méthode pour la collecte des données a été instaurée avec une saisie en temps réel sur ordinateur des informations recueillies, puis les superviseurs envoient quotidiennement les données aux responsables au niveau central. A noter qu'il y a 20 enquêteurs et 3 superviseurs de terrain.

A- Le recensement initial : outre les données habituelles recueillies durant le recensement initial (la composition des ménages, des notions socio-démographiques et culturelles, les conditions socio-économiques, les conditions d'hygiène et les habitudes alimentaires...), des données sur les facteurs de risques du paludisme ont été introduites. La même procédure d'identification a été utilisée, lorsqu'il est enregistré, chaque ménage ainsi que chaque individu se voient assigner un identifiant unique. L'identifiant ainsi assigné est permanent c'est-à-dire que l'individu garde le même numéro même s'il change de ménage au sein du site du SSDS.

B- Le suivi démographique : est fait une fois par an. Le but est de noter tous les changements ou événements démographiques qui ont eu lieu depuis la visite précédente. Il peut s'agir de naissances ou d'autres issues de grossesses, de décès ou de migrations ayant eu lieu entre la dernière visite et la visite en cours. Toutefois, durant l'année 2012, aucun suivi n'a été effectué. La collecte longitudinale de données se poursuit sous la forme de visites périodiques des ménages enregistrés

Résultats & discussions

Depuis le 25/10/2012 jusqu'à la fin du mois de décembre 2012, 3 fokontany ont été recensés dans la commune rurale d'Ambohibary. On a pu dénombrer 1 194 ménages et 5 235 individus. Ci-après un tableau récapitulatif :

	Soavinorona	Ambohimanatrika	Antsirinala	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	
Ménages recensés	259	123	812	1194
Taille médiane des ménages [min-max]	4 [1-13]	4 [1-13]	4 [1-14]	
Possession de moustiquaires dans le ménage	226 (87,3)	102 (82,9)	638 (78,9)	966 (80,9)
Individus recensés	1197	492	3546	5235
- [0-5 [ans	154 (12,9)	58 (11,8)	386 (10,9)	598 (11,4)
- [5-15 [ans	397 (33,1)	149 (30,3)	1056 (29,8)	1602 (30,6)
- [15-65 [ans	621 (51,9)	272 (55,3)	2051 (57,8)	2944 (56,2)
- ≥ 65 ans	25 (2,1)	13 (2,6)	53 (1,5)	91 (1,8)
Sexe féminin	597 (49,9)	238 (48,4)	1773 (50,0)	2608 (49,8)
Grossesses	8 (0,7)	3 (0,6)	51 (1,4)	62 (1,2)
Mortalité dans les 5 dernières années	19	10	80	109

Plus de la moitié de la population est essentiellement composée de jeunes et adultes entre 15 à 65 ans, la répartition selon le sexe est presque similaire et la majorité des ménages possède au moins une moustiquaire. Il s'agit de résultats préliminaires, des analyses statistiques plus approfondies seront encore réalisées ainsi que des contre-enquêtes sur 5% des ménages recensés.

Impact

Le SSDS de la population à Moramanga permet de fournir des données d'une très bonne qualité du fait de son exhaustivité. Les données collectées sont nécessaires pour d'autres études épidémiologiques. En plus du recensement, la documentation des causes de décès contribuerait à long terme à améliorer la politique de santé publique non seulement pour le district de Moramanga mais aussi pour tout Madagascar.

Publication

Description de la malnutrition chez les enfants âgés de moins de 5 ans inclus dans l'étude transversale sur la diarrhée dans 14 sites à Madagascar en 2009 (en cours d'analyses et de rédaction).

Communications orales : Aucune.

**Surveillance et suivi :
évaluation des indicateurs entomologiques du paludisme**

SURVENT-PAL

Correspondant : Email : Téléphone :
Nohal ELISSA nelissa@pasteur.mg +261 20 22 590 04

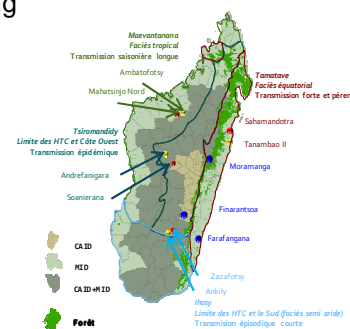
Date de rédaction
30/01/2013

Co-investigateurs de l'IPM
- **Jocelyn RATOVOVONJATO**, Unité Entomologie médicale, ratov@pasteur.mg
- **Patrice PIOLA**, Unité Epidémiologie, ppiola@pasteur.mg
- **Rindra RANDREMANANA**, Unité Epidémiologie, rrandrem@pasteur.mg

Lieux des travaux :

Co-investigateurs hors IPM
- **Raharimanga RAKOTOSON**, PNL P MSanP, Madagascar
- **Vincent RICHARD**, Institut Pasteur Dakar, Sénégal

Date début : Date fin : Durée (mois) :
NSA : 1/03/2012 31/09/2012 6
CoAg : 30/09/2011 30/09/2012 12



Financements :
Fonds Mondial (Global Fund - MDG 910-G19 M NSA)
CDC (1 U01 GH000077-01)

Budget total :
\$ 262 313
\$ 70 000

Mots clés : **Paludisme, vecteurs, surveillance, indicateurs entomologiques, Madagascar**

Contexte & justification

La répartition du paludisme à Madagascar est caractérisée par son hétérogénéité, conséquence des variations régionales en termes de pluviométrie, température et altitude. A cause de la diversité géo-climatique, différents faciès éco-épidémiologiques trouvés dans le continent Africain sont présents dans la grande île. Ils incluent les faciès des Hauts Plateaux dans le Centre, équatorial sur la côte Est, tropical sur la côte Ouest et subdésertique au Sud. Ainsi, l'épidémiologie du paludisme, les stratégies d'intervention et le développement du secteur santé varient considérablement entre les régions géographiques de Madagascar. En 2007, un système intégré de surveillance sentinelle de la fièvre a été mis en place initialement dans 13 sites géographiquement distincts pour s'étendre jusqu'à atteindre un total de 31 sites opérationnels dès janvier 2011. La surveillance épidémiologique ne peut être complète sans le volet entomologique qui vise à fournir les indicateurs nécessaires au suivi de la transmission des maladies vectorielles et ainsi de mieux appréhender ces maladies. A Madagascar, environ 400 espèces de moustiques sont répertoriées, dont une vingtaine d'espèces d'anophèles. Parmi ces dernières, le complexe *Anopheles gambiae*, le groupe *An. funestus* et l'espèce *An. mascarensis* sont les principales espèces vectrices. La distribution de chaque espèce vectrice est surtout fonction des faciès bioclimatiques et, dans une moindre mesure, de l'altitude. La densité de ces vecteurs dépend de facteurs bioclimatiques et de la lutte antivectorielle.

Objectifs

Mise en place d'une surveillance entomologique active afin de compléter les données épidémiologiques.

Sites d'études

CoAg-CDC 2 villages dans chacun des 4 districts avec sites sentinelles : **Maevatanàna** (Ambatofotsy, Mahatsinjo Nord), **Tsiroanomandidy** (Andrefanigara, Soanierana), **Ihosy** (Ankily, Zazafotsy) et **Toamasina** (Sahamandrotra, Tanambao).

NSA-PNL P : 3 districts **Fianarantsoa** (Vatofotsy), **Farafangana** (Manamboatra) et **Moramanga** (Saharevo).

Méthodes

Pour les sites CoAg-CDC : surveillance entomologique biannuelle (deux saisons, juillet-août 2012 ; décembre 2012-janvier 2013).

Pour les sites NSA-PNL P : suivis entomologiques mensuels de mars à septembre 2012.

- Plusieurs méthodes de capture ont été suivies : **a-** capture sur homme en intérieur et extérieur des maisons, toute la nuit pour estimer le taux d'agressivité. **b-** récolte des moustiques dans leurs lieux de repos en intérieur (par pyrèthrage) et extérieur (dans les puits Mürhead Thomson) afin de calculer l'endophilie et l'exophilie.

- Identification morphologique, dissection des femelles vectrices pour le calcul des taux de parturité et conservation des vecteurs individuellement dans une plaque de microtitration à sec.

- Identification par PCR des espèces membres du complexe *An. gambiae*.

- Evaluation des indices sporozoïtiques et analyse des repas sanguins par ELISA.
- Statut de résistance par les tests de sensibilité/résistance selon le standard OMS.
- Bioefficacité et intégrité des moustiquaires imprégnées selon les standards OMS.

Résultats & discussion

Au total, 17 830 moustiques femelles ont été capturées lors des 29 investigations menées. La faune vectorielle est composée d'*An. gambiae* (nb : 12), *An. arabiensis* (nb : 3), *An. funestus* (nb : 536) et *An. mascarensis* (nb : 158) à **Farafangana**; d'*An. Gambiae* (nb : 1), *An. arabiensis* (nb : 12), *An. Mascarensis* (nb : 764) à **Fianarantsoa**; d'*An. Gambiae* (nb : 2), *An. arabiensis* (nb : 23) et *An. mascarensis* (nb : 400) à **Moramanga**; d'*An. Gambiae* (nb : 1), *An. arabiensis* (nb : 71), *An. gambiae s.l.* (nb : 7) et *An. mascarensis* (nb : 12) à **Ihosy**; d'*An. gambiae* (nb : 19), *An. arabiensis* (nb : 13), *An. gambiae sl* (nb : 7), *An. funestus* (nb : 4) et *An. Mascarensis* (nb : 6) à **Maevatanàna**; d'*An. gambiae* (nb : 1), *An. arabiensis* (nb : 10) et *An. mascarensis* (nb : 19) à **Toamasina**; d'*An. arabiensis* (nb : 60) et *An. Mascarensis* (nb : 1) à **Tsiroanomandidy**.

En général, les vecteurs ont montré une forte tendance à l'exophagie et à l'exophilie dans tous les sites, excepté à Farafangana où *An. funestus* et *An. gambiae* sont exophages et endophiles. Concernant les données recueillies en saison sèche dans les sites CoAg-CDC, les résultats montrent que les zones urbaines sont plus exposées à la piqûre des vecteurs qu'en milieu rural. Cela peut s'expliquer par le fait qu'en cette période de l'année toutes les rizières sont asséchées. Ceci est corrélé par les valeurs élevées du nombre et des taux de survie de la population vectorielle, compatible avec la présence d'une population âgée et donc épidémiologiquement dangereuse.

L'analyse de l'origine du repas de sang a montré une tendance à la «zoophilie» dans tous les sites sauf pour *An. funestus* à Farafangana où tous les repas sanguins ont été pris sur homme. Ces résultats reposent principalement sur l'analyse des repas de sang des femelles au repos, en supposant que celles recueillies par les captureurs sont nourries sur l'homme. Toutefois, si l'on tient compte de tous les repas de sang, toutes méthodes de capture combinées, la tendance à la «zoophilie» est considérablement réduite.

En moyenne sur la totalité des études, les taux d'inoculation entomologique sont de 0,07 pi/H/n à Farafangana (mai, juin, août, septembre) ; 0,08 à Fianarantsoa (mai, juin) ; 0,04 à Moramanga (juillet) et 0,2 à Maevatanàna (juillet). Selon les données provenant de sites sentinelles, l'indicateur de paludisme a augmenté en avril, juin, août, octobre à Farafangana, en mai à Fianarantsoa et en septembre à Maevatanàna. Cette relation de décalage entre le taux d'inoculation entomologique EIR et l'incidence des cas de paludisme ont été décrits dans deux différents sites de transmission au Gabon (Elissa *et al.*, 2003).

Anopheles gambiae s.l. de Tsiroanomandidy et d'Ihosy sont sensibles au Bendiocarbe®, insecticide utilisé lors des Campagne d'Aspersion Intradomiciliaire d'insecticide menées par le PNLP. *An. mascarensis* à Toamasina sont sensibles à la Perméthrine®, insecticide utilisé dans l'imprégnation de la plupart des moustiquaires distribuées dans ce district. *An. funestus* à Farafangana est sensible à la Deltaméthrine® et au Bendiocarbe®. *An. mascarensis* à Fianarantsoa est sensible à la Deltaméthrine®, au Bendiocarbe® et au Fénitrothion®. *An. mascarensis* à Moramanga est sensible au Bendiocarbe®. D'autres tests de sensibilité doivent être effectués pour compléter les résultats. En revanche, aucun résultat de PCR réalisés sur les membres du complexe *An. gambiae* n'a révélé la présence de mutation de type «*kdr*» qui confère la résistance au pyréthriinoïdes. Concernant les moustiquaires imprégnées, les enquêtes menées dans les 4 districts du projet CoAg-CDC montrent que, en terme de durabilité ou d'efficacité, les moustiquaires, ne satisfont pas aux exigences de l'OMS. Les populations ne sont pas protégées contre les piqûres et par conséquent du risque de transmission du paludisme

Impact : (conséquences scientifiques, sanitaires et/ou sociétales)

La corrélation entre données entomologiques et données de cas de paludisme humain permettront de mieux apprécier les progrès du programme de lutte contre le paludisme (PNLP). Ces résultats devraient entraîner la reconsidération des interventions de lutte antivectorielle basées sur les traitements intradomiciliaires et l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide.

Publications : néant

Communications orales ou affichées : néant.

Surveillance de la rougeole à Madagascar			SurveRo
Correspondant : Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY	Email : richter@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 7/06/2012
Co-investigateurs hors IPM Service de vaccination, Antananarivo, Madagascar			Lieux des travaux : Tous les districts de Madagascar
Date début : depuis 1997	Date fin : activité continue	Durée (mois) :	
Financements : Organisation Mondiale de la Santé (renouvellement annuel)			Budget Total : 6 394 €
Mots clés : Surveillance, rougeole			

Contexte & Justification

La surveillance nationale des cas suspects de rougeole à Madagascar a démarré après les campagnes de vaccination de masse organisées en septembre et octobre 2004. Dans le cadre de cette surveillance, le LNR Rougeole de l'IPM est chargé du diagnostic sérologique de la rougeole et de la rubéole (recherche d'IgM par la technique ELISA) chez les patients suspects prélevés par les centres de santé.

Objectifs

- maintenir un diagnostic sérologique selon les standards de l'OMS ;
- assurer un rendu des résultats rapide (≤ 7 jours) ;
- vérifier la concordance des résultats rougeole et rubéole entre le laboratoire national et le laboratoire régional (contrôle qualité) ;
- isoler et caractériser génétiquement tous les virus de la rougeole isolés au laboratoire.

Résultats synthétiques annuels

En 2012, le laboratoire a reçu 515 échantillons de sérum. Les conditions de réception des prélèvements étaient très bonnes puisque 86,4% des prélèvements ont été reçus à une température comprise entre 0 et +8°C. En revanche, les objectifs de performances relatifs à la réception des échantillons dans les 3 jours qui suivent le prélèvement (63,3%) ainsi que le taux d'adéquation des échantillons (62,7%) (Prélèvements de sérums entre le 4^{ème} et 28^{ème} jour post-éruption) sont encore très en-dessous des objectifs attendus (> 90%).

Sur le plan épidémiologique, l'âge médian des patients suspects était de 6 ans (0 à 63 ans) avec un sex-ratio (M:F) de 0,9. Deux cent neuf des 515 patients (40,1%) avaient des antécédents de vaccination contre la rougeole. Cent quatre-vingt-dix prélèvements (36,9%) ont été collectés dans les 3 jours qui suivent l'éruption et 323 (62,7%) dans les 4 à 28 jours et 2 prélèvements (0,4%) ont été collectés au-delà de 28 jours.

Vingt-deux districts (dont 8 sont de la province de Mahajanga) sur les 112 districts sanitaires n'ont pas rapporté le moindre cas. Il faut souligner que l'absence de cas rapporté ne signifie pas l'absence de circulation du virus de la rougeole.

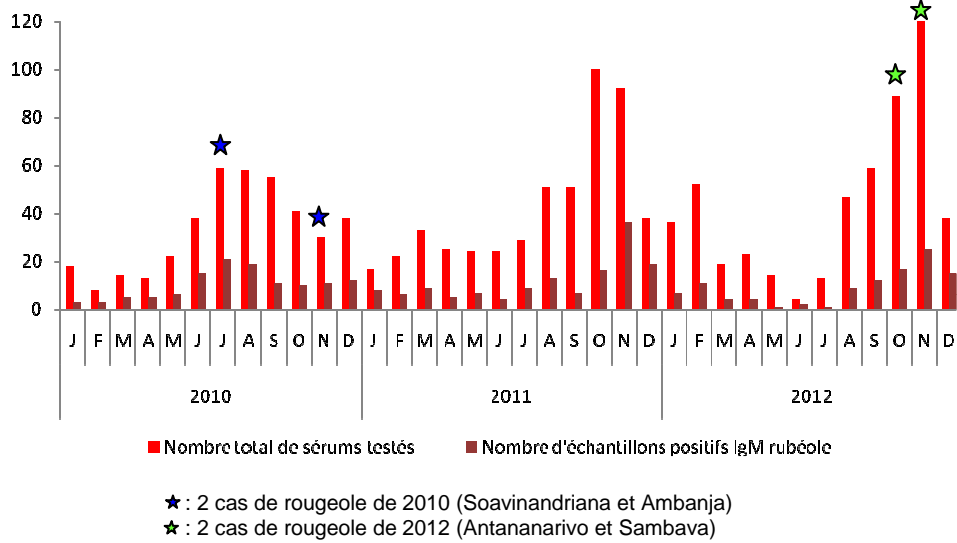
La recherche d'IgM anti-rougeole a été :

- positive pour 2 prélèvements en provenance de Sambava et d'Antananarivo Renivohitra ;
- négative pour 512 échantillons. Pour ces échantillons, la recherche d'IgM anti-rubéole a été positive pour 109, négative pour 362 et douteuse pour 41. Tous ces 41 échantillons ayant un résultat "douteux" pour la rubéole ont été testés une seconde fois (sur le même prélèvement) et le résultat a été confirmé (douteux). Nous n'avons pas eu de prélèvement tardif pour ces 41 cas ;
- douteuse pour 1 échantillon. La recherche des IgM anti-rubéole avait un résultat négatif. Cet échantillon a été prélevé entre le 4^{ème} et 28^{ème} jour post-éruption cutanée.

La distribution mensuelle des cas suspects et des cas probables de rougeole montre une saisonnalité avec un pic annuel se situant entre les mois d'octobre et novembre correspondant à l'intersaison et le début de la saison des pluies (figure 1).

Dans le cadre du contrôle qualité, 4 envois d'échantillons ont été organisés vers le Laboratoire Régional de Référence à Johannesburg en Afrique du Sud (National Institute for Communicable Diseases – Serology Laboratory). Les résultats étaient concordants dans 96% des cas pour la recherche d'IgM anti-rougeole. Durant l'année 2012, le LNR Rougeole a passé avec succès (score = 100%) les tests de performance sur les sérologies rougeole et rubéole.

Figure 1 : Répartition mensuelle des cas suspects de rougeole déclarés et confirmés infectés par le virus de la rougeole ou par le virus de la rubéole à Madagascar (janvier 2010 – décembre 2012)



Conclusion

La surveillance de la Rougeole à Madagascar est fonctionnelle. Cependant, comme pour la surveillance des PFA (paralysies flasques aiguës), des améliorations doivent être apportées concernant l'acheminement des prélèvements au laboratoire pour atteindre les objectifs de performance définis par l'OMS. En 2012, aucun virus de la rougeole n'a été détecté au LNR. Aussi, l'objectif d'isoler et de caractériser génétiquement de virus de la rougeole circulant à Madagascar sera difficile à atteindre du fait du faible nombre de cas positifs (11 cas positifs depuis 2005).

Réseau de surveillance sentinelle des maladies à potentiels épidémiques à Madagascar

SURVSENT

Correspondant :
Patrice PIOLA

Email :
ppiola@pasteur.mg

Téléphone :
+261 20 22 412 72

Date de rédaction
8/01/2013

Co-investigateurs de l'IPM

- **Laurence RANDRIANASOLO**, Unité Epidémiologie, laurence@pasteur.mg
- **Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA**, Unité de Recherche sur le Paludisme, milijaon@pasteur.mg
- **Jean-Michel HERAUD**, Unité Virologie, jmheraud@pasteur.mg

Lieux des travaux :

Co-investigateurs hors IPM

- **Programme National de Lutte contre le Paludisme**
- **Direction des Urgences et de la Lutte contre les Maladies Négligées**
- **Direction de la Veille Sanitaire et de la Surveillance Epidémiologique**

Date début : **10/04/2007**

Date fin : **Activité continue**

Financements : **President's Malaria Initiative (PMI)**
CoAgreement CDC- 1 U01 GH00077-01

Budget total :
203 902,36€

Mots clés : **Surveillance, SMS, fièvre, Madagascar**



Contexte & justification

L'épidémie de Dengue et de Chickungunya dans les régions Nord et Est de Madagascar en 2006 témoignait de la faiblesse du système de surveillance à Madagascar et a incité le Ministère de la Santé Publique à le renforcer pour répondre aux exigences du nouveau règlement sanitaire international de 2005. Par ailleurs, l'actualité internationale sur le risque de pandémie de grippe aviaire justifiait l'intérêt d'accorder la surveillance sentinelle des maladies à potentiels épidémiques au niveau des centres de santé de base et des hôpitaux. Il s'agissait d'un réseau de surveillance sentinelle complémentaire aux systèmes de surveillance de routine du Ministère de la Santé.

Objectifs

Disposer un système sentinelle d'alerte précoce afin de déclencher une riposte rapide. Un système qui permettrait de disposer de données régulières en temps quasi-réel, de mesurer la part du paludisme dans l'étiologie des syndromes fébriles et de mettre en évidence l'agent causal en circulation.

Méthodes

Le réseau de surveillance sentinelle a deux niveaux : un réseau hospitalier et un réseau de centre de santé de base. Au niveau des centres de santé de base, la déclaration est journalière par SMS sur le nombre de consultants, de fièvres, de paludisme confirmé par TDR, de syndrome dengue-like (suspicion d'arboviroses), de syndromes grippaux et de diarrhées. Au niveau hospitalier, il existe une déclaration hebdomadaire par SMS du nombre d'admissions, de fièvres, de paludisme confirmé, de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), de cas suspect de grippe aviaire, des fièvres hémorragiques et des hépatites graves. Ces données sont saisies dès réception dans une base de données et sont analysées en temps quasi-réel à la recherche de modifications de tendances. Ce système est couplé par une surveillance biologique des arboviroses et de la grippe permettant l'isolement et la caractérisation des virus. Il sert d'appui pour la collecte de souches plasmodiales en vue de la surveillance de la chimiorésistance des plasmodies aux antipaludiques.

Résultats & discussion

La surveillance sentinelle est constituée par 17 centres hospitaliers et 34 centres de santé de base repartis sur toutes les zones bioclimatiques de Madagascar. Au niveau du réseau de centres de santé de base, le syndrome fébrile représente 12,3% des 240 059 consultants. La part de syndrome grippal, du paludisme, de syndrome diarrhéique et de suspicion d'arboviroses, représentent respectivement 29,3% - 19,6% - 9,2% et 2,0% des fièvres (n=29.557). Le taux d'utilisation de test de diagnostic rapide du paludisme est de 95,0% des fièvres. Au niveau du réseau de centres hospitaliers, le syndrome fébrile représente 24,3% des 43 228 d'admissions à l'hôpital. Le paludisme, le SDRA et les fièvres hémorragiques constituent respectivement 6,4% - 1,1% et 0,5% de ces admissions. Aucun cas suspect de grippe aviaire n'a été déclaré au cours de l'année 2012.

Afin d'avoir une meilleure information **i)** sur la mortalité liée au paludisme, nous avons procédé à la mise en place la surveillance au niveau communautaire et à de nouveaux outils de gestion au niveau des hôpitaux **ii)** sur la situation épidémiologique, nous avons préparé la diffusion de bulletins trimestriels sur la grippe et le paludisme.

Impact

Ce réseau sentinelle de surveillance a permis d'objectiver les phénomènes anormaux pouvant menacer la santé des populations. Vingt-neuf alertes ont été détectées : 15 pour les arboviroses, 7 pour le paludisme, 6 pour la grippe et 1 pour les diarrhées. Les examens biologiques ont montré la circulation de virus du Chikungunya, de dengue et des virus grippaux (saisonnier et A/H1N1pdm). Le système de surveillance a permis le contrôle au niveau du district sanitaire de 86,2% (24/29) de ces alertes en 2012.

Publications

- Radin JM, Katz MA, Tempia S, Talla Nzussouo N, Davis R, Duque J, Adedeji A, Adjabeng MJ, Ampofo WK, Ayele W, Bakamutumaho B, Barakat A, Cohen AL, Cohen C, Dalhatu IT, Daouda C, Dueger E, Francisco M, Héraud JM, Jima D, Kabanda A, Kadjo H, Kandeel A, Bi Shamamba SK, Kasolo F, Kronmann KC, Mazaba Liwewe ML, Lutwama JJ, Matonya M, Mmbaga V, Mott JA, Muhimpundu MA, Muthoka P, Njuguna H, Randrianasolo L, Refaey S, Sanders C, Talaat M, Theo A, Valente F, Venter M, Woodfill C, Bresee J, Moen A, Widdowson MA. Influenza surveillance in 15 countries in Africa, 2006-2010. *J Infect Dis* 2012; **206** Suppl 1 : S14-21.
- Orelle A, Razanajatovo NH, Rajatonirina S, Hoffmann J, Randrianasolo L, Razafitrimo GM, Naidoo D, Richard V, Héraud JM. Epidemiological and Virological Characterization of 2009 Pandemic Influenza A Virus Subtype H1N1 in Madagascar. *J Infect Dis* 2012; **206** Suppl 1 : S140-7.
- Rajatonirina S, Héraud JM, Orelle A, Randrianasolo L, Razanajatovo N, Rajaona YR, Randrianarivo-Solofoniaina AE, Rakotomanana F, Richard V. The spread of influenza A(H1N1)pdm09 virus in Madagascar described by a sentinel surveillance network. *PLoS One* 2012; **7** : e37067. Epub 2012 May 16.
- Rajatonirina S, Héraud JM, Randrianasolo L, Orelle A, Razanajatovo NH, Raelina YN, Ravololomanana L, Rakotomanana F, Ramanjato R, Randrianarivo-Solofoniaina AE, Richard V. Short message service sentinel surveillance of influenza-like illness in Madagascar, 2008-2012. *Bull World Health Organ* 2012; **90** : 385-9.

Diversité génétique et réponse de l'hôte à <i>M. tuberculosis</i>			TBGEN
Correspondant : Voahangy RASOLOFO	Email : vrasolof@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 21/01/2013
Co-investigateurs de l'IPM			Lieux des travaux : IPM, Antananarivo, Madagascar Institut Pasteur, Paris, France
<ul style="list-style-type: none"> - Vaomalala RAHARIMANGA, Unité Epidémiologie, rvmalala@pasteur.mg - Niaina RAKOTOSAMIMANA, Unité des Mycobactéries, niaina@pasteur.mg - Marie Sylvianne RABODOARIVELO, Unité des Mycobactéries, msylvianne@pasteur.mg 			
Co-investigateurs hors IPM			
<ul style="list-style-type: none"> - Caroline DEMANGEL, Unité d'Immunobiologie de l'Infection, IP à Paris - Roland BROSCHE, Roxane SIMEONE, Unité de Pathogénomique Microbienne Intégrée, IP à Paris - Laurent ABEL, Hôpital Necker INSERM U550, Paris, France 			
Date début : 1/01/2007	Date fin : 31/12/2012	Durée (mois) : 60	
Financements : Institut Pasteur, PTR 202			
Mots clés : <i>M. tuberculosis</i>, variabilité génotypique, réponse immune, cytokines			Budget total : €103 000 pour IPM

Contexte & justification

Des études ont montré une distribution phylogéographique des génotypes des souches du complexe *M. tuberculosis* (CMT), suggérant que certaines populations humaines sont plus sensibles à certaines souches. Par ailleurs, une variation de la réponse immunitaire selon le génotype de la souche infectante a été décrite dans des modèles cellulaires. Nous avons montré, dans une étude précédente, que la réponse en IFN- γ était plus faible chez les sujets infectés par des souches "modernes" que ceux infectés par des souches de type "ancestral".

Objectifs

L'objectif général du PTR202 "*Genetics of host predisposition of infectious diseases*", sous-programme "*Mycobactéries*" coordonné par Laurent Abel, est de déterminer les bases moléculaires de la prédisposition génétique de l'hôte à la tuberculose (TB). Un des objectifs secondaires de ce projet est de rechercher s'il existe une réponse immune spécifique de l'hôte vis-à-vis des variants génétiques de souches *M. tuberculosis*.

Méthodes

Pour les patients TB et leurs contacts familiaux inclus de septembre 2009 à juin 2010 dans l'étude sur la susceptibilité génétique de l'hôte à la TB, le sang total a été stimulé avec l'antigène PPD, et le plasma recueilli pour le dosage de cytokines par le système Luminex. Les souches *M. tuberculosis* isolées chez les patients ont été caractérisées par spoligotyping et par SNP-tagging. La réponse en cytokines chez les sujets est analysée en fonction du génotype des souches *M. tuberculosis*.

Résultats & discussion

Le dosage de cytokines excrétées par les cellules du sang stimulées par le PPD a été réalisé pour 78 patients. L'analyse de la réponse en cytokines des sujets en fonction du génotype des souches *M. tuberculosis* a montré peu de différence significative entre les groupes génétiques, à l'exception des souches de la lignée 4 (souches modernes de spoligotypes Haarlem, LAM, T, X) qui induisent une réponse en cytokines de type Th1 plus élevée que les autres génotypes.

Impact

Cette étude doit permettre d'approfondir nos connaissances sur la relation entre le pathogène et son hôte, l'influence de la variabilité génétique du pathogène sur la réponse immune de l'hôte et par conséquent sur la recherche de nouveaux vaccins contre *M. tuberculosis*.

Publications

- Grant V, El Baghdadi J, Sabri A, El Azbaoui S, Alaoui-Tahiri K, Abderahman Ghorfi I, Gharbaoui Y, Abid A, Benkirane M, Raharimanga V, Richard V, Orlova M, Boland A, Migaud M, Okada S, Nolan DK, Bustamante J, Barreiro L, Schurr E, Boisson-Dupuis S, Rasolofo V, Casanova JL, Abel L. Age-dependent association of TOX common variants with pulmonary tuberculosis in the 8q12-13 linkage region. *Am J Hum Genet* 2013 Mar 7;92(3):407-14.

Communications orales ou affichées : néant.

Les transferts horizontaux sont-ils liés à la virulence du bacille tuberculeux ?			TB-Hits
Correspondant : Voahangy RASOLOFO	Email : vrasolof@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 21/01/2013
Co-investigateurs de l'IPM - Niaina RAKOTOSAMIMANANA , Unité des Mycobactéries, niaina@pasteur.mg - Rondroarivelo RASOAHANITRALISOA , Unité des Mycobactéries, rondro@pasteur.mg			Lieux des travaux : Antananarivo
Co-investigateurs hors IPM - Patrick DESCHAVANNE, Pierre Tuffery Laboratoire de recherche In silico de Molécules à visées Thérapeutiques INSERM U 973, Université Paris-Diderot, Paris, France (coordinateur du projet) - Brigitte GICQUEL , Unité Génétique Mycobactérienne, Institut Pasteur, Paris, France - Olivier NEYROLLES , Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, CNRS, Toulouse, France			
Date début : 1/01/2010	Date fin : 30/06/2013	Durée (mois) : 42	
Financements : Agence Nationale de la Recherche, France, ANR-09-MIEN-024-01			Budget total : 27 000 €
Mots clés : <i>M. tuberculosis</i>, diversité, transferts horizontaux, gène de virulence			(pour IPM en 2012)

Contexte & justification

La tuberculose (TB), maladie infectieuse due au complexe *Mycobacterium tuberculosis* (CMT), reste un problème mondial de santé publique. Bien qu'il existe des traitements efficaces contre la tuberculose, l'épidémie de VIH/SIDA et l'émergence de bacilles multirésistants (MDR) à l'isoniazide [H] et la rifampicine [R] contribuent à aggraver la situation. La recherche de nouveaux médicaments et le développement de nouveaux schémas thérapeutiques s'avèrent donc nécessaires pour lutter contre cette maladie.

L'identification et la caractérisation de facteurs de virulence mycobactériens fonctionnels dans toutes les souches cliniques ou associés à des formes particulières de la maladie, permettront d'identifier de nouvelles cibles facilitant la recherche de nouveaux médicaments ainsi que le développement de nouveaux vaccins. De récentes études ont suggéré que le transfert horizontal de gènes (HGT) aurait contribué à l'évolution de l'ancêtre du bacille tuberculeux *M. prototuberculosis* et à l'émergence du CMT. Une meilleure compréhension du rôle des gènes acquis par HGT dans la virulence des CMT peut permettre l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Ce projet propose d'identifier de nouveaux gènes mycobactériens impliqués dans le développement de la tuberculose par la caractérisation de gènes acquis par HGT, afin de proposer de nouvelles cibles, candidates à l'élaboration d'une nouvelle génération de médicaments antituberculeux. La génomique comparative sur une dizaine de souches réalisée par l'équipe de l'INSERM U973 a permis d'identifier des régions et/ou des gènes acquis par HGT chez le CMT.

Objectifs

L'objectif du volet réalisé à l'IPM est d'étudier chez des souches cliniques de *M. tuberculosis* quelques-uns des gènes acquis par HGT détectés par l'analyse bioinformatique. Plus spécifiquement, il s'agit de rechercher une éventuelle association entre le génotype des souches cliniques de *M. tuberculosis*, le polymorphisme de ces gènes et les formes cliniques de TB, ainsi que leur rôle éventuel dans la virulence.

Méthodes

- Sélection de souches cliniques *M. tuberculosis*, pour lesquelles les informations cliniques et épidémiologiques sont disponibles, génotypage des souches par spoligotyping, par la méthode de MIRU – VNTR et par SNP-tagging.

- Parmi les régions acquises par HGT identifiées par l'équipe de l'INSERM, sélection de quelques régions/gènes acquis(es) par HGT chez les souches connues comme virulentes mais absentes chez les souches avirulentes : recherche, par PCR, de polymorphisme (de taille) des régions acquises par HGT chez les souches cliniques; séquençage de génomes de souches cliniques sélectionnées pour la recherche de SNPs dans les régions acquises par HGT.

- Relation entre polymorphisme génétique des souches cliniques et phénotype (données cliniques et épidémiologiques) : si une association statistique est observée, quelques souches représentatives de clusters seront sélectionnées.

- Etude fonctionnelle des régions intéressantes, suivant deux approches possibles : **1)** clonage de gènes acquis par HGT, étude de la fonction *in vitro* dans *E. coli* ou *M. smegmatis*, et transformation d'une souche non virulente (par exemple BCG); **2)** choix de souches cliniques représentatives avec gène d'intérêt « conservé » et souches avec gène correspondant possédant un polymorphisme. La virulence des souches recombinantes et des isolats cliniques sélectionnés sera étudiée *in vitro* dans des modèles cellulaires.

Les génomes complets de 9 souches cliniques MDR de génotypes divers ont été séquencés par séquençage haut débit nouvelle génération (NGS ; GATC) et comparés au génome de la souche de laboratoire H37Rv. Les premières comparaisons brutes ont montré un nombre moyen de 14398 SNPs par génome pour les souches séquencées. Aucune association n'a été observée entre nombre de SNPs dans les génomes et lignée des souches. L'analyse des SNPs par région HGT est en cours.

Impact

Les résultats devraient permettre de mieux comprendre quelle pourrait être l'influence du génotype (ou du polymorphisme de certains gènes) sur le degré de virulence des souches cliniques.

Publications : néant

Communications orales ou affichées :

- **Rasolofo V, Rakotosamimana N.** Polymorphisme des gènes acquis par HGT chez les souches cliniques de *Mycobacterium tuberculosis*. Réunion scientifique des participants du projet ANR-MIE "*Les transferts horizontaux sont-ils liés à la virulence du bacille tuberculeux : Recherche de nouvelles cibles médicamenteuses pour vaincre la tuberculose*". Institut Pasteur, Paris, 15 mars.

Evaluation du test à la nitrate réductase pour la détection des souches MDR et XDR (projet multicentrique)**TB-NRA**

Correspondant : Voahangy RASOLOFO	Email : vrasolof@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 21/01/2013
Co-investigateurs de l'IPM Pascaline RAVOLOLONANDRIANA , Unité des Mycobactéries, pasca@pasteur.mg			Lieux des travaux : IPM, Antananarivo, Madagascar
Co-investigateurs hors IPM			
- Anandi MARTIN , Institut de Médecine Tropicale, Anvers, puis Université de Gent, Belgique (investigateur principal, coordonnateur du projet multicentrique).			
- Juan Carlo PALOMINO , Institut de Médecine Tropicale, Anvers, puis Université de Gent, Belgique			
- Autres participants de l'étude multicentrique :			
. Pedro ALMEIDA (Fundacion Universidade Rio Grande, Brazil),			
. Urvashi Singh (All India Institute of Medical Sciences, Delhi, India),			
. Dissou AFFOLABI (Laboratoire de Référence des Mycobactéries, Cotonou, Benin),			
. Nora MORCILLO (Tuberculosis Control Program of Buenos Aires Province, Buenos Aires, Argentina),			
. Ning RINTISWATI (Microbiology Department, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Jogjakarta, Indonesia),			
. Viviana RITACCO (Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS Carlos Malbrá, Buenos Aires, Argentina),			
. Mirtha CAMACHO (Programa Nacional de Tuberculosis, La Paz, Bolivia),			
. AY COBAN et A. AKGUNES (Department of Medical Microbiology, Medical School, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey),			
. Luis ASENCIOS et Lucy VASQUEZ (Instituto Nacional de Salud, Lima, Peru),			
. Luqman SATTI (Department of Pathology, Combined Military Hospital, Dera Ismail Khan, Pakistan)			
Date début : 1/01/2010	Date fin : 31/12/2012	Durée (mois) : 36	Budget IPM : Réactifs et consommables
Financements : Fondation Damien			
Mots clés : M. tuberculosis, diagnostic MDR, XDR, nitrate réductase			

Contexte & justification

La tuberculose est un problème majeur de santé publique dans le monde. L'émergence de souches multirésistantes (MDR) aux deux antituberculeux majeurs, l'isoniazide (INH) et la rifampicine (RIF), et de souches extrêmement résistantes (XDR), qui sont définies comme des souches MDR résistantes aussi à une quinolone et une drogue injectable de seconde ligne, constitue une menace pour le contrôle de cette maladie. La méthode bactériologique standard pour le diagnostic des résistances requérant des délais de quelques semaines, des tests pour la détection rapide de ces souches sont nécessaires pour éviter leur dissémination.

Objectifs

L'objectif principal de ce projet est de trouver un test simple, peu coûteux et applicable dans les pays à faible revenu, pour le diagnostic des souches MDR et XDR. Il s'agit de développer un test à la nitrate réductase (NRA) permettant la détection des résistances à INH et RIF (MDR) et à la kanamycine et l'ofloxacin (XDR), à partir de souches *M. tuberculosis* puis à partir directement de crachats.

Méthodes

Le test NRA a été développé et standardisé à l'Institut de Médecine Tropicale (ITM).

Dans un premier temps, un panel de 30 souches sensibles ou résistantes a été préparé et envoyé à chaque participant. Les souches ont été testées pour la résistance à l'INH 0,2µg/ml, la RIF 40µg/ml, l'ofloxacin 2µg/ml et la kanamycine 30µg/ml, sur un milieu de Löwenstein-Jensen (LJ) contenant du KNO₃. La révélation du test est faite, après 15 jours de culture, par changement de couleur du milieu en présence d'acide chlorhydrique, de sulfanilamide et de n-1-naphtylethylenediamine dihydrochloride si la souche est résistante à l'antibiotique testé. Dans un deuxième temps, dans chaque laboratoire, 50 crachats consécutifs ont été testés par le test NRA.

A l'IPM, la méthode de référence pour l'évaluation du test est la méthode indirecte des proportions sur milieu de LJ.

Résultats & discussion

Les tests sur le panel de 30 souches ont été réalisés en 2011. A l'IPM, 24 crachats provenant de patients à risque de tuberculose multirésistante (en échec ou en rechute de traitement) ont été testés en 2012.

L'analyse multicentrique des résultats est en cours à l'Université de Gent.

Impact

Les résultats de cette étude permettront de proposer aux programmes nationaux de lutte contre la tuberculose dans les pays à faible revenu, des tests rapides pour la détection et pour le suivi bactériologique des patients infectés par des souches MDR ou XDR.

Publications : néant

Communications orales ou affichées : néant.

Etude épidémiologique et moléculaire des souches <i>M. tuberculosis</i> MDR			TB-SLIDE
Correspondant : Voahangy RASOLOFO	Email : vrasolof@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 14/01/2013
Co-investigateurs de l'IPM - Noël H. RATOSONIRINA , Unité des Mycobactéries, harijaona@pasteur.mg - Fanjasoa RAKOTOMANANA , Unité Epidémiologie, fanja@pasteur.mg			Lieux des travaux : Antananarivo, Madagascar Orsay, France
Co-investigateurs hors IPM - Christophe SOLA, Guislaine REFREGIER , Institut de Génétique et Microbiologie UMR8621, Université Paris-Sud, Orsay, France			
Date début : 1/01/2011	Date fin : 30/06/2014	Durée (mois) : 42	
Financements : Bourse du Gouvernement Français ; demande de Projet interne (IPM) en cours.			
Mots clés : <i>M. tuberculosis</i>, génotypes, multirésistance			

Contexte & justification

Le problème de la tuberculose (TB) est aggravé par l'apparition de souches *M. tuberculosis* MDR et des souches ultrarésistantes (XDR, c'est-à-dire MDR et résistantes à des antituberculeux de 2nde ligne). Par ailleurs, certains génotypes de *M. tuberculosis* comme le génotype "Beijing" seraient associés à la MDR.

Les tests classiques de résistance, nécessitant la culture des mycobactéries sur milieu de Löwenstein-Jensen (LJ), sont longs et fastidieux. Des tests moléculaires rapides pour la détection des mutations dans les gènes responsables des résistances à l'isoniazide [H] (gènes inhA et katG) et à la rifampicine [R] (gène rpoB) ont été développés, comme le test GenoType® MTBDRplus (HAIN). Cependant, le transport des crachats (matériels biologiques infectieux et difficiles à conserver) rend difficile la réalisation d'enquêtes de surveillance des résistances dans tout le pays, ainsi que des études épidémiologiques. La possibilité de faire le test GenoType® MTBDRplus à partir de frottis de lames utilisées pour le diagnostic microscopique de la TB (matériel non infectieux) offre la perspective de réaliser la détection rapide des souches MDR pour des patients TB des centres éloignés d'Antananarivo, et permet des études épidémiologiques ou de résistance à grande échelle.

Objectifs

L'objectif est de rechercher l'existence d'une association entre la résistance aux antituberculeux et les génotypes des souches cliniques malagasy.

Un objectif secondaire est d'étudier la diversité de souches typiques et fréquentes à Madagascar.

Méthodes

Il s'agit de réaliser une étude d'épidémiologie moléculaire des souches *M. tuberculosis* MDR à Antananarivo :

- analyse rétrospective des données du laboratoire des souches cliniques *M. tuberculosis* pour déterminer s'il existe des génotypes (spoligotypes) de souches associés à la MDR;
- développement de méthodes de génotypage des souches et de tests moléculaires de détection des résistances à partir d'ADN extrait de lames de microscopie;
- utilisation de ces méthodes pour une étude prospective d'épidémiologie moléculaire des MDR chez les patients tuberculeux à Antananarivo en utilisant des lames de diagnostic microscopique ;
- étude de la diversité et caractérisation des souches du spoligotype ST109 (EAI_8MDG), typique de Madagascar.

Résultats & discussion

- L'analyse préliminaire de la base de données de l'IPM comprenant les spoligotypes d'un millier de souches cliniques *M. tuberculosis*, avec spoligotype et résultats de l'antibiogramme (si connus).
- Mise au point du spoligotyping à partir de lames de microscopie effectuée.
- Etude de la faisabilité du génotypage sur Luminex à partir d'ADN extrait de lames de microscopie en cours.
- Etude des souches de génotype ST109 en cours.

Impact

Possibilité de faire des études épidémiologiques ou de surveillance des résistances aux anti-tuberculeux avec les lames utilisées pour le diagnostic microscopique de la TB.

Publications : néant

Communications orales ou affichées : néant.

Mise en place d'outils moléculaires pour l'identification des puces selvatiques			VECMOL-PEST
Correspondant : Nohal ELISSA	Email : nelissa@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 590 04	Date de rédaction 10/01/2013
Co-investigateurs de l'IPM - Minoarisoa RAJERISON , Unité Peste, mino@pasteur.mg - Soanandrasana RAHELINIRINA , Unité Peste, raheli@pasteur.mg			Lieux des travaux : Madagascar
Date début : Mars 2012	Date fin : Février 2013	Durée (mois) : 12	
Financements : Projet interne (IPM) en cours de rédaction			
Mots clés : Siphonaptera, puces selvatique, transmission, <i>Yersinia pestis</i>, Madagascar			

Contexte & justification

La littérature rapporte peu de cas de circulation de peste en milieu forestier. Les études menées en 2009 (cf rapport de service 2009-2010) montrent que la peste circule chez les micromammifères en l'absence cependant des puces vectrices *Xenopsylla cheopis* et *Synopsyllus fonquerniei*. L'intervention d'autres puces vectrices de peste dans ces forêts est donc probable.

Les procédures de préparation des arthropodes en vue d'une identification morphologique ne permettent pas l'extraction et l'analyse de l'ADN du spécimen en question. Inversement, les méthodes d'extraction d'ADN impliquent une destruction totale ou partielle du corps du spécimen, empêchant une identification morphologique.

Dans le cas des puces potentiellement vectrices de la peste, l'identification jusqu'au niveau spécifique nécessite un traitement chimique préalable qui vise à éclaircir la cuticule des spécimens pour rendre visible certaines parties anatomiques utiles à l'identification morphologique, suivi d'un montage permanent entre lame et lamelle. A l'issue de ces procédés, il est quasi impossible de diagnostiquer la présence de *Yersinia pestis* dans les spécimens identifiés morphologiquement. En plus, jusqu'à présent, la présence d'*Y. pestis* chez les puces est détectée à partir du broyât d'un lot de puce, soit par culture bactérienne, soit par la méthode PCR.

Ainsi, cette étude propose une méthode d'extraction d'ADN non-destructive qui permet à la fois de conserver l'intégrité du corps de la puce pour une identification morphologique et d'en extraire l'ADN afin d'effectuer un diagnostic moléculaire de la présence de *Y. pestis*.

Objectifs

Identifier les espèces de puces de forêt impliquées dans le cycle de la peste.

Matériel biologique

Des puces collectées lors d'une étude effectuée par l'unité Entomologie médicale de l'IPM au sein de trois zones forestières de Madagascar : Anorana (Anjozorobe), Ankazomivady (Ambositra), Lakato (Moramanga) seront analysées. Ces spécimens sont conservés dans de l'alcool 70°. Des puces provenant de l'insectarium de l'Unité d'Entomologie médicale ont servi pour la mise en place des différentes techniques utilisées.

Méthodologie

- *Travaux sur les puces d'élevage* : a) Extraction d'ADN par la méthode non-destructive qui consiste à extraire l'ADN de la puce et l'ADN de *Y. pestis* sans endommager les caractères morphologiques permettant l'identification morphologique, b) amplification par PCR du gène codant pour le cytochrome oxydase c, sous-unité1(CO1), c) diagnostic moléculaire de *Y. pestis*.

- *Travaux sur les puces de terrain* : Après la mise en place de la technique d'extraction non destructive et le diagnostic moléculaire de *Y. pestis* sur les puces d'élevage, les manipulations sont effectuées sur les puces selvatiques. Ensuite, le corps des puces est éclairci et monté entre lame et lamelle en vue d'identification morphologique. A chaque spécimen monté et identifié correspondra un extrait d'ADN ainsi que le résultat du PCR diagnostic de la présence de *Y. pestis*.

Résultats & discussion

Un protocole d'extraction non destructive est déjà établi, utilisant Instagene® Matrix. L'ADN obtenu par ce protocole d'extraction a permis d'amplifier par PCR le gène codant pour le cytochrome oxydase c, sous-unité1(CO1), qui est un gène spécifique des arthropodes. Il reste à déterminer si par cette méthode on peut avoir l'ADN de *Y. pestis* contenu dans une puce infectée. Afin de répondre à cette question, l'extraction

d'ADN sera réalisée sur des puces d'élevage préalablement gorgées sur une souris infectée et sera suivie de l'amplification du gène codant pour le cytochrome oxydase c, sous-unité1(CO1).

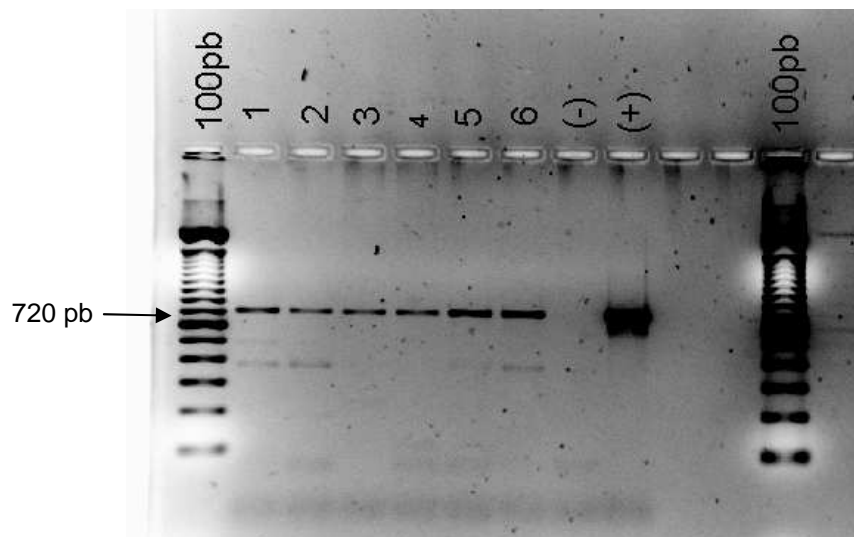


Figure 1 : Amplification du gène codant pour le CO1

Impact : (conséquences scientifiques, sanitaires et/ou sociétales)

La collaboration avec l'Université d'Antananarivo et l'Institut Pasteur de Madagascar offre l'opportunité de formation des jeunes doctorants. Cette étude fait l'objet du sujet de DEA portant sur la « mise en place d'outils moléculaires pour l'identification des puces selvatiques ». En perspective, les échantillons d'ADN obtenus par cette méthode peuvent constituer une base pour la mise en place d'un outil moléculaire d'identification des puces de Madagascar par le biais d'analyse des séquences de gène.

Publications : néant

Communications orales ou affichées : néant.

Epidémiologie de la peste en zone rurale à paysages hétérogènes à Madagascar : étude des vecteurs et agents pathogènes

WELLCOME I

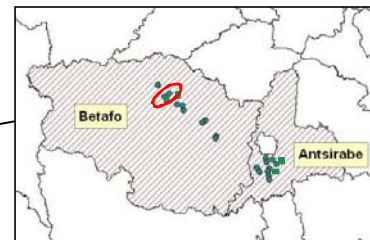
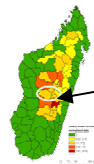
Correspondant : **Sandra TELFER** Email : stelfer@pasteur.mg Téléphone : +261 20 22 412 72

Date de rédaction
14/02/2012

Co-investigateurs de l'IPM
- **Minoarisoa RAJERISON**, Unité Peste, mino@pasteur.mg
- **Nohal ELISSA**, Unité Entomologie médicale, nelissa@pasteur.mg

Lieux des travaux :
Betafo, Antsirabe II

Co-investigateurs hors IPM
- **Carine BROUAT**, IRD, Montpellier, France
- **Dave WAGNER**, Northern Arizona University, USA
- **Matthew BAYLIS**, University of Liverpool, UK



Date début : **1/08/2007** Date fin: **31/07/2012** Durée (mois) : **60**

Financement : **Wellcome Trust Fellowship**

Fieldtrip location ● Village

Mots clés : **Peste, vecteur, résistance, réservoir**

Budget total : **163 535 €**

Contexte & justification

La structure spatiale des populations de rats semble contribuer à la persistance de la maladie en limitant la propagation de la maladie à travers le paysage. Notre étude sur la réponse immune du principal réservoir et d'autres études récentes a montré que les rats noirs au sein de la zone endémique pesteuse ont acquis une résistance par rapport à la population de rat de zone non-endémique. Cette résistance pourrait avoir des répercussions importantes sur la persistance de la maladie. Ce projet étudie l'importance relative de l'abondance de rats, des vecteurs pulicidiens et le mouvement des rats dans la persistance de la peste sur les Hautes Terres Centrales à Madagascar. Pour l'année 2012, le projet a abordé le volet génétique.

Objectifs

- Identifier les facteurs qui ont des effets sur la variation temporelle et spatiale de l'hôte (rat) et sur l'abondance des vecteurs.
- Utiliser les données sur la structure génétique spatiale pour comparer et différencier l'ampleur et la fréquence de la dispersion de l'hôte, vecteurs et agents pathogènes.
- Examiner la variation spatiale et temporelle de la résistance à l'infection dans les populations de rats sauvages.

Méthodes

Structure génétique de *Yersinia pestis*

Les souches (n=326) isolées chez les humains de la zone de 1995 à 2012 ont été sélectionnées pour cette étude. Des isolats provenant du foyer côtier de Mahajanga ont été inclus dans l'étude pour étudier la variabilité génétique des souches entre les deux foyers du centre et de la côte. Une autre zone géographique telle Moramanga a été occasionnellement testée pour caractériser les souches du site d'étude du projet PRIZM. Pour les deux derniers foyers, à part les isolats humains ; 65 souches isolées chez les rongeurs et puces ont été intégrées dans cette étude génétique. L'ADN a été extrait à partir de ces souches puis envoyé à l'Université de Northern Arizona pour le génotypage au Single Nucleotide Polymorphisms jusqu'à 56 SNPs et aux Variable Number Tandem Repeat loci (VNTR) sur 43 loci.

Résultats & discussion

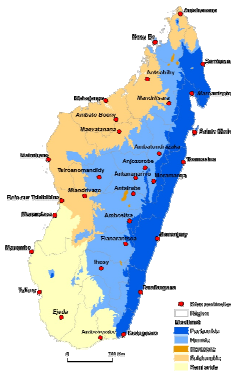
Le génotypage est en cours. Les analyses répondront les questions telles que : est-ce que la structure génétique spatiale sera maintenue à l'échelle locale, en conformité avec la persistance des cycles endémiques de peste? Alternativement, l'épidémiologie à l'échelle du paysage sera-t-elle caractérisée par la propagation d'une épidémie qui se répète? À quelle échelle spatiale l'endémie et la propagation de l'épidémie se produisent ? Que pourrait-on déduire de la comparaison de cette structure spatiale avec **i)** le déplacement des rats et des puces déduites de l'étude de leurs structures génétiques et **ii)** les caractéristiques du paysage ?

L'analyse des données des expériences de résistance menée au cours de la phase longitudinale de l'étude est en cours et pourrait nous permettre de déterminer l'importance relative de la variation spatiale et temporelle de la résistance.

Impact

Meilleure compréhension du maintien des foyers pestueux à Madagascar (les facteurs relatifs aux vecteurs).

Publications / Communications : néant.

Zoonoses des rongeurs : facteurs environnemental et socio-économique associés aux risques			ZORA / PRIZM
Correspondant : Sandra TELFER	Email : stelfer@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 17/01/2012
Co-investigateurs de l'IPM <ul style="list-style-type: none"> - Minoarisoa RAJERISON, Unité peste, mino@pasteur.mg - Jacky YOUSOUF, Unité peste, jackyantho@pasteur.mg - Fanjasoa RAKOTOMANANA, Unité d'épidémiologie, fanja@pasteur.mg - Soanandrasana RAHELINIRINA, Unité peste, raheli@pasteur.mg - Jean-Michel HERAUD, Unité de virologie, jmheraud@pasteur.mg - Marie-Marie OLIVE, Unité de virologie, mmolive@pasteur.mg - Soa Fy ANDRIAMANDIMBY, Unité Virologie, soafy@pasteur.mg - Benoît GARIN, Unité de bactériologie expérimentale, bgarin@pasteur.mg - Ronan JAMBOU, Unité d'immunologie, rjambou@pasteur.mg - Rindra RANDREMANANA, Unité d'épidémiologie, rrandrem@pasteur.mg 			Lieux des travaux : 27 sites sentinelles de surveillance des fièvres et Moramanga
Co-investigateurs hors IPM <ul style="list-style-type: none"> - Steve GOODMAN, Vahatra, Madagascar - Rasolohery ANDRIAMBOLANTSOA, Conservation International, Madagascar - Matthew BAYLIS, University of Liverpool, UK 			
Durée (mois) : 60			
Financement : Wellcome Trust (Fellowship 2011-2016 pour S. Telfer), Université de Floride, USA, CDC (CoAg Grippe), Projet interne (IPM)			
Mots clés : Maladie zoonotique, changement environnemental, hantavirus, peste, leptospirose, typhus murine			
			Budget total : 227 941 € + 50 000 €

Contexte & justification

La plupart des maladies émergentes dans le monde sont celles véhiculées par les animaux dont les animaux sauvages constituent les réservoirs importants. L'accroissement en effectif de ces derniers forme une menace pour la prolifération des maladies zoonotiques. Les rongeurs se trouvent au premier rang de ces réservoirs. Leur caractère commensal avec une large distribution facilite le transfert des maladies entre eux et autres espèces sauvages, le bétail et les humains.

Les contaminations des maladies zoonotiques sont plus menaçantes dans les pays en voie de développement, où beaucoup de cas ne sont pas déclarés. La vulnérabilité de ces maladies est influencée par des facteurs environnementaux et socio-économiques dont les changements climatiques et l'exploitation des nouveaux terrains peuvent changer les risques d'infection. Les relations entre les différents facteurs socio-environnementaux et le risque de maladie zoonotique sont encore mal connues, en particulier à des échelles locales. Ces échelles sont capitales à la compréhension et à l'atténuation des risques car le processus fondamental de la transmission (à la fois au sein des populations d'hôtes réservoirs et entre réservoirs et les humains) se produit à cette échelle.

Le projet permettra d'examiner comment les facteurs socio-environnementaux contribuent au risque de zoonoses des rongeurs à Madagascar. Les données archivées et historiques des incidences de la peste humaine à Madagascar, les nouvelles données sur les rongeurs et les infections de l'homme dans divers paysage, et les échantillons de rongeurs seront analysés. Le projet traitera 4 pathogènes véhiculés par les rongeurs dont *Yersinia pestis* responsable de la peste, *Leptospira* sp responsables de leptospiroses, l'hantavirus et *Rickettsia typhi* responsable du typhus murin.

Objectifs

Le projet a les objectifs suivants :

- Déterminer comment le climat, l'habitat et le paysage affectent-ils la dynamique hôte-pathogène dans les populations de rongeurs en tenant compte de toute une gamme de pathogènes à différentes voies de transmission.
- Evaluer l'importance relative des facteurs environnementaux et socio-économique pour le risque d'exposition humaine à ces pathogènes et de définir si les relations entre ces facteurs et les pathogènes varient.
- Développer des modèles spatiaux pour identification des populations à haut risque.

Méthodes

Enquête nationale (ZORA)

Cinquante-quatre sites dans vingt-sept zones sont étudiées sur une période de deux ans, avec un échantillonnage mené entre octobre et avril pour minimiser la variation saisonnière. Chaque site sentinelle a 2 lieux d'échantillonnages (urbain : choisi dans un rayon de 800 m du site sentinelle et rural : village inclus dans une distance entre 5 km et 15 km du site sentinelle). Trente habitants par site ont fait l'objet d'entretien sur les facteurs de risque et de prélèvement d'échantillon sanguin. Des pièges ont été installés dans les maisons et ses alentours (rizière, marchés et abattoirs) pour capturer au moins 30 rongeurs par site. Des échantillons biologiques et les ectoparasites (puces et tiques) ont été collectés.

Enquête à l'échelle du paysage (PRIZM)

Cette étape est en cours de mise en place dans le district de Moramanga, trois types de localités feront l'objet d'échantillonnage dont Moramanga : forêt, les localités proche de la forêt, et les localités loin de la forêt. L'enquête humaine et sur les rongeurs suivent le même protocole que ZORA et pourrait permettre de comprendre la variation spatiale et temporelle de l'infection et le risque à plus petite échelle.

Analyse des échantillons biologiques

Le portage de *Y. pestis* a été recherché sur des échantillons de rate de micromammifère (par TDR, bactériologie et sérologie). Les échantillons de rein ont été utilisés pour la recherche de *Leptospira* sp (bactériologie, PCR).

Résultats & Discussion

Enquête nationale (ZORA)

Au 31 décembre 2012, des missions de terrain ont été réalisées dans 18 des 27 zones incluses dans le projet.

En 2012, seize (16) sites sentinelles ont été étudiés : Tsiroanomandidy, Miandrivazo, Antsirabe, Toliara, Ihosy, Nosy Be, Antsohihy, Toamasina, Sambava, Mandritsara, Ejeda, Morombe, Belo/Tsiribihina, Morondava, Fianarantsoa et Ambositra. Les informations issues des enquêtes sont en phase de traitement informatique. L'analyse d'échantillons humains est en attente. Pour les micromammifères, au total, 1194 individus ont été capturés (653 dans les maisons et 542 à l'extérieur). Ils appartiennent à 7 espèces dont 3 rongeurs introduits (*Rattus rattus*, *Rattus norvegicus* et *Mus musculus*) et 3 tenrecidae (*Echinops tefairi*, *Setifer setosus* et *Tenrec ecaudatus*) et 1 Soricidae (*Suncus murinus*). *Echinops tefairi* et *Tenrec ecaudatus* ne sont pas rencontrés dans les maisons. La figure 1 illustre la variation des effectifs des espèces capturées selon les endroits (intérieur et extérieur).

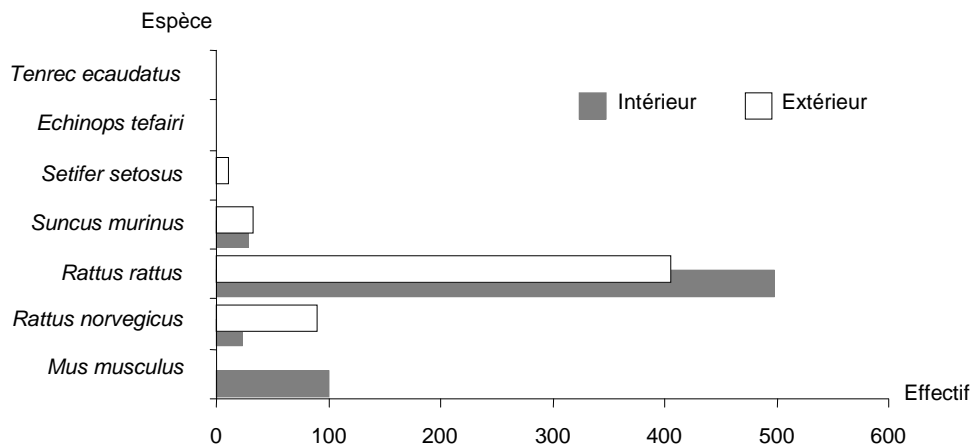


Figure 1 : Effectifs des espèces capturées suivant les endroits

Analyse biologique

Aucune souche de *Yersinia pestis* n'a été isolée sur 31 échantillons positifs par les bandelettes F1. Sur 160 échantillons de rein analysés, 133 ont été suspectés porteur de leptospires avec 11 confirmés par qPCR. D'autres échantillons sont en cours de traitement.

Impact

Ce projet permettra d'apporter une meilleure compréhension des rôles des facteurs socio-environnementaux dans le risque de transmission de maladies zoonotiques transmises par les rongeurs à Madagascar.

Publication : néant.

ACTIVITES DE DIAGNOSTIC ET DE SANTE PUBLIQUE

Table des matières

Activités de diagnostic et de santé publique

Centre de biologie clinique (hors anatomopathologie)	CBC	112
Centre international de vaccination	CIV	114
Centre national de référence des mycobactéries	CNRM	116
Centre collaborateur OMS pour la lutte et les recherches sur la peste	COMS-Peste	118
Centre de traitement anti-rabique	CTAR	120
Dispensaire	DISP	122
Surveillance de la peste humaine à Madagascar en 2011	EPI-PESTE	124
Etude des helminthiases à Madagascar	Helminthes	126
Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques	LACP	128
Laboratoire d'épidémio-surveillance de la santé des crevettes	LES	131
Laboratoire d'hygiène des aliments et de l'environnement	LHAE	133
Investigations épizootiques lors des épidémies de peste humaine à Ankazobe et Tsiroanomandidy : étude entomologique	PESTEPI-ABK	135
Surveillance des paralysies flasques aiguës et de la poliomyélite à Madagascar	PFA	137
Campagne de dératisation et de désinsectisation dans les maisons centrales de Madagascar	PRISON-Peste	139
Surveillance de la rage à Madagascar	SuRage	140
Surveillance de la grippe et des infections respiratoires à Madagascar	SurGIR	141
Surveillance des arboviroses à Madagascar	SurvArbo	143

Correspondant :

**Frédérique
RANDRIANIRINA**

Email :

frederique@pasteur.mg

Téléphone :

+262 20 22 412 72

Date de rédaction

20/08/2012

Chef de Service :

- **Dr Frédérique RANDRIANIRINA**, Médecin Biologiste, frederique@pasteur.mg

Adjoints :

- **Dr Elisoa RATSIMA**, Médecin Biologiste, elisoa@pasteur.mg- **Dr Lovasoa RAMPARANY**, Médecin Biologiste, lova@pasteur.mgMots clés : **Laboratoire d'Analyses de Biologie Médicale (LABM)**

Contexte & justification

Le Centre de Biologie Clinique (CBC) est un Laboratoire d'Analyses Biomédicales polyvalent qui met ses compétences et ses capacités techniques au service du public en lui offrant le plus large éventail possible d'analyses médicales réalisées dans les meilleures conditions de fiabilité, de rapidité et de coût.

En 2011, le laboratoire a traité en moyenne 341 patients et/ou prélèvements par jour soit 85 539 dossiers et 15 575 685 B. Il est ouvert au public sans interruption de 07h00 à 17h00, du lundi au vendredi. Nous travaillons en collaboration avec le laboratoire CERBA pour les analyses spécialisées.

Avec le Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement, nous sommes le Centre National de Référence des Salmonelles, Shigelles et Choléra.

Le plateau technique comprend 5 secteurs :

- Hématologie
- Bactériologie
- Immuno-sérologie
- Biochimie
- Anatomico-cytopathologie (cf. fiche séparée LACP)

Les panels d'analyses sont présentés dans le catalogue du laboratoire qui est en ligne (<http://www.pasteur.mg>). Un manuel de prélèvement avec toutes les recommandations relatives à l'étape pré-analytique des analyses est aussi disponible en ligne et au laboratoire.

L'activité du CBC est sous démarche qualité en vue de l'accréditation à la norme NF EN ISO 15189.

Faits marquants de l'année : augmentation des activités (33%)

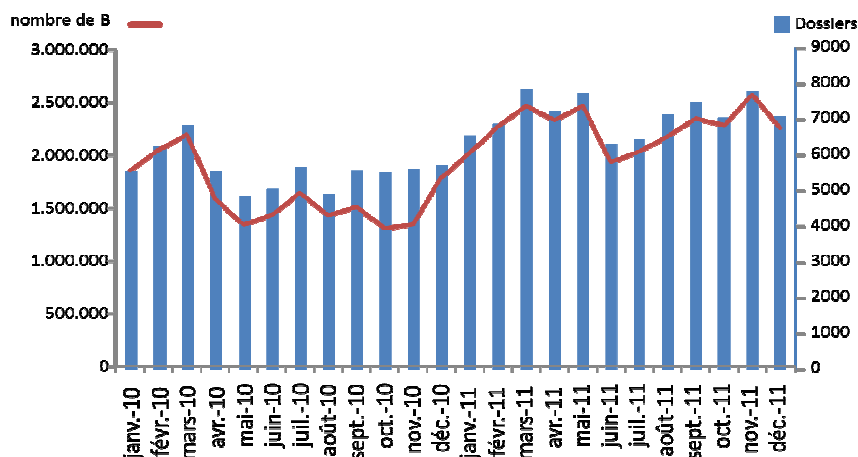


Tableau d'activité synthétique annuelle

Secteur	Demandes	Nombres de B
Biochimie	46 452	4 003 313
Immuno-sérologie	33 811	5 513 297
Hématologie	33 030	1 762 090
Micribiologie	19 885	3 552 945

Tableaux de résultats annuels pouvant avoir un intérêt en santé publique

Le laboratoire participe aux activités de recherche de l'Institut Pasteur de Madagascar ainsi que du RIIP. Le laboratoire travaille surtout en collaboration avec les autres unités de recherche de l'IPM. En 2011, les activités de recherche du laboratoire portaient sur :

- Les syndromes de détresse respiratoire aigüe (étude étiologique)
- Etude sur l'infection et les diarrhées à *Campylobacter* à Moramanga (incidence et excrétion prolongée)
- Etude MADIHO ou Maladies Diarrhéiques Infantiles Hospitalisées à Moramanga
- Etude du rôle de *Mycoplasma pneumoniae* dans l'asthme aigüe et la pneumonie aigüe de l'enfant à Madagascar.

Mise en perspective

Le CBC sert d'observatoire biologique et en particulier microbiologique. Ses observations ont par exemple permis d'adapter la politique nationale de traitement des gonococcies. Il est un support précieux à plusieurs programmes de recherche et à la formation d'internes en biologie médicale (stage d'internat validant obligatoire, 6 mois) et de techniciens.

Publications

- **Ramparany L, Ramirez J, Nizou J-Y, Le Saux D, Richard V, Talarmin A.** Evaluation of four rapid immunochromatographic tests for the detection of cardiac Troponin I. *Clin Vaccine Immunol* 2011, **18** : 414.

- **Randrianirina F, Herindrainy P, Ratovoson R, Ratsima HE, Buisson Y, Genel N, Decré D, Arlet G, Talarmin A, Richard V.** Microbiology rectal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing gram-negative bacilli in community settings in Madagascar. *PLoS ONE* 2011.

Communications orales

- **Ramparany L.** Atelier "Méthodes en immunodiagnostic" Lymphome et leucémie : différents types de syndrome lymphoprolifératifs. Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, juin 2011.

- **Ramparany L.** IV^{ème} congrès de la Société malgache de Pédiatrie : "L'apport de l'examen bactériologique des prélèvements de liquide gastrique dans le diagnostic des infections materno-fœtales", 8 juillet 2011.

- **Ramparany L.** Profil de résistance aux antibiotiques des souches *Escherichia coli* isolées au Centre de Biologie Clinique (IPM). Antananarivo. Communication au 22^{ème} congrès de la Fédération des Pharmaciens de l'Océan Indien, novembre 2011.

- **Randrianirina F.** IV^{ème} congrès de la Société malgache de Pédiatrie : "Rôle de la sonde d'aspiration des voies aériennes supérieures chez les nouveau-nés dans la dissémination des souches de *Klebsiella pneumoniae* productrice de bêta-lactamases à spectre élargi SHV-2 et CTX-M 15", 7 juillet 2011.

- **Randrianirina F.** Etiologies des diarrhées infectieuses chez les enfants de moins de 5 ans dans 14 régions de Madagascar, novembre 2011.

- **Ratsima E.** Atelier International de la surveillance épidémiologique et investigation des épidémies. Intérêt de la surveillance de l'antibiorésistance dans la prise de décision en santé publique, exemple de la résistance de *Neisseria gonorrhoeae* à la Ciprofloxacine à Madagascar, 17 mai 2011.

- **Ratsima E.** IV^{ème} congrès de la Société Malgache de la Pédiatrie : "Profil de sensibilité aux antibiotiques des germes responsables de pneumopathies bactériennes des enfants observées au Centre de Biologie Clinique de l'IPM durant l'année 2010", 8 juillet 2011.

Correspondant :	Email :	Téléphone :	Date de rédaction
Minoarisoa RAJERISON	mino@pasteur.mg	+261 20 22 412 72	27/8/2012
Responsables de l'activité :			
- Minoarisoa RAJERISON , Unité peste, mino@pasteur.mg			
- Samuel ANDRIANALIMANANA , LCP/SLMEN/MSanP, asamuel@pasteur.mg			
- Soanandrasana RAHELINIRINA , Unité Peste, raheli@pasteur.mg			
Mots clés : Peste, lutte, recherches			

Contexte & justification

L'Unité Peste de l'Institut Pasteur de Madagascar a été désignée 3 fois comme Centre Collaborateur OMS (CCOMS) pour la lutte et les recherches sur la peste en mai 1998, avril 2004 et juillet 2009.

Termes de références

1. Assurer des services intéressants les programmes de l'OMS d'intérêt régional et mondial. Le CCOMS doit tenir compte des problématiques communes des pays en matière de peste et orientera prioritairement ses activités selon les impératifs de Santé Publique des pays.
2. Former à la recherche sur les aspects spécifiques de la peste :
 - au niveau national : formation continue pour le personnel local, le personnel de santé publique et les étudiants
 - au niveau international : dans le cadre de projets de recherche et de programmes de surveillance, accueil et formation d'étudiants, de chercheurs, de stagiaires.
3. Participer à la mise au point de nouvelles méthodes et techniques de détection et de contrôle de la peste.
4. Recueillir, traiter et analyser les données relatives à l'étude et à la compréhension de la peste, diffuser les connaissances et informations sur la peste.
5. Donner à l'OMS des avis consultatifs sur la peste.
6. Participer à la normalisation des méthodes, de la terminologie, des procédures de diagnostic, des substances biologiques et de référence.
7. Soutenir les pays dans la surveillance épidémiologique et la mise en œuvre des mesures de contrôle.

Faits marquant de l'année

Le diagnostic biologique de la peste est crucial que ce soit dans un contexte d'endémie pesteuse de nouveau foyer ou éventuellement dans le cadre d'attaque bio-terroriste. Vu le potentiel épidémique de la maladie, la disponibilité d'un outil performant, simple, utilisable sur le terrain est très important pour le diagnostic de la peste. Le plateau technique et l'expertise pour le développement et production de ce genre de test sont disponibles au sein de l'Unité Peste. Pendant l'année, 4 500 bandelettes de détection d'antigène F1 de *Y. pestis* ont été produites pour assurer l'approvisionnement permanent des centres de foyers pesteux à Madagascar et en Afrique, le diagnostic de confirmation au LCP et la surveillance des rongeurs. Avec le support d'un financement de l'OMS, six pays (Comores, Pérou, Tripoli Libye, Inde, RDC, Tanzania) ont été dotés de bandelette pour le diagnostic. Des tests ont été mis à la disposition des deux agences de l'OMS à Genève-Suisse et à Kinshasa-RDC pour prévoir les besoins urgents. L'Afrique du Sud (Johannesburg) et l'Italie (Turin) ont reçu des tests pour des activités de contrôle qualité et de recherche. Le CCOMS est aussi un laboratoire de référence en Microbiologie pour le Contrôle Qualité des laboratoires en Afrique. Six échantillons ont été référés au CCOMS.

Conformément aux termes de référence du CCOMS, les activités suivantes ont été réalisées en 2012.

Atelier de formation sur la surveillance et le contrôle de la peste pour la région africaine

C'est en Afrique qu'existe la plus forte incidence de la peste au monde. Le manque de traitement adéquat, de capacités diagnostiques, de surveillance régulière et effective, de contrôle efficace, et de connaissances sur l'épidémiologie de la peste en Afrique en sont les raisons. Par ailleurs, les stratégies de lutte écologique contre les rongeurs sont rarement mises en œuvre dans cette région. Dans le cadre du renforcement de la surveillance de la peste en Afrique, l'OMS et le CCOMS ont activement essayé de rassembler les personnels impliqués dans la surveillance de la peste en région Afrique pour renforcer leurs compétences dans les différentes disciplines nécessaires à la surveillance et au contrôle. Le CCOMS a été complètement impliqué dans l'organisation de l'atelier de formation. L'encadrement a été réalisé en collaboration avec le "National Resource Institute" (NRI) de l'Université de Greenwich, l'Unité d'Epidémiologie et d'Entomologie de l'IPM et la Division Peste du Ministère de la Santé Publique (MSanP) avec l'appui financier de l'OMS (55 000 Euros). Cet atelier a rassemblé 17 participants de Madagascar, de RDC et de Tanzanie.

L'atelier a appliqué une méthode pédagogique participative, était dirigé par le Dr Steven Belmain de l'Université de Greenwich, aidé des facilitateurs de l'IPM et du MSanP. L'attention des participants a été attirée sur l'importance de la connaissance de la biologie des rongeurs pour la lutte, l'impact de la présence de rongeurs dans la vie de la population et les besoins de la population pour mettre en place une lutte adaptée et efficace.

Lors de cet atelier chaque participant a pu :

- Partager les problématiques de la surveillance et le contrôle de la peste de son pays
- Améliorer ses connaissances sur la biologie des rongeurs
- Identifier les rongeurs impliqués dans le cycle de la peste
- Identifier les puces vectrices de *Yersinia pestis*
- Acquérir la technique de contrôle écologique des rongeurs ainsi que d'autres méthodes
- Améliorer les connaissances sur les techniques de surveillance et de contrôle des rongeurs et des puces dans le contexte de la peste
- Améliorer la conduite de la lutte et du contrôle des réservoirs et vecteurs.

L'évaluation des différents volets de la formation est figurée dans l'histogramme ci-dessous.

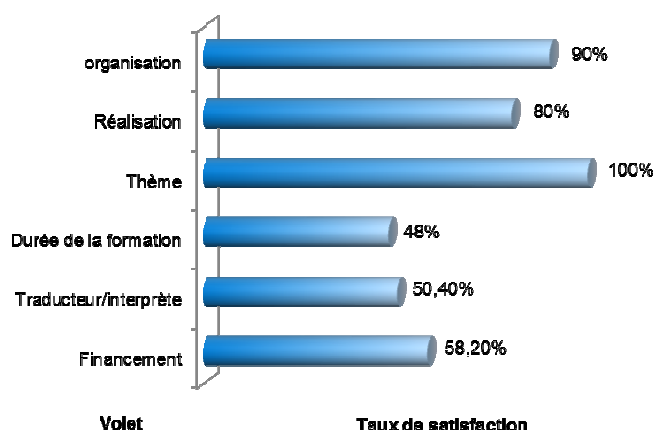


Figure 1: Taux de satisfaction des participants

Investigation autour d'un cas de décès suspect de peste à Moroni-Comores

Les Comores n'ont jamais eu de cas de peste, mais les acteurs de la peste (rats et puces) y sont présents; l'environnement est favorable à l'éclosion de la peste. De plus, l'île est en échange continu avec Madagascar et la Tanzanie, pays endémiques pour la peste. Le risque d'importation de rongeurs infectés par bateaux ou de contracter une infection à *Y. pestis* et la maladie lors du voyage ne peut être négligé. En outre, les Comores ne sont pas protégées contre ce fléau. Selon les informations reçues le 09 février 2012, un cas de décès suspect de peste a été détecté à l'Hôpital El Maarouf, Moroni - Comores. Bien qu'un cas de peste bubonique évoluée en peste pulmonaire secondaire soit très contagieux, les mesures de prophylaxie et de contrôle n'avaient pas été prises. Dans le cadre de cette suspicion, une mission d'investigation a été organisée et réalisée par le CCOMS avec l'aide du réseau SEGA-COI. Les objectifs étaient i) de vérifier le diagnostic et de mettre en place des mesures de prophylaxie et de contrôle, ii) de rechercher activement des cas, iii) de rechercher des facteurs de risque dans l'environnement, iv) et d'appuyer les personnels de santé par des formations (diagnostic clinique et biologique, surveillance au village et au frontière).

La cause de décès évoquée comme peste a été infirmé : échantillon humain négatif en TDR et PCR peste, pas de rongeur porteur de *Yersinia pestis* et/ou anticorps contre la peste. Considéré comme étant indemne de la peste jusqu'à présent, il est primordial de mettre en place et de maintenir une surveillance régulière au niveau des ports, lieux historiquement liés à la diffusion de la peste. Cette alerte et les lacunes constatées doivent être considérées comme un signal d'alarme pour attirer l'attention des responsables de différentes structures du danger de l'intensification des échanges avec les autres pays à fort niveau d'endémie pesteuse sans surveillance régulière et efficace de la peste dans le pays.

Mise en perspective sur l'impact de l'activité

La réalisation de l'atelier nous a permis de détecter la circulation de *Y. pestis* dans un foyer et de réagir directement pour rompre le cycle. Le responsable du SSD concerné a reçu la formation durant l'atelier et a poursuivi les activités pour empêcher l'apparition de cas de peste humaine. Un responsable de l'OMS Genève, qui nous a rendu visite dans le cadre de cet atelier, a prodigué ses conseils pour l'orientation des activités du programme peste au niveau de l'IPM et du MSanP.

Centre international de vaccination**CIV**

Correspondant : **Ravoniaina RAMIANDRASOA** Email : **vaccins@pasteur.mg** Téléphone : **+261 20 22 412 72** Date de rédaction **13/02/2013**

Responsables de l'activité :

- **Ravoniaina RAMIANDRASOA**, Service médical, ravo@pasteur.mg
- **Caroline ANDRIANJAFY**, caroline@pasteur.mg

Mots clés : **Vaccins, vaccinations internationales**

Contexte & justification

Le Centre International de vaccination est un centre de consultations en matière de vaccination. Il assure les vaccinations recommandées à Madagascar ou exigées pour les voyages internationaux. Il assure aussi la réalisation d'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine. Il est enfin fournisseur à Madagascar de produits utilisés en allergologie.

Faits marquants de l'année 2012

L'activité a augmenté de 36%.

Tableaux d'activité synthétique annuelle 2012

Tableau I : **Nombre de vaccins administrés au CIV (hors vaccin amaril)**

Nature du vaccin	Nom générique du vaccin	Nombre vaccinations	%
Avaxim	Anti hépatite A	228	1,73
Avaxim pédiatrique	Anti hépatite A	384	2,91
Meningo A+C	Anti méningococcique A et C	825	6,25
Pneumo 23	Anti pneumococcique	627	4,75
ROR	Anti rougeoleux	1537	11,64
	Ourlien		
	Rubéoleuse		
Verorab	Anti rabique (préventif)	375	2,84
Infanrix Hexa	Anti diphtérique	301	2,28
	Tétanique		
	Coquelucheuse		
	Poliomyélitique		
	Haemophilus Influenzae B		
	Hépatite B		
Tetavax	Anti tétanique	191	1,45
Typhim Vi	Anti typhique	926	7,01
	Anti diphtérique	1075	8,14
Dultavax	Tétanique		
	Poliomyélitique		
Vaxigrip	Anti grippal	2610	19,76
Pentaxim	Anti diphtérique	899	6,81
	Tétanique		
	Coquelucheuse		
	Poliomyélitique		
	Haemophilus Influenzae B		
Euvax B pédiatrique	Anti hépatite B	1099	8,32
Euvax B adulte	Anti hépatite B	2110	15,98
Varilrix	Anti varicelle	21	0,16
Total		13 208	100

Tableaux de résultats annuels 2012

Tableau II : Vaccinations internationales

Nature du vaccin	Nom générique du vaccin	2010	2011	2012
Vaccin amaril stabilisé	Anti fièvre jaune	1465	1709	1819

Tableau III : Test IDR à la tuberculine

Nature du produit	Nom générique du produit	2010	2011	2012
Tubersol	Tuberculine	669	662	597

Mise en perspective sur l'impact de l'activité

Le CIV devrait développer une activité de vaccinovigilance.

Publications : Néant

Communications orales ou affichées : Néant.

Laboratoire national de référence des mycobactéries			CNRM
Correspondant : Voahangy RASOLOFO	Email : vrasolof@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 20/01/2013
Responsables de l'activité :			
- Herimanana RAMAROKOTO, unité des mycobactéries (jusqu'en août 2012)			
- Voahangy RASOLOFO, unité des mycobactéries, vrasolof@pasteur.mg			
Mots clés : Tuberculose, diagnostic, microscopie, culture, résistance			

Contexte & justification

Le Centre National de Référence des Mycobactéries (CNRM) comprend le Service de Laboratoire des Mycobactéries du Ministère de la Santé (SLM) à l'Institut d'Hygiène Sociale (IHS) et le Laboratoire des Mycobactéries de l'IPM.

Le Laboratoire des Mycobactéries de l'IPM effectue le diagnostic de la tuberculose pour le Centre de Biologie Clinique (CBC) de l'IPM, le Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT) et les activités de recherche, ainsi que des activités de surveillance de la résistance pour le PNLT. Tous les échantillons sont analysés par la microscopie à fluorescence après coloration à l'auramine. La culture est demandée pour les cas de tuberculose de diagnostic difficile (tuberculose pulmonaire à microscopie négative, tuberculose de l'enfant, tuberculose extrapulmonaire), les enquêtes et les projets de recherche. Les antibiogrammes sont réalisés essentiellement pour les cas déjà traités (échec, rechute ou reprise de traitement) et pour les enquêtes dans le cadre d'une convention entre l'IPM et le PNLT (Ministère de la Santé), ainsi que pour la recherche. Ils ont un intérêt dans la surveillance épidémiologique de la résistance aux antituberculeux et de manière plus spécifique de la multirésistance à au moins l'isoniazide et la rifampicine (MDR).

Dans le cadre de ses activités en collaboration avec le PNLT, le laboratoire de l'IPM a participé à la mise en place du test moléculaire GeneXpert[®] (Cepheid) et à la formation du personnel dans quelques centres de santé du pays. Il a reçu deux appareils GeneXpert qui sont actuellement utilisés pour deux programmes du PNLT :

- le projet TB REACH dont l'objectif est d'améliorer le diagnostic rapide des tuberculoses pulmonaires à microscopie négative (TPM-) et tuberculoses extrapulmonaires (TEP);
- le programme de prise en charge de la tuberculose à bacilles MDR (TB-MR), pour lequel l'IPM effectue le dépistage précoce des MDR avec les tests moléculaires GeneXpert et MTBDR_{plus} (HAIN) ainsi que le suivi bactériologique des patients sous traitement.

Fait marquant de l'année 2012 :

- Départ à la retraite du médecin-chef du CNRM.
- Mise en place du test moléculaire GeneXpert.

Tableaux d'activité synthétique annuelle

• Prélèvements reçus

Organisme demandeur	Nombre	Pourcentage
CBC (IPM)	1389	55,9%
Personnel IPM	6	0,2%
PNLT :		
CNRM	157	6,3%
TB REACH	909	36,6%
TB-MR	24	1%
Total	2485	

• Microscopie

Type d'échantillons	Négative	Positive (%)	Total
Pulmonaire	2007	242 (10,8)	2249
Extrapulmonaire	158	6 (3,7)	164
Total	2165	248 (10,3)	2413

- Culture sur milieu de Löwenstein-Jensen

Type d'échantillons	Négative	Positive (%)	En cours	Total
Pulmonaire	433	169 (14,8)	539	1141
Extrapulmonaire	110	17 (10,5)	35	162
Total	543	186 (14,3)	574	1303

- Identification

Type d'échantillons	<i>M. tuberculosis</i>	Mycobactérie atypique	Total
Pulmonaire	134	5	139
Extrapulmonaire	15	1	16
Total	149	6	155

Tableaux de résultats annuels

- Résistance aux antituberculeux de 1^{ère} ligne (streptomycine, isoniazide, rifampicine, éthambutol)

Cas	Inconnu	Nouveau cas	Cas récurrent ¹	Total
Sensibles	6	10	80	96
Résistants à au moins 1 antibiotique	1	1	13	15
dont MDR ²	2	0	6	8
Total	7	11	93	111

¹Echec au traitement, rechute, reprise de traitement

²Multirésistance à au moins isoniazide et rifampicine

- Résistance aux antituberculeux de 2^{nde} ligne (ofloxacine, kanamycine, amikacine, capréomycine)

Cas testés	Inconnu	Nouveau cas	Cas récurrent	Total
Sensibles	2	0	93	95
Résistants à ofloxacine	0	0	2	2
Total	2	0	95	97

- Détection de *M. tuberculosis* (MTB) chez patients suspects de TPM- et de TEP avec le test moléculaire GeneXpert (projet TB REACH, depuis mars 2012)

Cas testés	Microscopie positive Culture		Microscopie négative Culture	
	Positive	Négative	Positive	Négative
MTB détecté	28	2	27	6
MTB non détecté	4	0	17	295
Ininterprétable	0	0	1	10
Total	32	2	45	311

- Dépistage des patients avec souches résistantes à la rifampicine (RIF) avec le test GeneXpert (projet TB-MR)

Test GeneXpert	Résistance à RIF par test MTBDR ^{plus} (HAIN)		Test de résistance à RIF sur milieu LJ ¹		
	Détectée	Non détectée	Résistant	Sensible	Non fait
Résistance à RIF détectée	2	0	2	1	0
Résistance à RIF non détectée	1	11	0	3	9
Test non fait	0	3	0	0	0
Total	3	14	2	4	9

¹Méthode indirecte des proportions critiques

Publications

Néant

Communication orale

- **Ralison A, Cauchoix B, Rasolofo V, Ramarokoto H, Ratsirahonana O, Raharimanana R.** La tuberculose multirésistante à Madagascar : Situation actuelle, Programme de Lutte. 12^{ème} Congrès annuel de Société de Pneumologie de l'Océan Indien (SPOI) et South African Thoracic Society (SATS). Durban, 27-30 novembre 2012.

Centre de traitement anti-rabique			CTAR
Correspondant : Ravoniaina RAMIANDRASOA	Email : vaccins@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 13/02/2013
Responsables de l'activité :			
- William RAKOTOMALALA , Service médical, malala@pasteur.mg			
- Ruta Elysée ANDRIAMIFIDY , Service médical, eruta@pasteur.mg			
Mots clés : Rage, vaccination anti rabique			

Contexte & justification

Suivant la convention de 1961 entre l'état malagasy et l'Institut Pasteur à Paris, le centre de traitement antirabique de l'IPM traite les personnes exposées à la rage et approvisionne à ses frais en vaccin anti rabique tous les centres de traitement anti rabique de Madagascar.

Faits marquants de l'année

L'octroi d'un financement d'un montant de 208 598 Dollars par la BAD pour l'achat de sérums et vaccins antirabique ainsi que de seringues 1 ml a permis la signature d'une convention entre le Ministère de la Santé Publique, l'IPM et l'OMS pour l'appui à la mise en œuvre du programme de lutte contre la rage à Madagascar.

Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau I : Répartition des patients selon le type de traitement et l'application de sérothérapie au début de la prise en charge (IPM)

	Vaccin sur Culture cellulaire		Patients non traités	Total patients reçus
	Protocole Thaïlandais	Protocole OMS		
Avec sérothérapie	433	1	0	434
Sans sérothérapie	5 401	17	75	5 493
Total	5 834	18	75	5 927

Tableau II : Répartition des caractéristiques des principales espèces animales selon les caractéristiques décrites lors de la consultation initiale

Caractéristique de l'animal	Nombre	Pourcentage
Errant ou disparu	1560	26,75
Domestique (propriétaire connu)	3248	55,71
Domestique abattu ou mort de "maladie"	1023	17,54
Total	5831	100

Tableaux de résultats annuels pouvant avoir un intérêt en santé publique

Tableau III : Nombre de vaccins fournis aux centres de traitement anti rabique de Madagascar

Centres de traitement antirabique	2012
IPM	17 394
Autres CTAR	16 785
Total	34 179

Mise en perspective sur l'impact de l'activité

Le CTAR ainsi que le « groupe thématique Rage » participent activement à la réalisation des objectifs du protocole d'accord entre l'IPM, l'OMS et le Ministère de la santé, dont la préparation d'ouverture de nouveaux CTARs en 2013.

Publications : Néant

Communications orales ou affichées

- **Ravoniaina Ramiandrasoa**. La Rage en bref. Journée mondiale de la lutte contre la rage 2012, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.

- **Ravoniaina Ramiandrasoa**. Prise en charge après exposition rabique. Journée mondiale de la lutte contre la rage 2012, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, Madagascar.

Centres de Traitement Anti-rabique (CTAR)



Dispensaire			DISP
Correspondant : Ravoniaina RAMIANDRASOA	Email : vaccins@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 13/02/2013
Responsables de l'activité :			
- William RAKOTOMALALA , Service médical, malala@pasteur.mg			
- Ruta Elysé ANDRIAMIFIDY , Service médical, eruta@pasteur.mg			
Mots clés : Dispensaire, médecine du personnel, médecine de travail			

Contexte & justification

Le dispensaire de l'IPM est ouvert gratuitement à son personnel et ses ayants droits. Il propose un système de soins à tiers payant pour les prescriptions. Il sert aussi de support à la médecine du travail.

Faits marquants de l'année 2012

Le départ à la retraite de Monsieur Rakotonirina Maurice et l'embauche d'un nouveau médecin, le Dr Andriamifidy Ruta Elysée, ont marqué l'année 2012.

Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau I : **Nombre de différentes consultations et visites**

Type de consultation	Nombre de patients
Consultations générales	3 709
Visite systématique	232
Visite d'embauche	99
Visite de reprise	5
Consultations pour accident à l'exposition au sang	1
Consultations pour accident de travail	7

Tableau II : **Suites des différentes consultations**

Suites des différentes consultations	Nombre de cas
Arrêt de travail	419
Repos médical	334
Assistance maternelle	70
Bilans biologiques	395
Examens spécialisés	119
Consultations spécialisées	486
Soins spécialisés	218
Prophylaxie	165
Hospitalisations	68

Tableaux de résultats annuels pouvant avoir un intérêt en santé publique

Tableau III : **Nombre et pourcentage des consultants suivant les motifs de consultations**

Motifs de consultations	Nb patients	%	Motifs de consultations	Nb patients	%
Respiratoires	777	20,95	Neurologie	69	1,86
Cardiologie	434	11,70	Maladies infectieuses	65	1,75
ORL	345	9,30	Néphrologie	30	0,81
Gastro-entérologie	313	8,44	Suivi d'une pathologie	25	0,67
Gynéco-obstétrique	237	6,39	Fièvre	23	0,62
Stomatologie	212	5,72	Endocrinologie	20	0,54
Ophthalmologie	180	4,85	Maladie du système	17	0,46
Maladies métaboliques	162	4,37	Cancerologie	14	0,38
Dermatologie	157	4,23	Planning familial	8	0,22
Rhumatologie	144	3,88	Hématologie	6	0,16
Traumatologie	110	2,97	Tuberculose	2	0,05
Allergologie	96	2,59	Autres	181	4,88
Parasitoses	82	2,21	Total	3 404	100

Mise en perspective sur l'impact de l'activité

Le Dispensaire qui siège au sein même de l'IPM permet de suivre et d'améliorer la santé de ses agents et ayants droits. Les soins offerts par le dispensaire représentent à la fois un avantage social pour le personnel et un moyen d'assurer la meilleure sécurité et santé possible des employés de l'Institut.

Correspondant : **Minoarisoa RAJERISON** Email : mino@pasteur.mg Téléphone : +261 20 22 412 72 Date de rédaction : **11/01/2013**

Responsables de l'activité

- **Samuel ANDRIANALIMANANA**, LCP/SLMEN/MSanP, asamuel@pasteur.mg
- **Harimahefa RAZAFIMANDIMBY**, DVSSE/MSanP, Rhmahefa@yahoo.fr
- **Mamy RATSIMBA**, LCP/SLMEN/MSanP, mamy@pasteur.mg
- **Claudine RAHARIMANANA**, IPM, rahari@pasteur.mg
- **Noromihaja RANDRIANAHA**, LCP/SLMEN/MSanP
- **Angeltine RALAFIARISOA**, LCP/SLMEN/MSanP, angeltine@pasteur.mg

Mots clés : **Peste, humaine, Madagascar**

Contexte et justification

La peste est endémique à Madagascar et reste encore un problème de santé publique préoccupant depuis son introduction sur les hautes terres en 1921. La surveillance de cette maladie transmissible, partie du programme national de lutte, est assurée par le Laboratoire Central de la Peste (LCP) sous la supervision technique de l'Unité Peste de l'Institut Pasteur de Madagascar et s'inscrit plus largement dans la surveillance internationale prescrite par le Règlement Sanitaire International (RSI). Tous cas suspects des centres sanitaires périphériques doivent être prélevés. Les prélèvements sont envoyés au LCP pour confirmation. Toutes les informations de la fiche de déclaration de cas de peste humaine sont saisies dans une base de données informatisée (Logiciel ACCESS) permettant de faire l'analyse de la situation épidémiologique de cette maladie à Madagascar.

Faits marquants de l'année 2012

En 2012, 435 cas ont été déclarés par 26 districts sanitaires parmi lesquels les formes buboniques prédominaient (83,7%) devant les formes pulmonaires (9,17%). Deux nouveaux centres de santé ont déclaré leur premier cas suspect dont Maharidaza du SDSP Ankazobe et Ambohikambana du SDSP Fenoarivo. Les SDSP Tsiroanomandidy et de Miarinarivo sont les principaux déclarants, mais aussi les plus impliqués dans la surveillance. En effet, des déclarations d'épidémies et de fin d'épidémies nous ont été envoyées à chaque événement et dans les plus courts délais. La situation épidémiologique de la peste humaine à Madagascar en 2012 par rapport à 2011 a été marquée par une diminution notable des cas déclarés (436 vs 648 cas), et une diminution des principaux indicateurs tels que la proportion de formes pulmonaires (9,2% vs 13,4%) et le taux de létalité (23,8 vs 29,7%).

Respectant la définition de l'OMS, sur les 435 cas déclarés, 166 étaient classés comme des cas suspects (sans prélèvements et négatifs en TDR F1), 269 confirmés (positifs en bandelette et bactériologie confondus). Les isolats de l'année 2012 (au nombre de 171) étaient tous sensibles aux 6 antibiotiques (Streptomycine, Gentamycine, Tétracycline, Sulfaméthoxazole-triméthoprime, Chloramphénicol, Ampicilline) préconisés par le Programme National pour le traitement de la peste.

Evolutions des indicateurs pestes au cours des 5 dernières années

Année	2008	2009	2010	2011	2012 (11/01/13)
Nombre cas déclarés	540	312	324	648	435
Forme bubonique	92,7	87,3	89,2	86,6	83,7
Forme pulmonaire	7,3	12,7	10,8	13,4	9,2
Cas prélevés en %	91,7	93,3	95,6	96,14	96,6
Confirmation (TDRA et bactériologie confondus)	72,9	63,2	75,8	62,9	61,8
Taux de létalité	15,9	19,8	11,3	29,7	23,8
Nombre SSD déclarants	31	23	26	29	26

La survenue d'épisodes particuliers de peste humaine a été remarquée. Trois événements ont fait l'objet d'investigations. Ces investigations sur le terrain reposent souvent sur une approche multidisciplinaire (épidémiologique, mammalogique, entomologique et environnementale).

Entre septembre et octobre 2012, douze cas de peste buboniques (dont 2 décédés) ont été rapportés par le CSB2 de Miandrarivo. Une investigation a été réalisée pour identifier les causes de la persistance de cette épidémie de peste bubonique dont la maîtrise aurait dû être aisée. Deux autres décès ont été constatés à l'occasion de cette investigation.

En avril 2012, un cas de décès suspect de peste pulmonaire est survenu à Ambatomanga Rova, district d'Antananarivo Avaradrano en provenance du fokontany de Morafeno, commune d'Ambatomanga, district d'Arivonimamo. La forte contagiosité de la forme pulmonaire de la peste, la notion de déplacement d'un district à un autre en utilisant le transport public avec risque de contamination d'autres individus ont fortement motivé l'investigation de ce cas. Aucun cas de peste lié avec cet événement n'a été découvert. Par contre sur les chiens testés au cours de cette investigation, la moitié étaient positifs en anticorps anti-F1, avec des chiens de bas âges (moins de 3 mois), indicateur de circulation de *Y. pestis* au sein du village au cours des 3 mois précédant la survenue du cas.

Fin avril 2012, le SSD Ankazobe a déclaré 4 cas de décès des membres d'une grande famille, hameau de Soamiarinarivo, Fokontany de Tsinjorano, de Tsaramasoandro et d'Ambolotarabe. Cette alerte a fait l'objet d'une investigation complète. Cinq nouveaux cas de peste bubonique ont été dépistés et traités lors de l'investigation sur le terrain.

Au cours de deux de ces investigations, l'enquête mammalogique a montré la circulation de *Y. pestis* chez les rongeurs à Ankazobe et à Miandrarivo. Une étude de la sensibilité des puces a été réalisée et a montré une résistance des puces à quelques insecticides dont la deltaméthrine qui a été utilisée jusque-là à Madagascar pour la lutte antipulicidienne et contre les vecteurs du paludisme. La recommandation d'utilisation du Fenitrothion, efficace sur les puces testées, a été faite au Ministère de la santé.

Un protocole standard d'étude de la peste humaine à Madagascar a été mis au point pour réaliser les enquêtes épidémiologiques. Cette étude épidémiologique est réalisée sous la coordination du Dr Harimahefa Razafimandimby du DVVSE/MSP et entrainé dans le cadre de sa formation en épidémiologie (COI/RSIE). Ce protocole est en cours d'amélioration et devrait être utilisé pour chaque investigation.

Impacts et Perspectives

L'évolution des épidémies de peste cette année a motivé une réflexion sur les facteurs de risque entrainant l'augmentation de la mortalité due à la peste menée par des responsables au sein du MSP, de l'OMS, de l'IPM, d'ONG (*i.e.* Médecins sans frontières) et d'autres organismes œuvrant dans le domaine de la santé. Cette réflexion vise à élaborer des propositions pour éviter le retard de prise en charge, premier facteur de risque de létalité liée à la peste.

Les activités de surveillance (murine et pulicidienne) en zone à risque sont à poursuivre avec la Brigade Anti-Rat (BAR), ainsi que l'évaluation de la sensibilité des puces aux insecticides.

Correspondant :

**Vololomboahangy
RAVAOALIMALALA**

Email :

andriv@pasteur.mg

Téléphone :

+261 20 22 412 72

Date de rédaction

14/01/2013

Responsables de l'activité :

- **Vololomboahangy RAVAOALIMALALA**, Chef d'Unité

Helminthiases, andriv@pasteur.mg

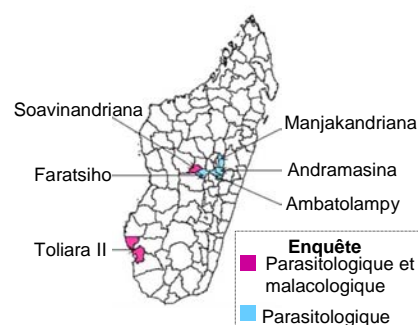
- **Pascaline RAVONIARIMBININA**, Laboratoire Central Bilharziose,

pascaline@pasteur.mg

- **Fabienne RASOAMANAMIHAJA**, Laboratoire Central Bilharziose,

fabienne@pasteur.mg

Lieux des travaux

Mots clés : **Bilharziose, géohelminthiases**

Contexte & justification

Le laboratoire central bilharziose, laboratoire du Ministère de la Santé Publique rattaché au Service de Lutte contre les Maladies Epidémiques et Négligées (SLMEN) de la Direction des Urgences et de Lutte contre les Maladies Négligées (DULMN), sous la responsabilité technique de l'Institut Pasteur de Madagascar, assure la surveillance épidémiologique de cette maladie. Depuis 2008, le laboratoire assure le suivi et l'évaluation de la distribution de masse de médicaments (DMM) contre la schistosomiase et les géohelminthiases (*i.e.* helminthes transmissibles par le sol), dans le cadre de la lutte contre les Maladies Tropicales Négligées (MTN).

Faits marquants de l'année 2012

Néant

Tableaux d'activité synthétique annuelle

- 1- Enquêtes épidémiologiques. Une évaluation rapide de la situation de la schistosomiase (intestinale et uro-génitale) et des géohelminthiases a été menée à Toliara II de la Région Atsimo Andrefana en avril 2012, Ambatolampy et Faratsiho de la Région Vakinankaratra en mai et octobre 2012, à Andramasina et Manjakandriana de la Région Analamanga en juin et novembre 2012. Ces enquêtes ont été réalisées dans des écoles primaires publiques.
- 2- Enquêtes parasitologiques. Une enquête parasitologique a été menée en décembre 2012 pour l'évaluation de la schistosomose intestinale dans trois fokontany (11 villages) de la commune d'Ampefy de la Région Itasy où le projet "sans défécation à l'air libre" et "système d'approvisionnement en eau potable par une approche professionnelle", a été instauré par l'Association Famonjena. Il s'agit d'une évaluation en début de projet.
- 3- Enquêtes malacologiques. L'enquête parasitologique menée dans la commune d'Ampefy a été complétée par une étude de la transmission de la schistosomiase. On a pu récolter le *Biomphalaria pfeifferi*, hôtes intermédiaires de *Schistosoma mansoni* dans la rivière Lilly à Ambarikely, Fokontany Fikambanantsoa et à Andeboka, Fokontany Manolotiana. D'autres espèces de mollusques d'eau douce ont été retrouvées tels que *Anisus crassilabrum*, *Melanoides tuberculata* ...
Les tests d'émission de cercaires ont été positifs pour *Biomphalaria pfeifferi*.
- 4- Autres activités
 - Participation aux activités de colisage des médicaments pour la DMM.
 - Examens parasitologiques de matières fécales de *Microcebes* dans le cadre de préparation de thèse de Madame Anni Hämäläinen de Georg-August-Universität, Sociobiology/Anthropology, Göttingen, Allemagne

Tableaux de résultats annuels pouvant avoir un intérêt en santé publique

Pour les enquêtes épidémiologiques effectuées en milieu scolaire, 2443 personnes (élèves et instituteurs) ont accepté d'y participer. Les résultats présentés ci-dessous sont uniquement ceux des élèves âgés de 6 à 17 ans.

Pour l'enquête menée dans les fokontany de la commune d'Ampefy, seulement 191 des 334 personnes tirées au sort ont participé à l'étude. Ce faible taux de participation s'explique par le fait que les gens sont retenus par leur travail aux champs et par l'existence de décès dans deux villages au moment de l'enquête.

Schistosomiase

District ou commune	Nb écoles ou Fokontany visités (nombre personnes)	Prévalence Schistosomiase intestinale à <i>S. mansoni</i> (minima – maxima)	Prévalence Schistosomiase uro-génitale à <i>S. Haematobium</i> (minima – maxima)
Toliara II	8 (498)	13% (0 – 74%) <10% dans 5 écoles >=10% et <50% dans 2 écoles >50% dans 1 école	23% (0 – 85%) <10% dans 6 écoles >50% dans 2 écoles
Ambatolampy	8 (479)	0%	0%
Faratsiho	8 (480)	0%	0%
Andramasina	8 (484)	0%	0%
Manjakandriana	8 (487)	0%	0%
Ampefy	3 (191)	81 (42,4%)	-

La recherche de la schistosomiase intestinale et uro-génitale a été négative dans les 4 districts de la Région Analamanga et Vakinankaratra.

Les intensités des infections moyennes (moyenne arithmétique - [IC 95%]) à *S. mansoni* chez les positifs sont élevées : 284 [211-358] œufs par gramme de selles (opg) pour Toliara II et 311 [185-436] opg pour Ampefy. Les intensités des infections moyennes à *S. haematobium* pour Toliara II sont de 93 [70-117] œufs pour 10 ml d'urines.

Géohelminthiases

District ou commune	Effectifs enquêtés	Prévalence Ascaridiase (minima – maxima)	Prévalence Trichocephalose (minima – maxima)	Prévalence Ankylostomiase (minima – maxima)
Toliara II	498	1,8% (0 - 6%)	1,6% (0 - 5%)	3,2% (0 - 9%)
Ambatolampy	479	69 % (48 - 83%) >=20% et <50% dans 1 école	12% (3 - 32%) <20% dans 7 écoles	0,2% (0 - 2%)
Faratsiho	480	>=50% dans 7 écoles 74% (66 - 85%) >50% dans 8 écoles	>=20% et <50% dans 1 école 11% (0 - 22%) <20% dans 7 écoles	0,6% (0 - 3%)
Andramasina	484	72% (56 - 87%) >50% dans 8 écoles	>=20% et <50% dans 1 école 16% (0 - 54%) <20% dans 5 écoles	0,4% (0 - 2%)
Manjakandriana	487	65% (32 - 79%)	>20% et <50% dans 2 écoles >50% dans 1 école	0,2% (0 - 1,6%)
Ampefy	191	5,8% (0,3 - 4%)	27% (8 - 66%) 1,6% (0 - 4%)	0

Les intensités des infections moyennes à *Ascaris lumbricoides* sont de 733 opg pour Toliara II, 13 044 pour Ambatolampy, 13 050 pour Faratsiho, 24 236 [20736-27737] pour Andramasina, 21 425 [18064-24786] pour Manjakandriana et 1 093 pour Ampefy.

Les intensités des infections moyennes au *Trichuris trichura* sont de 96 [60-132] opg pour Toliara II, 237 [122-405] pour Ambatolampy, 160 [141-180] pour Faratsiho, 421 [267-576] pour Andramasina, 414 [327-500] pour Manjakandriana et 56 [-7-119] pour Ampefy.

Les intensités des infections moyennes à l'*Ankylostoma* sont de 76 [31-121] opg pour Toliara II et 136 [103-169] pour Faratsiho.

Les autres helminthes retrouvés sont le *Taenia sp* chez 12 personnes et l'*Hymenolepis nana* chez 122 personnes.

Mise en perspective sur l'impact de l'activité

Les communautés exposées à un risque élevé à la schistosomiase et celles exposées à un risque faible ou élevé aux géohelminthiases sont ciblées pour la distribution de masse de médicaments contre ces helminthiases organisée par le Service de Lutte contre les Maladies Epidémiques et Négligées.

Les communautés exposées à un risque faible à la schistosomiase et les cas positifs en teniasis et en hymenolepiase ont été traités.

Les intensités des infections aux géohelminthiases restent élevées malgré les traitements par mebendazole surtout dans les districts situés sur les Hautes Terres. Aussi, les mesures de prévention comme l'utilisation de latrines et le lavage des mains devraient être renforcées.

Correspondant :
Clairette RAHARISOLO
VOLOLONANTENAINA

Email :
claire@pasteur.mg

Téléphone :
 +261 20 22 412 72

Date de rédaction
25/01/2013

Responsable de l'activité :

Clairette RAHARISOLO VOLOLONANTENAINA, Responsable technique du LACP du CBC,

Mots clés : **Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, examens anatomopathologiques, frottis cervicaux utérins, cancers du sein**

Contexte et Justification

Le Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques (LACP) est un secteur du Centre de Biologie Clinique (CBC) de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM). Il existe à Madagascar 7 laboratoires d'anatomopathologie, 5 sont sis à Antananarivo dont celui de l'IPM et 2 dans les Faritany de Fianarantsoa et de Mahajanga. Le LACP est le plus ancien de tous ces laboratoires, il existe depuis plusieurs décennies et il fut un temps où il était le seul laboratoire exerçant dans tout le territoire. Ses activités sont vouées au service de la santé publique sur les diagnostics anatomopathologiques et cytologiques. Nous avons une collaboration avec les autres laboratoires d'Antananarivo, en particulier par des échanges au sujet des cas de diagnostic difficile. Comme la technique de l'immunohistochimie n'est pas encore mise en place à l'IPM, tous les cas difficiles nécessitant des avis et des études immunohistochimiques sont envoyés dans des laboratoires en France.

Faits marquants de l'année 2012

Globalement, les activités du LACP ont augmenté en 2012 par rapport à l'année précédente. Le nombre de demandes est de 5575 en 2012 vs 5280 en 2011, soit une augmentation de 5,6%, ce qui équivaut à une augmentation de 10,5 % en nombre de B : 488 700 vs 441 620 B en 2011 (figure 1). Ces demandes correspondent à 5706 prélèvements (tableau I et II). Notons qu'une demande d'examen en anatomopathologie peut comporter un ou plusieurs prélèvements ou examens. L'augmentation a surtout concerné les examens anatomopathologiques, les 1685 demandes correspondent à 1816 examens effectués. Nous avons diagnostiqué 372 cas de cancer en 2012 vs 327 cas en 2011.

Tableaux d'activité synthétique annuelle

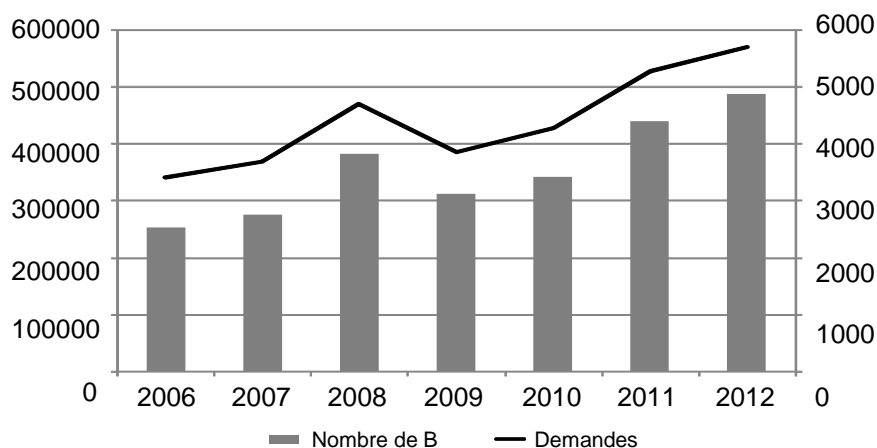


Figure 1 : Evolution des activités depuis 2006 à 2012

Tableaux des résultats annuels ayant un intérêt en santé publique

Tableau I : Demandes d'examen

Demandes d'examen	N	%
Frottis cervicaux utérins	3 455	62
Examens anatomopathologiques	1 685	30
Cytologies diverses	431	8
Cytologie hormonale	4	
Total	5 575	

Tableau II : Types de prélèvements

Types de prélèvements	N	B	%
Frottis cervicaux utérins	3 455	207 300	61
Pièces opératoires	884	134 310	15
Biopsies	716	77 190	13
Liquides divers, ponction	431	43 100	8
Exérèses biopsiques	216	25 920	4
Cytologie hormonale	4	880	0
Total	5 706	488 700	

Examens anatomopathologiques

Sur 1 685 demandes d'examen anatomopathologique, une pathologie tumorale a été observée dans 617 cas soit 36,6% de tous les diagnostics. Avec 372 cas diagnostiqués, les tumeurs malignes représentent 60,3% des pathologies tumorales et 22% de l'ensemble de tous les diagnostics (tableau III). Nous avons constaté en 2012 que le nombre des pathologies tumorales malignes diagnostiquées augmente progressivement d'année en année (figure 2). Le sein, le col utérin, le segment colorectal et les ganglions lymphatiques sont les localisations des cancers primitifs les plus fréquentes dans notre série (figure 3). Plus particulièrement, les examens pour cancers du sein et les demandes de recherche des récepteurs hormonaux deviennent de plus en plus nombreuses (figure 4).

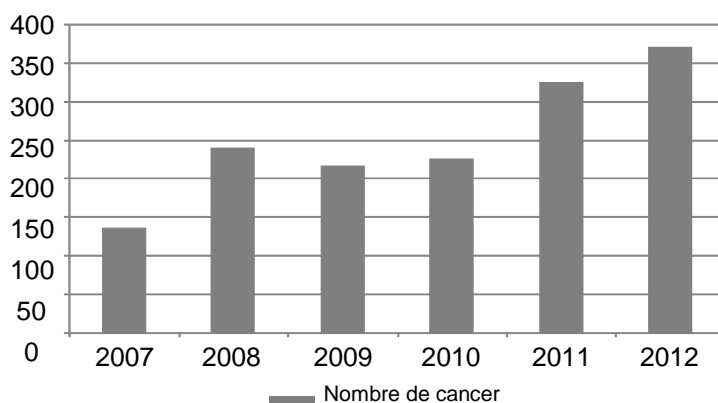


Figure 2 : Evolution des diagnostics de cancer au LACP depuis 2007

Un cancer était diagnostiqué dans 86 (46%) des 187 prélèvements mammaires reçus incluant des biopsies, des pièces de mammectomie et de tumorectomie, avec ou sans curage ganglionnaire, et des blocs envoyés par d'autres collègues pathologistes (tableau IV). Le cancer du sein représente 26% des cancers tout âge et sexe confondus (figure 3). Dans 70% de ces cas, les cancers invasifs du sein étaient de haut grade histopronostique (60 cas). L'âge moyen au moment du diagnostic était de 49 ans. Les demandes de recherche des récepteurs hormonaux et de Her2Neu deviennent de plus en plus fréquentes (55% de ces cancers infiltrant). Ces examens sont réalisés en France.

Pour le col de l'utérus, 171 prélèvements incluant des biopsies, des pièces d'hystérectomie totale et de cônisation ont été reçus. Un cancer invasif a été trouvé sur 40 prélèvements de col soit 40% (tableau V). Le cancer du col est au deuxième rang des cancers tout âge et sexe confondus avec une proportion de 15% (48/327 cas). L'âge moyen au moment du diagnostic était de 55 ans.

En 2012, les cas de diagnostic difficiles ayant fait l'objet d'une demande d'avis et d'étude immunohistochimique à l'extérieur représentaient 6% (80/1685 cas) de tous les cas examinés, dont 49 cas (61%) de cancers infiltrant du sein.

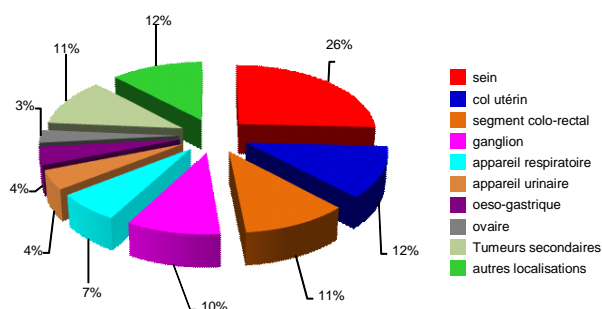


Figure 3 : distribution des localisations des cancers diagnostiqués en 2012

Tableau IV : Pathologies mammaires

Pathologies du sein	n	%
Cancer	86	46
Lésion dystrophique	42	22
Tumeur bénigne	33	18
Inflammation	18	10
Normal	6	3
Non concluant	2	1
Total	187	

Tableau III : Diagnostics en anatomopathologie

Diagnostics	n	%
Pathologie non tumorale	844	50
Tumeur maligne primitive	334	20
Tumeur bénigne	245	15
Non pathologique	140	8
Tumeur maligne métastatique	38	2
Non concluant	66	4
Lésions précancéreuses (col utérin)	18	1
Total	1 685	

Tableau V : Pathologies du col utérin

Pathologies du col	n	%
Cancers invasifs	40	23
Inflammation	82	48
Dystrophie	23	13
Lésions dues au HPV	7	4
Lésions de haut grade	6	4
Tumeur bénigne	1	1
Non pathologique	11	6
Non concluant	1	1
Total	171	

Frottis cervicaux utérins (FCU)

Ils représentent 66% de l'activité (tableau I). Cette activité est assurée par le Docteur Narindra Rakotonanahary. La classification de Bethesda 2001 est utilisée pour les comptes rendus (tableau V).

Tableau VI : Résultats des FCU

Catégorie	Diagnostic	n	%
NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy)	Frottis normaux	1 916	56
	Frottis inflammatoires	1 271	37
	Dystrophie cellulaire	173	5
Atypie malpighienne	Lésions précancéreuses	48	1
	Frottis cancéreux	17	0,5
Atypie glandulaire	Indéterminée	7	0
	En faveur de néoplasie	3	0
Présence de cellules endométriales		17	0,5
Inclassables		3	0
Total		3 455	

Cytologies diverses

En tout, les demandes d'examen cytologique de liquides ont été au nombre de 431 (tableau I). Ils comprennent des liquides de lavage bronchio-alvéolaire (117 cas), des liquides d'épanchements pleuraux (122 cas), des liquides d'ascites (40 cas), des liquides de cytoponction mammaire (32 cas), des liquides céphalo-rachidien (34 cas) et divers autres liquides (86 cas).

Assurance qualité

Dans le cadre de l'apolitique d'assurance qualité, les activités suivantes ont été réalisées.

- Rédaction de 5 modes opératoires
- Révision de 6 modes opératoires
- Supervision :
 - rangement et de l'organisation des archives,
 - respect des règles d'hygiène,
 - respect de la démarche qualité dans le laboratoire.
- Participation aux tests d'assurance qualité organisée par l'AFAQAP (Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie et cytologie Pathologiques)

Perspective sur l'impact de l'activité

Le LACP prépare la mise en place de la technique d'immunohistochimie. Tous les matériels nécessaires et équipements ont été commandés, et le personnel a été formé. Cette activité devrait démarrer en 2013.

Un projet de recherche interne (financement IPM) est en cours sur le génotypage et le séquençage du papillomavirus sur les cancers du col diagnostiqués dans le laboratoire. Aucun résultat préliminaire n'était disponible au moment de la rédaction de ce rapport.

Publications : néant

Communications orales ou affichées : néant.

Laboratoire d'épidémiologie-surveillance de la santé des crevettes

LES

Correspondant : **Iony Manitra RAZANAJATOVO** Email : **ionyr@pasteur.mg** Téléphone : **+261 20 22 412 72** Date de rédaction : **19/01/2013**

Responsables de l'activité :
 - **Iony Manitra RAZANAJATOVO** (depuis janvier 2012), **ionyr@pasteur.mg**

Mots clés : **Statut zoosanitaire, surveillance, épidémiologie, WSSV, TSV, YHV, crevette, aquaculteurs, OIE**

Contexte & justification

Le laboratoire d'épidémiologie-surveillance (LES) est le laboratoire officiel de surveillance vis-à-vis des maladies des crevettes listées par l'OIE. Il a été créé et mis en place suite à une demande conjointe de l'Autorité Compétente et du Groupement des Aquaculteurs et Pêcheurs de Crevette de Madagascar (GAPCM) de mis en place d'une plate-forme d'appui technique et analytique pour la surveillance de la filière crevette, une des 10 premières sources de devises du pays. Le laboratoire fonctionne selon les normes et recommandations de l'Office International des Epizooties (OIE). Il permet d'assurer la sécurité sanitaire des échanges internationaux d'animaux aquatiques et éviter le transfert d'agent pathogène pour l'animal par :

- Le diagnostic des maladies de la crevette
- La surveillance épidémiologique de ces maladies
- L'établissement du statut zoosanitaire du pays vis-à-vis des maladies de la liste de l'OIE

La mise en place et le fonctionnement de cette plateforme a bénéficié d'un financement de l'Agence Française de Développement (AFD) qui a pris fin le 31 décembre 2010. Le laboratoire est opérationnel depuis 2008 et a été nommé « laboratoire officiel » en septembre 2010.

Faits marquants de la deuxième année d'exercice hors subvention

- Réalisation du plan national de surveillance par la fourniture à l'Autorité sanitaire Halieutique (ASH) des résultats des recherches des pathogènes listées par l'OIE (WSSV, TSV, YHV). Cette activité a démarré en novembre 2011 et s'est terminée en novembre 2012.

- Epidémie de la maladie à WSSV et propagation de ce pathogène sur toute la côte Ouest de Madagascar. Des échantillons provenant du point focal de l'épidémie et des zones maritimes de pêche et côtières de l'Ouest de Madagascar ont été analysés. La réalisation de ces analyses a nécessité une augmentation importante des capacités humaines qui, conformément aux conventions passées avec l'ASH et les opérateurs économiques, étaient dimensionnées pour la réalisation du plan national de surveillance, pas pour un tel afflux. Cette augmentation des capacités a été réalisée en conservant le meilleur niveau de qualité des analyses effectuées par un processus de formation et d'habilitation de nouveaux techniciens.

Client	Période d'échantillonnage	Origine échantillons de crevettes	Nombre échantillons	Analyses effectuées				Qualité ADN / ARN
				PCR WSSV		RT-PCR YHV	RT-PCR TSV	
				Positif	Négatif	Négatif	Négatif	
	octobre 2009		54	0	54	54	54	108
ASH	juin 2010	Elevage	216	0	216	216	216	432
	janvier - février 2012		114	0	114	114	114	228
	avril - novembre 2012		401	154	164	-	-	401
	mai 2012	Sauvages	209	0	209	-	-	209
Opérateurs	octobre - décembre 2012	Elevage	27	2	25	-	-	27
	avril - novembre 2012	Aliments de crevettes	31	0	31	-	-	31
Total			1052	156	813	384	384	1636

- Analyses des Vibrio pour le LHAE : au total 25 souches, dont 80% confirmés *V. parahaemolyticus* non-pathogènes (*tdh(-)/trh(-)*), 16% confirmés *V. cholerae* non-pathogènes (*ctxA(-) /ctxB(-)*), et 4% de souches phénotypiquement *V. cholerae*, non-confirmée par PCR.

- Identifications moléculaires de souches de *Campylobacter* par une PCR-multiplex :

<i>C. fetus</i>	<i>C. lari</i>	<i>C. jejuni</i>	<i>C. coli</i>	<i>C. hyointestinalis subsp hyointestinalis</i>	<i>C. upsaliensis</i>	Autres	Total analyses
4	0	392	97	0	0	140	633

Assurance qualité

Le cours de l'année 2012 a été marqué par l'application de notre démarche qualité dans des contextes réels, lors de l'exécution du plan national de surveillance et des analyses ciblées de l'épidémie à WSSV.

L'inspection du laboratoire par l'ASH, les représentants du GAPCM avec l'expert de l'OIE (D. Lightner), en situation de crise, a démontré la capacité et la compétence réelle du laboratoire à soutenir la filière.

Les recherches de pathogènes listés par l'OIE fait l'objet de contrôles de qualité externes.

Mise en perspective sur l'impact de l'activité

Le projet financé par l'AFD de surveillance des maladies listées par l'OIE avait été construit sur les bases d'un « business plan » incluant i) la participation de la filière pour leur besoin en diagnostic ou de surveillance ii) les besoins de l'Autorité Compétente pour leur mission de contrôle iii) la réalisation du plan national de surveillance des maladies listées à l'OIE. L'exécution du plan national a été clôturée en novembre 2012, et le Laboratoire a répondu à l'appel d'offre pour l'exécution du plan de surveillance prévu pour l'année 2013. Contrairement à ce qui était prévu, la participation de la filière pour ses besoins en diagnostic ou de surveillance est restée anecdotique et le volume d'activité ne permet pas de couvrir les frais de maintenance des capacités. Cela peut remettre en cause la viabilité financière de cette activité du LES et entraîner son arrêt.

Communication affichée : Néant.

Publication : Néant.

Communication : Néant.

Correspondant :

Alexandra BASTARAUD

Email :

lhae@pasteur.mg

Téléphone :

+261 20 22 412 72

Date de rédaction

15/01/2013

Responsables de l'activité :

- **Alexandra BASTARAUD-CELESTIN**, chef de service, abastaraud@pasteur.mg
- **Noro RAVAONINDRINA**, adjoint au chef de service, nravaoni@pasteur.mg

Mots clés : **Sécurité Alimentaire, Environnement, Contrôle sanitaire des eaux**

Contexte & justification

Le Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement, au sein de l'IPM, est un service de diagnostics en microbiologie des eaux et des aliments. Reconnu laboratoire de référence par le Ministère de la Pêche et le Ministère de l'Élevage, il analyse les critères d'hygiène et de sécurité sur les produits halieutiques et sur l'eau des établissements agréés. Il reste le seul laboratoire pour le contrôle sanitaire des eaux destinées à la consommation humaine et capable de prendre en charge l'analyse des eaux superficielles (environnement). Plateforme technique vouée au diagnostic des bactéries pathogènes majeures transmises par l'eau ou les aliments, il développe désormais des formations techniques en microbiologie et en qualité à l'endroit des laboratoires d'autocontrôles malagasy.

Faits marquants de l'année 2012

En mars, Le LHAE a renouvelé son accréditation COFRAC en LABGTA 23 et LABGTA 59 (portée disponible sur www.cofrac.fr). Il a également été audité en juin par l'Office Alimentaire et Vétérinaire Européen. Décrit comme "un laboratoire de référence efficace, dynamique et compétent auprès de l'Autorité Sanitaire Halieutique (ASH)", il consolide l'activité liée aux produits de la mer (+34%). Le plan national de surveillance des vibrions entéropathogènes sur les produits halieutiques a un an. Piloté par l'ASH, il représente 5% des activités analytiques liées aux produits de la mer.

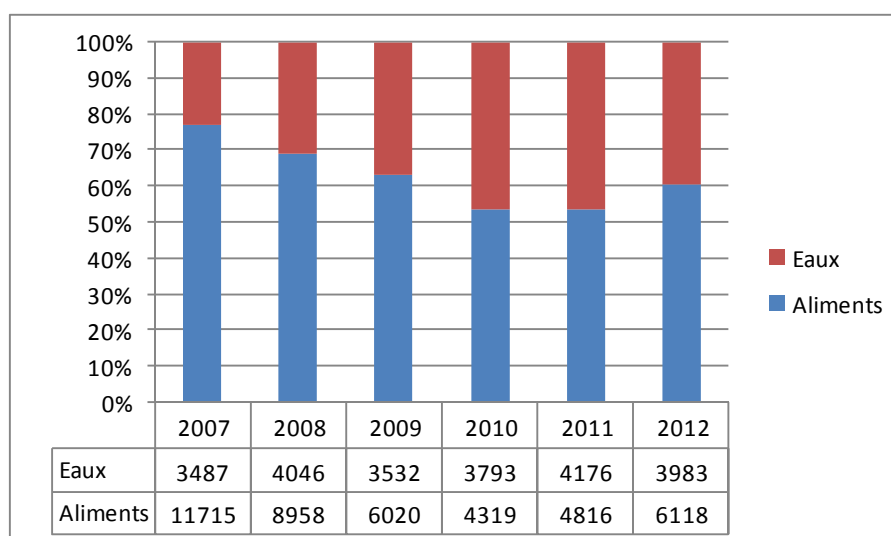
Le LHAE a organisé en mars, sous l'égide du WHO-Global Foodborne Infection Network – GFN et de l'Institut Pasteur à Paris, le 3^{ème} cours régional de la zone de l'Océan Indien sur la surveillance des infections d'origine alimentaire. Les méthodes d'investigations, la résistance aux antibiotiques et la détection des campylobacters thermotolérants dans les aliments ont tout particulièrement été abordées.

Le laboratoire renforce son positionnement en tant que partenaire privilégié pour le contrôle des eaux d'environnement dans le cadre de projets industriels d'envergure ; ainsi que pour l'exportation de produits destinés aux enfants malnutris, avec la recherche de *Cronobacter* spp. (*Enterobacter sakazakii*), désormais en routine.

Tableaux d'activité synthétique annuelle

Le LHAE a réalisé en 2012, 37 189 diagnostics et analysé 10 111 échantillons. Il a augmenté son activité de plus de 11%, et ce, malgré une longue procédure d'appel d'offre qui a interrompu pendant 2 mois le contrôle sanitaire des eaux de consommation.

Répartition des échantillons par secteur d'activité de 2007 à 2012



Tableaux de résultats annuels pouvant avoir un intérêt en santé publique

• CNR *Salmonella*, *Vibrio*, *Shigella*

Sur la période de 2012, aucune épidémie de Salmonellose n'a fait l'objet d'une recherche microbiologique. Dans le cadre de ses missions de CNR, le laboratoire a sérotypé 30 souches du genre *Salmonella* dont 9 proviennent d'isolats cliniques. Les sérovars *Enteritidis* et *Typhimurium* représentent deux tiers des isolats.

Les 10 principaux sérovars de *Salmonella* au CNR *Salmonella*, *Vibrio*, *Shigella* depuis 2007

	2007 (N=21)	2008 (N=108)	2009 (N=46)	2010 (N=11)	2011 (N=31)	2012 (N=30)
1	Enteritidis (13)	Enteritidis (51)	Enteritidis (10)	Enteritidis (4)	Enteritidis (11)	Typhimurium (14)
2	Muenster (2)	Typhimurium (13)	Hvittingfoss (4)	Typhi (4)	Typhimurium (10)	Enteritidis (7)
3	Braendrup (1)	Saintpaul (10)	Give (4)	Typhimurium (1)	Senftenberg (4)	Hayindogo (4)
4	Othmarshen (1)	Newport (7)	Anatum (3)	Newport (1)	Typhi (3)	Parkroyal (2)
5	Typhi (1)	Bardo (5)	Bukavu (2)	OMD,HMC,y;1,5 (1)	Stratford (1)	Fareham (1)
6	Virginia (1)	Tananarive (5)	Hadar (2)		Hillingdon (1)	Oyonnax (1)
7	Anatum (1)	Muenster (2)	Typhi (2)		Saintpaul (1)	Holcomb (1)
8	Holcomb (1)	Arizonae (2)	Sandiego (2)			
9		Salamae (2)	Glostrup (2)			
10		Aqua (2)	Hayindogo (2)			

Près de 5 000 recherches de *Salmonella spp.* ont été effectuées sur les produits alimentaires dont les trois-quarts sur des produits halieutiques. 14 isolats sur 21 proviennent de produits de la mer : *S. Typhimurium* (5), *S. Hayindogo* (3), *S. Enteritidis* (2), *S. Parkroyal* (2), *S. Oyonnax* (1), *S. Fareham* (1).

Hormis les Salmonelles, Le LHAE a réalisé près de 230 recherches de vibrions potentiellement entéropathogènes sur des produits halieutiques. 45 souches ont été isolées : *V. parahaemolyticus* (33), *V. cholerae* (10), *V. mimicus* (1) *V. vulnificus* (1). Ce dernier possède le gène codant une cytolysine hémolytique.

• *Cronobacter spp* dans les aliments infantiles

Enterobacter sakazakii a été reclassifié parmi les 6 espèces du genre *Cronobacter*. Etant à l'origine d'une infection rare chez les nouveau-nés, sa présence est à surveiller dans les préparations en poudre pour nourrissons ou jeunes enfants. Le LHAE a isolé sur 40 échantillons, 8 souches d'*E. sakazakii*.

• *Legionella pneumophila* (Lp) dans les eaux

La légionellose est une maladie infectieuse, le plus souvent liée aux réseaux d'eau chaude sanitaire, aux systèmes de climatisation "humides" et à d'autres sources comme les thermes, les saunas, les brumisateurs ou les piscines. Le laboratoire a réalisé près de 40 recherches de *Legionella pneumophila*. 7 échantillons se sont révélés positifs : Lp 2-14 (6), Lp 1 (1). Deux échantillons dépassent le seuil critique de 10 000 UFC / L (Unité Formant Colonies par litre).

Mise en perspective sur l'impact de l'activité

Travaillant sous assurance qualité, le laboratoire permet l'exportation de produits halieutiques sur le territoire européen et contribue ainsi au développement économique et social de l'Île. Aux yeux des pays exportateurs, il est un maillon essentiel dans le management de la sécurité alimentaire à Madagascar.

Il ne cesse de collaborer avec les professionnels de l'agroalimentaire pour un renforcement des capacités analytiques au plan national. Des formations sont régulièrement organisées auprès des laboratoires d'autocontrôles. Il continue à développer une expertise locale dans le domaine de la sécurité sanitaire des eaux et des aliments. Il participe ainsi à la surveillance et au contrôle des principales maladies entériques infectieuses liées à l'alimentation.

Investigations épidémiologiques lors des épidémies de peste humaine à Ankazobe et Tsiroanomandidy : Etudes entomologiques

PESTEPI-AKZ

Correspondant :
Nohal ELISSA

Email :
nelissa@pasteur.mg

Téléphone :
+261 20 22 590 04

Date de rédaction :

Co-investigateurs de l'IPM

- **Minoarisoa RAJERISON**, Unité Peste, mino@pasteur.mg
- **Perlinot HERINDRAINY**, Unité Epidémiologie, perlinot@pasteur.mg

Co-investigateurs hors IPM

- **Samuel ANDRIANALIMANANA**, PNL(este) MSanP
asamuel@pasteur.mg
- **Hary RAZAFIMANDIMBY**, DVSSE-MSanP

Mots clés :

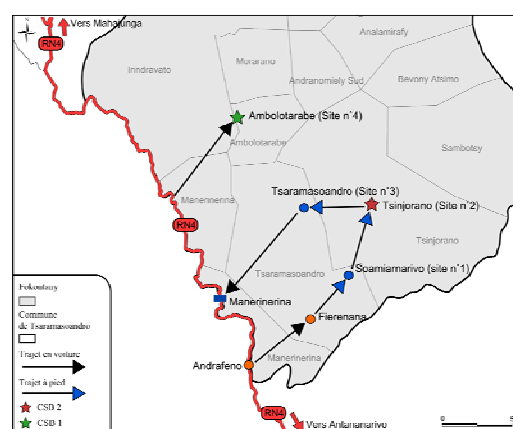
Investigation, Epidémie, Peste, Ankazobe, Tsiroanomandidy, Madagascar



Investigations d'épidémie de peste à Ankazobe, Madagascar

Contexte & justification

Une alerte émanant du SSD d'Ankazobe rapportant 5 cas suspects de peste dont 4 décédés, a été transmise par le Médecin Inspecteur par interim à la DULMN et à l'IPM le 27 avril 2012. Le premier cas remonterait au 3 avril 2012 et le dernier notifié au 26 avril 2012. Parmi ces cas, trois ont pu être prélevés pour le test bandelette rapide à la recherche de l'antigène F1 du bacille *Yersinia pestis*. Les ponctions pulmonaires en post-mortem réalisées sur deux cadavres et la ponction de bubon d'un cas suspect y se sont toutes révélées positives. Les décès sont survenus dans le village de Soamiarinarivo, fokontany de Tsinjorano et dans le village d'Ambolotarabe, chef-lieu du fokontany, tous deux de la commune rurale de Tsaramasoandro (Source : Communication téléphonique avec l'Adjoint Technique du SDSP Ankazobe le 27/04/2012 à 16h).



Objectif principal

Identifier la source de l'infection afin de prévenir la survenue de nouveaux épisodes.

Objectifs spécifiques

- confirmer l'épidémie;
- identifier d'autres cas liés au signalement;
- décrire les modes de transmission;
- décrire l'épidémie de peste;
- reconstruire l'histoire de l'épidémie;
- apporter des explications au retard de prise en charge des premiers cas;
- instituer les mesures de contrôle de l'évènement sanitaire;
- étudier la circulation de *Y. pestis* chez les réservoirs murins, canins et pulcidiens;
- tester la sensibilité des puces aux insecticides.

Méthodologie

- Recherche active des cas : visite de toutes les maisons du village à la recherche de cas suspects. Un étiquetage des toits et prise des coordonnées géographiques sont en même temps effectués.
- Capture de rongeurs à l'intérieur et à l'extérieur des habitations.
- Collecte des puces des rongeurs par épouillage et des puces libres à l'aide des pièges à bougie.
- Autopsie et identification des animaux capturés, collecte d'échantillons biologiques (sang par ponction cardiaque et morceaux de la rate après dissection).
- Collecte d'échantillon sanguin chez le chien (au niveau de la veine saphène de la patte postérieure).
- Test de sensibilité des puces aux insecticides (fénitrothion 1%, deltaméthrine 0,05% et bendiocarbe 0,1%).

Résultats

Sur 142 puces fixes (utilisées par la suite pour les tests insecticides), seules 3 *Synopsyllus fonquerniei* ont été identifiées (collectées sur des rats capturés à l'extérieur des maisons à Soamiarinarivo), le reste étant des *Xenopsylla cheopis*. L'index pulicidien à 7,9 était au dessus du seuil d'alerte à Tsaramasondro.

Les résultats préliminaires des tests insecticides montrent qu'à cause de résistances, l'utilisation de la deltaméthrine et du bendiocarb pour les interventions antivectorielles n'est plus préconisable dans le village de Soamiarinarivo, de même pour les villages de Tsaramasoandro et Tsinjorano. La sensibilité des puces à la famille des organophosphorés est confirmée chez ces trois villages.

Impact : (conséquences scientifiques, sanitaires et/ou sociétales)

Recommandations émises au Ministère de la Santé pour le changement des insecticides utilisés à l'heure actuelle pour la lutte contre les vecteurs de la peste. Les rapports ont été transmis au Ministère de la Santé Publique.

Investigations d'épidémie de peste à Tsiroanomandidy, Madagascar

Contexte & justification

Trois fiches d'alerte à la peste ont été reçues de la Direction Régionale de Santé Publique (DRSP) de Bongolava et rapportaient 25 cas suspects de peste dont 5 cas de décès survenus entre le 1^{er} septembre et le 23 octobre 2012. Les données enregistrées dans la base de données du Laboratoire Central de la Peste font état de 28 cas déclarés de la dite DRSP pendant la même période. Douze cas sur les 28 ont été rapportés par le Centre de Santé de Base niveau II (CSB II) de Miandrarivo. Au total, 11 cas parmi ces 12 ont été diagnostiqués «peste bubonique». Ces 11 cas résidaient dans les villages d'Antsahatanivolo et d'Antsakamalao (fokontany Miandrarivo II, Commune Rurale de Miandrarivo).

Devant la persistance de l'épidémie de peste avec des cas de décès dans ce CSB II, une mission d'investigation a été menée du 16 au 30 octobre 2012 par une équipe mixte IPM (Unité Peste, LCP, Unité d'Entomologie médicale) et Ministère de la Santé (Division Peste).

Objectif principal

Identifier la source de l'infection afin de prévenir la survenue de nouveaux épisodes.

Objectifs spécifiques

- confirmer l'épidémie;
- identifier d'autres cas liés au signalement;
- décrire les modes de transmission;
- apporter des explications sur le retard de prise en charge des premiers cas;
- étudier la circulation de *Y. pestis* chez les réservoirs murins et pulicidiens;
- tester la sensibilité des puces aux insecticides.

Méthodologie

- Recherche active des cas : consultation de toutes les gens du village d'Antsakamalao à la recherche de cas suspects.
- Capture de rongeurs à l'intérieur et à l'extérieur des habitations,
- Collecte des puces des rongeurs par épuçage et des puces libres à l'aide des pièges à bougie.
- Recherche de l'activité et aspersion d'insecticide des rongeurs dans les maisons à l'aide des boîtes « kartman ».
- Autopsie et identification des animaux capturés, collecte d'échantillons biologiques (sang par ponction cardiaque et morceaux de la rate après dissection).
- Test de sensibilité des puces aux insecticides (Fénitrothion 1%, Dieldrine 4%) au laboratoire d'entomologie médicale de l'Institut Pasteur de Madagascar.

Résultats

Sur les 81 Micromammifères capturées, 201 puces ont été isolées (mise en élevage et utilisées par la suite pour les tests insecticides). Les résultats des tests insecticides montrent que l'utilisation de la Fénitrothion 1% pour les interventions antivectorielles n'est pas préconisée dans la commune rurale de Miandrarivo. Par contre, la sensibilité des puces à la Dieldrine 4% (Organochloré) est confirmée (résultats mammalogiques et épidémiologiques, cf rapports d'activités 2012 de l'Unité d'épidémiologie, de l'Unité Peste et du LCP).

Impact : (conséquences scientifiques, sanitaires et/ou sociétales)

Comme dans le district d'Ankazobe (paragraphe ci-dessus), des recommandations ont été émises au Ministère de la Santé pour le changement des insecticides utilisés à l'heure actuelle pour la lutte contre les vecteurs de la peste. Rapports transmis au Ministère de la Santé Publique.

**Surveillance des paralysies flasques aiguës
et de la poliomyélite à Madagascar**

PFA

Correspondant : Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY	Email : richter@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 7/06/2012
Co-investigateurs hors IPM Service de vaccination, Antananarivo, Madagascar			Lieux des travaux : Tous les districts de Madagascar
Date début : Depuis 1997 Date fin : Activité continue Durée : 12 mois/an			
Financements : Organisation Mondiale de la Santé (renouvellement annuel)			Budget total : 8 215 €
Mots clés : Surveillance, Poliovirus, PFA			

Contexte & justifications

La surveillance des paralysies flasques aiguës (PFA) et de la poliomyélite entre dans le cadre des objectifs de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) d'éradication de la poliomyélite. Ainsi, le laboratoire pour la poliomyélite de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) est un Centre de Référence OMS Inter-Pays qui assure le diagnostic d'infection par les poliovirus, des cas de PFA détectés sur l'île Maurice, aux Seychelles, dans l'Union des Comores et à Madagascar.

Objectifs (au niveau du laboratoire)

- maintenir les techniques de diagnostic et d'isolement selon les standards de l'OMS;
- assurer un rendu rapide des résultats;
- caractériser génétiquement d'éventuels poliovirus qui seraient isolés;
- participer aux contrôles annuels de qualité (isolements des poliovirus sur cellules et détection virale par la PCR en temps réel).

Résultats synthétiques annuels

En 2012, le laboratoire a analysé 652 échantillons de selles issus de 339 cas de PFA en provenance de l'Union des Comores (4 cas), de l'île Maurice (6 cas) et de Madagascar (329 cas) (tableau I). Les Seychelles n'ont pas notifié de cas pendant l'année de 2012. Pour Madagascar, 6 cas n'ont pas eu de 2^{ème} prélèvement.

Aucune selle de l'île Maurice et de l'Union des Comores n'a été trouvée positive. A Madagascar, 65 Entérovirus non polio (ENPV) ont été isolés dans 65 selles de 42 cas, et 6 poliovirus (PV) de type vaccinal de type 3 (Sabin 3) ont été isolés dans des selles provenant respectivement des districts d'Antananarivo Renivohitra et Antananarivo Avaradrano (Antananarivo), Fianarantsoa I (Fianarantsoa) et Ampanihy (Toliara).

En termes de performance de la surveillance, nous observons une baisse régulière depuis 2009 du pourcentage d'échantillons reçus au laboratoire dans les 3 jours suivant le prélèvement, ainsi qu'une diminution du nombre de prélèvements arrivant dans les bonnes conditions (tableau II). Ceci peut s'expliquer dans certains cas par les difficultés d'acheminement des prélèvements vers le laboratoire. Suite à des améliorations techniques, nous avons pu atteindre le taux d'isolement d'ENPV à 10% (le seuil attendu). Il est à noter que seulement 94 districts sanitaires à Madagascar sur les 112 (84%) ont signalé au moins un cas. Quatorze districts sont restés silencieux.

Durant l'année 2012, le laboratoire a réussi les tests d'évaluation (proficiency test) pour l'isolement viral ainsi que pour la détermination intra-typique des virus par la technique de RT-PCR en temps réel avec un score de 100%.

Tableau I : Répartition des cas de PFA et des souches isolées par pays en 2012

Pays	Cas	Selles	Cas et selles positifs	Types
Union des Comores	4	8	0	0
Madagascar	329	652	42 cas / 65 selles	6 Sabin 3
Maurice	6	12	0	0
Seychelles	0	0	0	0

Tableau II : Performance de la surveillance des PFA à Madagascar (2009-2012)

Critères	Performance attendue	2009	2010	2011	2012
Nombre de cas de PFA	176	210	210	291	329
Nombre d'échantillons analysés	352	419	417	580	625
Echantillons adéquats	≥ 80%	96%	95%	95%	92%
Réception au labo ≤ 3 jours	≥ 90%	64%	60%	58%	54%
Bonnes conditions [†]	≥ 90%	91%	88%	80%	76%
Rendu des résultats ≤ 14 jours	≥ 80%	96%	95%	88%	89%
Enterovirus non polio isolés	≥ 10%	6%	6%	9%	10%
Poliovirus isolés	-	5*	0	3**	6***
Envoi des souches de poliovirus ≤ 7 jours vers le labo régional	≥ 90%	NA	NA	NA	NA
Résultat "Proficiency test"	≥ 90%	95%	100%	100%	100%

[†]Température ≤ + 8°C et absence de fuite de conteneur

* Un PV3 vaccinal district de Vatondry (Toamasina), trois PV vaccinaux dans la 1^{ère} selle et 1 PV3 vaccinal dans la 2^{ème} selle chez un cas provenant du district de Morombe (Toliara).

** Deux PV1 vaccinaux des districts de Betafo (Antananarivo) et de Manakara (Fianarantsoa) et un PV3 vaccinal provenant du district de Beroroha (Toliara).

*** Six PV3 vaccinaux : 1 d'Antananarivo Renivohitra et 1 d'Antananarivo Avaradrano (Antananarivo), 2 de Fianarantsoa I (Fianarantsoa) et 2 d'Ampanihy (Toliara).

Conclusion

La surveillance des PFA à Madagascar est fonctionnelle. Des améliorations doivent cependant être apportées concernant l'acheminement des prélèvements au laboratoire pour atteindre les objectifs de performance définis par l'OMS. Une circulation de poliovirus de type vaccinal est détectée à Madagascar.

Communication orale

Razafindratsimandresy R, Rabemanantsoa S, Andriamamonjy N, Joffret M-L, Héraud JM, Delpeyroux F. Détection de VDPV et Virus Recombinants dans la région Sud-Ouest de Madagascar. Première Conférence Internationale de ASLM, Cape Town - Afrique du Sud, 1-7 décembre 2012.

Campagne de dératisation et de désinsectisation dans les maisons centrales de Madagascar			PRISON-Peste
Correspondants : Minoarisoa RAJERISON	Email : mino@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 20/12/2012
Co-investigateurs de l'IPM : - Samuel ANDRIANALIMANANA , LCP/SLMEN/MSP, asamuel@pasteur.mg - Mamy RATSIMBA , LCP/SLMEN/MSP, mamy@pasteur.mg - Soanandrasana RAHELINIRINA , Unité Peste, raheli@pasteur.mg			Lieux des travaux : MC Antanimora, Mahajanga, MF Tsiafahy
Co-investigateurs hors IPM : - Rojo RAJAONARISON - Huguette RAMIAKAJATO - Jean Marcel KAVARUGANDA , CICR			
Date début : Février 2012	Date fin : Juillet 2012	Durée (mois) : 6	
Financements : Ambassade de Suisse, Antananarivo, 771.22.00-1-MAE/RML			Budget total : 5 053,00€
Mots clés : Peste, rats, lutte, prison, Madagascar			

Contexte & justification

D'une manière concomitante avec la dégradation de la situation socio-économique du pays, on a observé une réémergence de la peste dans certaines régions. Des épidémies se sont déclarées en zone suburbaine, porte d'entrée du centre ville d'Antananarivo en janvier 2011 et en zones limitrophes. Par ailleurs, certaines prisons dont des Maisons Centrales (MC) se trouvent dans ces zones d'endémie pesteuse telles que la MC d'Antanimora et la Maison de Force de Tsiafahy. Les responsables de la MC d'Antanimora se sont plaints auprès de l'IPM d'une infestation de rats, une situation inquiétante. Ainsi, le risque sanitaire en cas d'introduction de la peste dans ces établissements pénitentiaires (EP) était considéré comme élevé étant donné la densité de la population humaine, la promiscuité, la présence massive de rats et de puces dans une zone à risque de peste, et à la transmission interhumaine rapide de la forme pulmonaire qui est associée à un taux de létalité élevé. Une épidémie de peste dans une prison surpeuplée serait particulièrement difficile à gérer et pourrait difficilement être contenue, mettant ainsi en péril les populations alentours.

Objectifs

Faire diminuer la densité des populations murine et pulicidienne dans les Maisons Centrales pour diminuer le risque de peste.

Intégrer la lutte contre les rats dans les activités au niveau des centres de détention.

Méthodes

Durant les campagnes, les responsables ainsi que des détenus condamnés ont bénéficié d'un transfert de compétences techniques pour la lutte. Chaque activité pratique a été précédée d'une formation théorique.

La désinsectisation, un moyen efficace pour arrêter le cycle de transmission de l'agent pathogène, a été réalisée à l'aide des boîtes de Kartman. La dératisation a été réalisée selon le protocole standard de l'unité peste, en parallèle avec la capture de masse avec des nasses à rat.

Résultats & discussion

Ces campagnes ont permis de capturer 1 280 rats à Antanimora et 219 rats à Tsiafahy. Lors de la formation dans les MC de la partie Sud-Est, 12 et 24 rats ont été respectivement capturés à Mananjary et à Farafangana. Dans les zones où la désinsectisation n'a pas été effectuée on constate la pullulation des puces. En effet, l'index pulicidien était élevé : 5,7 à Tsiafahy et 9,3 à Farafangana sachant que le seuil d'alerte en zone d'endémie pesteuse est de 5. Aucune souche d'*Y. pestis* n'a été isolée sur les 73 prélèvements biologiques testés. Par ailleurs, le risque de la peste n'est pas négligeable pour le MC Antanimora et MF Tsiafahy. En effet, les rats sensibles (*Rattus rattus*) et les rats résistants *Rattus norvegicus* cohabitent, une condition épidémiologique dangereuse en zone d'endémie pesteuse. Notons que des rats séropositifs, i.e. qui avaient été exposés à *Y. pestis*, appartenant à ces deux espèces ont été capturés. Cela montre que le risque d'introduction de la peste dans les prisons n'était pas virtuel.

Impact

Cette première campagne de prévention de la peste et des maladies liées aux rats dans les centres de détention à Madagascar a permis de réaliser et de pérenniser la lutte contre les rats dans quelques centres de détention à Madagascar (Antanimora, Tsiafahy, Farafangana, Mananjary, Manakara, Morombe, Toliara). Le Ministère de la Justice a sollicité le développement de telles actions dans d'autres centres en zone pesteuse. Cette campagne servira donc de guide pour établir un protocole standard de prévention contre la peste et d'autres zoonoses dans les prisons ou dans d'autres collectivités en zone pesteuse.

Surveillance de la rage à Madagascar			SuRage
Correspondant : Soa Fy ANDRIAMANDIMBY	Email : soafy@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 6/06/2012
Responsable de l'activité : Soa Fy ANDRIAMANDIMBY , Unité de virologie, soafy@pasteur.mg			
Mots clés : Rage, Diagnostic			

Contexte & justification

La rage à Madagascar est endémique et essentiellement de type canin. La surveillance de la rage à Madagascar est passive et supportée financièrement par l'Institut Pasteur de Madagascar et le Ministère de la Santé Publique. Elle consiste au diagnostic des infections par le virus de la rage dans les échantillons reçus.

Résultats synthétiques annuels

En 2012, le LNR a reçu 150 prélèvements; 3 prélèvements n'ont pas pu être traités de par leur état. La majorité des prélèvements reçus au laboratoire sont d'origine canine (88%) (tableau I). Trois cas de rage humaine confirmée ont été détectés cette année, 2 provenant de la Commune Urbaine d'Antananarivo et un de la Commune de Toamasina (Côte Est de Madagascar).

Tableau I : **Nombre de cas de rage confirmés au LNR, selon les espèces animales**

Espèces	Nb Prélèvements analysés	Rage confirmée	Positif (%)
Chiens	129	103	79,8
Hommes	3	3	100
Chats	9	3	33,3
Bovins	2	2	100
Total	143	111	77,6

Conclusion

Les données de laboratoire ne permettent pas d'avoir une vue d'ensemble sur le territoire car 76% des prélèvements proviennent de la commune urbaine d'Antananarivo. Un groupe de travail Rage composé de biologiste, d'épidémiologiste, de cliniciens et des agents des ministères de la santé humaine et animale, a été réuni à l'IPM afin d'améliorer la surveillance et la lutte contre la rage.

Impact

Le diagnostic de la rage au laboratoire a un impact direct sur la prise en charge des patients mordus (durée de la vaccination). Il permet aussi d'estimer l'importance du problème posé par la rage dans la région d'Antananarivo et de confirmer les cas de rage humaine sur l'ensemble du territoire.

Surveillance de la grippe et des infections respiratoires à Madagascar

SurGIR

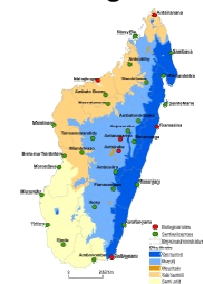
Correspondant : **Jean-Michel HERAUD** Email : jmheraud@pasteur.mg Téléphone : +261 20 22 412 72

Date de rédaction
8/01/2013

Co-investigateurs de l'IPM
- **Julia GUILLEBAUD**, Unité de virologie, gjulia@pasteur.mg
- **Norosoia RAZANAJATOVO**, Unité de virologie, norosoia@pasteur.mg

Lieux des travaux :
Madagascar

Co-investigateurs hors IPM
- **Armand-Eugène RANDRIANARIVO-SOFOLONIAINA**, DVSSE
- **Luc Herman RANDRIANIRINA**, DULMN
- **Ministère de la Santé Publique**, Antananarivo, Madagascar



Date début : **01/09/2009** Date fin : **31/08/2013** Durée (mois) : **48**

Financements :
CDC Atlanta, US. CoAg n°U51/IP000327
Sanofi-Pasteur, France

Budget total :
980 000 €

Mots clés : **Grippe, ILI, SARI, Surveillance Virologique**

Contexte & justification

Le laboratoire de la grippe de l'Institut Pasteur de Madagascar est reconnu par l'OMS et le Ministère de la Santé Publique de Madagascar, comme Centre National de Référence pour la Grippe (CNRG) depuis 1978. En 2009, l'IPM a signé un accord de collaboration avec le CDC d'Atlanta. Ce projet intitulé "Développement du réseau de surveillance de la grippe saisonnière et pandémique à Madagascar" soutient les capacités de surveillance et de diagnostic des infections respiratoires dues à la grippe mais aussi aux autres virus respiratoires à Madagascar.

Objectifs

Le projet a pour but d'améliorer la surveillance de la grippe saisonnière et pandémique mais aussi d'autres virus respiratoires afin de réduire la morbidité et la mortalité associées et ces infections

Méthodes

A ce jour, le système de surveillance sentinelle de la grippe se compose de 33 sites impliqués dans la surveillance des infections pseudo-grippale (ILI) et de 17 hôpitaux assurant la surveillance des infections respiratoires aiguës hospitalisées (SARI). Neuf sites envoient chaque semaine au CNRG jusqu'à 5 prélèvements nasopharyngés pour être analysés.

Résultats et discussion

En 2012, le CNRG a analysé 1224 (99,1%) des 1235 prélèvements de patients présentant un syndrome pseudo-grippal (taux de non-conformités = 0,9%). L'essentiel des prélèvements reçus au CNRG (68,2%) provient du réseau sentinelle de surveillance des fièvres (tableau I). Sur l'ensemble de Madagascar, le taux de positivité pour la grippe est de 35,0%, mais ce taux varie de 21,7% (Tsaralalàna) à 61,3% (Antsiranana). Le site de Tsaralalàna étant un site pédiatrique, le faible taux de positivité observé peut s'expliquer par le fait que les enfants sont sujets à de nombreuses infections respiratoires autres que la grippe.

Concernant les hospitalisations pour syndrome respiratoire, les 17 sites de surveillance ont déclaré 462 cas de SARI (contre 1 050 en 2011). Aucun cas suspect d'infection par le virus A/H5N1 n'a été notifié.

En 2012, à l'échelle du territoire malagasy, l'activité grippale a pu être détectée sur l'ensemble de l'année. Deux périodes de forte activité ont cependant marqué l'année. La première période a débuté au mois d'avril pour se terminer au mois d'août avec une prédominance du virus A/H3N2 suivi du type B (lignée Victoria). La seconde période entre les mois d'octobre et décembre a été, quant à elle, prédominée par les virus de type B (lignées Victoria et Yamagata). Le virus pandémique A/H1N1pdm09 a circulé seulement en début de l'année.

Conclusion

L'extension de la surveillance de la grippe à Madagascar qui repose sur 33 sites permet de suivre la situation virologique et épidémiologique de la grippe à Madagascar. Les deux laboratoires mis en place pour le diagnostic de la grippe au sein des CHU de Mahajanga et Toamasina sont fonctionnels et effectuent des tests de manière hebdomadaire, élargissant ainsi les capacités de laboratoires à d'autres régions du pays. Cette surveillance a permis d'identifier récemment une importante épidémie de grippe au mois de novembre sur l'île de Nosy-Be, due à la circulation des virus B et A/H3N2.

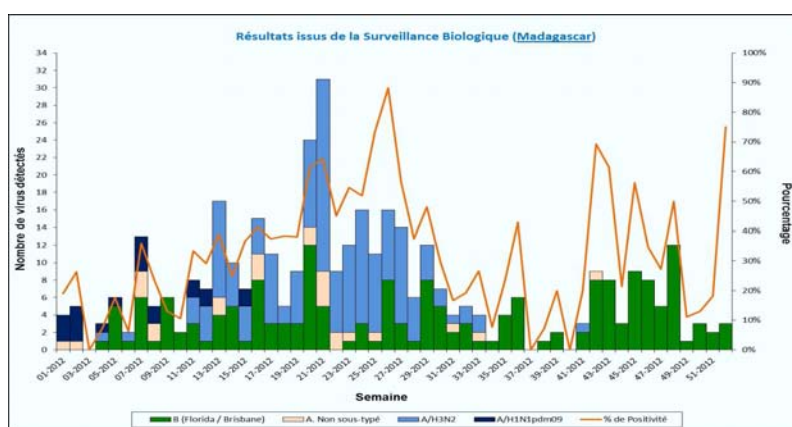
Tableau I : Résultats des sous-types de virus grippaux détectés ou isolés selon leur origine géographique au cours de l'année 2012

Site	Prélèvements analysés	B	A			Total Positifs	% de positivité
			H1N1pdm	H3N2	NS ⁽¹⁾		
OSTIE Behoririka ⁽²⁾	148	36	2	19	4	55	37,2
Andohatapenaka ⁽²⁾	13	3	0	1	0	4	30,8
Manjakaray ⁽²⁾	104	24	0	17	1	40	38,5
Tsaralalàna ⁽²⁾	46	9	1	4	0	10	21,7
Mahajanga	156	20	12	4	5	38	24,4
Antsirabe	187	23	0	34	4	58	31,0
Taolagnaro	47	6	0	5	1	12	25,5
Toamasina	58	15	3	7	3	25	43,1
Antsiranana	75	12	0	35	1	46	61,3
Autres Sites Sentinelles	230	36	2	30	6	70	30,4
Hors Sites Sentinelles	111	35	17	7	3	57	44,4
Total 2011	1 224	222	37	172	28	429	35,0

(1) : Grippe A non sous-typable

(2) : Sites sentinelles appartenant à la Commune Urbaine d'Antananarivo (CUA)

Figure 1 : Résultats hebdomadaires de la surveillance biologique de la Grippe à Madagascar



Impact

Les données recueillies tout au long de l'année permettent de suivre les tendances au niveau de la circulation des virus grippaux à Madagascar. En outre, cette surveillance entre dans le cadre du "Global Influenza Program" mis en place par l'OMS, ayant pour but la caractérisation antigénique et moléculaire des souches circulant récemment dans le monde, afin de mettre au point chaque année la meilleure composition vaccinale.

Publications

- Katz MA, Schoub B, Héraud JM, Breiman R, Kariuki NM, Widdowson MA. Influenza in Africa : Uncovering the epidemiology, burden and seasonality of a virus long overlooked across the continent. *J Infect Dis* 2012; **206** (S. 1) : 1-3.

- Orelle A, Razanajatovo NH, Rajatonirina S, Hoffmann J, Randrianasolo L, Razafitrimo GM, Naidoo D, Richard V, Héraud JM. Epidemiological and virological characterization of the 2009 pandemic influenza A(H1N1) in Madagascar. *J Infect Dis* 2012; **206** (S. 1) : 156-64.

- Héraud JM, Njouom R, Rousset D, Kadjo H, Caro V, Ndiaye M, Victoir K, Collard JM, Orelle A, Yekwa EL, Ekaza E, Razanajatovo NH, Adamou L, Biscornet L, Enouf V, van der Werf S, Diop OM. "patiotemporal circulation of influenza viruses in five african countries during the 2008-2009 period : a collaborative study of the Institut Pasteur International Network. *J Infect Dis* 2012; **206** (S. 1) : 4-14.

- Radin MJ, Katz M, Tempia S, Nzussouo T, Davis R, Cohen A, Duque J, Dueger E, Sanders C, Adedeji A, Adjabeng M, Ampofo WK, Ayele W, Bakamutumaho B, Barakat B, Benmamoun A, Cohen C, Dalhatu IT, Daouda C, Francisco M, Héraud JM, Jima D, Kabanda A, Kadjo H et al. Influenza surveillance in 15 countries in Africa, 2006-2010 : the african network for influenza surveillance and epidemiology (ANISE). *J Infect Dis* 2012; **206** (S. 1) : 15-23.

- Rajatonirina S, Rakotosolofo B, Rakotomanana F, Randrianasolo L, Ratsitoharina M, Raharinandrasana H, Héraud JM, Richard V. Excess mortality associated with the 2009 A(H1N1)v influenza pandemic in Antananarivo, Madagascar. *Epidemiol Infect* 2012; **20** : 1-6.

- Rajatonirina S, Héraud JM, Orelle A, Randrianasolo L, Razanajatovo N, Rajaona YR, Randrianarivo-Solofoniaina AE, Rakotomanana F, Richard V. The spread of influenza A(H1N1)pdm09 virus in Madagascar described by a sentinel surveillance network. *PLoS One* 2012; **7** (5) : e37067.

- Rajatonirina S, Héraud JM, Randrianasolo L, Orelle A, Razanajatovo NH, Raelina YN, Ravololomanana L, Rakotomanana F, Ramanjato R, Randrianarivo-Solofoniaina AE, Richard V. Short message service sentinel surveillance of influenza-like illness in Madagascar, 2008-2012. *Bull WHO* 2012; **90** (5) : 385-9.

Surveillance des arboviroses à Madagascar**SurvArbo**

Correspondant : Soa Fy ANDRIAMANDIMBY	Email : soafy@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 6/06/2012
Co-investigateurs de l'IPM - Laurence RANDRIANASOLO , Unité d'épidémiologie, laurence@pasteur.mg			Lieux des travaux : Madagascar : Toamasina, Mahajanga, Antsiranana, Taolagnaro, Mananjary
Co-investigateurs hors IPM - Armand-Eugène RANDRIANARIVO-SOFOLONIAINA , DVSSE - Luc Herman RANDRIANIRINA , DULMN, - Ministère de la Santé Publique , Antananarivo - Madagascar			
Date début : 1/07/2010	Date fin : 30/06/2011	Durée (mois) : 12	
Financements : Ministère de la santé Publique de Madagascar. (093/IPM/DAF/Hn/2011 & 549/IPM/DAF/Hn/2011)			Budget total : 17 250 €
Mots clés : Chikungunya, dengue, arbovirus, fièvre de la vallée de Rift, surveillance			

Contexte & justification

Suite à l'épidémie de Dengue (DEN) et de Chikungunya (CHIK) en 2006 dans l'Est de Madagascar (province de Toamasina), a été initiée en collaboration avec les autorités sanitaires locales, une surveillance sentinelle clinique et biologique des arboviroses. Depuis 2007, grâce à un financement de la Banque Mondiale dans le cadre du projet Cresan-2, le LNR Arboviroses, en collaboration avec l'Unité d'épidémiologie et les services de la Direction des Urgences et de la Lutte contre les Maladies Négligées (DULMN) et la Direction de la Veille Sanitaire et de la Surveillance Epidémiologique (DVSSE), a participé à la mise en place du réseau sentinelle de surveillance des fièvres. Cette surveillance porte non seulement sur les arboviroses (syndrome dengue-like) mais aussi d'autres causes de fièvres dont le paludisme et la grippe. Ce projet permet un suivi en temps réel de l'évolution de ces causes de fièvres dans 33 sites sentinelles. Au sein de ce réseau, 4 sites, Toamasina, Mahajanga, Antsiranana et Taolagnaro sont aussi des sites sentinelles biologiques qui envoient hebdomadairement au LNR des prélèvements de patients suspects.

Objectifs

La surveillance biologique est complémentaire de la surveillance clinique des arboviroses. Elle permet d'une part de confirmer une infection par un arbovirus chez les cas suspects au cours d'une augmentation d'incidence saisonnière ou épidémique, et de disposer d'un système d'alerte précoce de situation épidémique, d'attester la réalité d'une épidémie et d'en confirmer l'origine afin d'assurer une riposte rapide et adaptée. Elle permet d'autre part, pendant la période inter-épidémique, de confirmer ou non la circulation de l'arbovirus (passage à l'endémicité).

Méthodes

Chaque semaine, les 4 sites sentinelles biologiques prélèvent au maximum 5 patients présentant les critères cliniques d'une arbovirose, qui sont alors acheminés au LNR. Les résultats sont transmis en retour au centre sentinelle, à l'Unité d'épidémiologie de l'IPM, à la DULMN, à la DVSSE ainsi qu'aux responsables de la surveillance clinique pour diffusion.

Résultats et discussion

Pour l'année 2012, le LNR a reçu 352 prélèvements dont 227 envoyés par les 4 sites sentinelles biologiques (tableau I). Cela reste encore très en dessous du nombre maximum attendu (1 040). La répartition des prélèvements par sites est très hétérogène puisque 41,5% proviennent du site sentinelle de Toamasina, qui est le seul site à envoyer une moyenne de 3 prélèvements par semaine.

Une épidémie de Chikungunya localisée sur la côte Sud-Est de Madagascar (Farafangana et Vondrozo) a pu être mise en évidence. Au niveau régional, le LNR a reçu 15 prélèvements en provenance de l'Union des Comores. Il est à noter que nous n'avons pas pu émettre de conclusion pour une majorité des prélèvements suspects (statuts indéterminés=78,7%) du fait de l'absence de seconds prélèvements. Il est donc possible que la circulation de certains arbovirus soit sous-estimée.

Tableau I : Nombre des sérums reçus au LNR et nombre de virus isolés, janvier à décembre 2012

	Transmetteurs	Prélèvements précoces	Prélèvements tardifs	Virus détectés (Sérologies positives) ¹	Statut indéterminé (%)
Sites sentinelles biologiques	Toamasina	146	40	4 DENV (1 DEN)	101 (69,17)
	Antsiranana	61	8	1 DENV (1 DEN)	51 (83,60)
	Mahajanga	5	2	0	3 (60)
	Taolagnaro	1	0	0	1 (100)
Sites sentinelles cliniques	Mananjary	14	0	(1 WSL)	13 (92,85)
	Farafangana	3	0	0 (2 CHIK)	1 (33,33)
	Maevatanana	17	2	0	15 (88,23)
	Moramanga	12	0	0	12 (100)
	Vohipeno	0	0	0	0
	Mandritsara	0	0	0	0
	Nosy Be	18	4	(1 DEN)	13 (72,22)
Hors sites sentinelles	Comores	15	0	0	15 (100)
	Autres	60	0	6 CHIKV(2 CHIK)	52 (86,66)
	Total Patients	352		6 CHIKV,5 DENV (4 CHIK, 3 DEN, 1WSL)	277 (78,69)

¹ CHIKV : Infection aigüe par le Virus Chikungunya (présence d'ARN viral avec ou sans présence d'IgM dirigée contre CHIKV)
 CHIK : Infection récente probable par CHIKV (présence d'IgM dirigée contre CHIKV sans présence d'ARN viral)
 DEN : Infection récente probable par DENV (présence d'IgM dirigée contre DENV sans présence d'ARN viral)

Conclusion

La surveillance des arboviroses à Madagascar est fonctionnelle mais reste perfectible. Cette surveillance demeure importante pour mettre en évidence la circulation d'arbovirus responsables d'épidémies. Le LNR a pu aussi mettre en évidence une épidémie à Vondrozo et Farafangana.

Impact

Les données de la surveillance des Arboviroses à Madagascar permettent de mieux comprendre leur importance et de mettre en place une riposte adaptée en cas de mise en évidence d'une circulation d'arbovirus.

**PUBLICATIONS,
COMMUNICATIONS,
THÈSES & MÉMOIRES**

Table des matières

Publications, communications, mémoires et thèses

<i>Publications</i>	148
<i>Communications orales</i>	151
<i>Communications affichées</i>	152
<i>Mémoires et thèses</i>	152

Publications en 2012

1. **Ali ZM, Bakli M, Fontaine A, Bakkali N, Vu Hai V, Audebert S, Boublik Y, Pagès F, Remoué F, Rogier C, Fraisier C, Almeras L.** Assessment of Anopheles salivary antigens as individual exposure biomarkers to species-specific malaria vector bites. *Malar J* 2012; **11** : 439.
2. **Andrianaivoarimanana V, Telfer S, Rajerison M, Rahaingosoamamitiana C, Andriamiarimanana F, Rahalison L, Jambou R.** Immune Responses to Plague Infection in Wild *Rattus rattus*, in Madagascar : a Role in Foci Persistence ? *PlosOne* 2012; **7** : e38630.
3. **Boussard M, Millon L, Grenouillet F, Jambou R.** Prévention et traitement de la cysticerose. *J Anti-infectieux* 2012; **14** : 143-150.
4. **Breurec S, Guessennd N, Timinouni M, Le TA, Cao V, Ngandjio A, Randrianirina F, Thiberge JM, Kinana A, Dufougeray A, Perrier-Gros-Claude JD, Boisier P, Garin B, Brisse S.** *Klebsiella pneumoniae* resistant to third-generation cephalosporins in five African and two Vietnamese major towns : multiclonal population structure with two major international clonal groups, CG15 and CG258. *Clin Microbiol Infect* 2012 ; **19** : 349-355.
5. **Briolant S, Bogreau H, Gil M, Bouchiba H, Baret E, Amalvict R, Rogier C, Pradines B.** The F423Y mutation in the pfmdr2 gene and mutations N51I, C59R, and S108N in the pfdhfr gene are independently associated with pyrimethamine resistance in *Plasmodium falciparum* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; **56**(5) : 2750-2.
6. **Carod JF, Randrianarison BM, Razafimahefa J, Ramahefarisoa RM, Rakotondrazaka M, Debruyne M, Dautigny M, Cazal P, Andriantseheno ML, Ramarokoto CE.** Evaluation of the performance of 5 commercialized enzyme immunoassays for the detection of *Taenia solium* antibodies and for the diagnosis of neurocysticercosis. *Diagn Microbio Infect Disease* 2012; **72** : 85-89.
7. **Corbel V, Akogbeto M, Damien GB, Djenontin A, Chandre F, Rogier C, Moiroux N, Chabi J, Banganna B, Padonou GG, Henry MC.** Combination of malaria vector control interventions in pyrethroid resistance area in Benin : a cluster randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012; **12**(8) : 617-26.
8. **Dicko A, Konare M, Traore D, Testa J, Salamon R, Doumbo O, Rogier C.** The implementation of malaria intermittent preventive treatment with sulphadoxine-pyrimethamine in infants reduced all-cause mortality in the district of Kolokani, Mali : results from a cluster randomized control. *Malar J* 2012; **11** : 73.
9. **Doucoure S, Mouchet F, Cournil A, Le Goff G, Cornélie S, Roca Y, Giraldez MG, Simon ZB, Loayza R, Misse D, Flores JV, Walter A, Rogier C, Herve JP, Remoue F.** Human antibody response to *Aedes aegypti* saliva in an urban population in Bolivia : a new biomarker of exposure to Dengue vector bites. *Am J Trop Med Hyg* 2012; **87**(3) : 504-10.
10. **Drame PM, Machault V, Diallo A, Cornélie S, Poinsignon A, Lalou R, Sembène M, Dos Santos S, Rogier C, Pagès F, Le Hesran JY, Remoué F.** IgG responses to the gSG6-P1 salivary peptide for evaluating human exposure to Anopheles bites in urban areas of Dakar region, Sénégal. *Malar J* 2012; **11** : 72.
11. **Fontaine A, Bourdon S, Belghazi M, Pophillat M, Fourquet P, Granjeaud S, Torrentino-Madamet M, Rogier C, Fusai T, Almeras L.** *Plasmodium falciparum* infection-induced changes in erythrocyte membrane proteins. *Parasitol Res* 2012; **110**(2) : 545-56.
12. **Fontaine A, Fusai T, Briolant S, Buffet S, Villard C, Baudalet E, Pophillat M, Granjeaud S, Rogier C, Almeras L.** Anopheles salivary gland proteomes from major malaria vectors. *BMC Genomics* 2012; **13** : 614.
13. **Garin B, Gouali M, Wouafo M, Percec AM, Thu PM, Ravaonindrina N, Urbès F, Gay M, Diawara A, Leclercq A, Rocourt J, Pouillot R.** Prevalence, quantification and antimicrobial resistance of *Campylobacter* spp. on chicken neck-skins at points of slaughter in 5 major cities located on 4 continents. *Int J Food Microb* 2012; **157** : 102-107.
14. **Héraud JM, Njouom R, Rousset D, Kadjo H, Caro V, Ndiaye MN, Victoir K, Collard JM, Orelle A, Yekwa EL, Ekaza E, Razanajatovo NH, Adamou L, Biscornet L, Enouf V, van der Werf S, Diop OM.** Spatiotemporal circulation of influenza viruses in 5 African countries during 2008-2009: a collaborative study of the Institut Pasteur International Network. *J Infect Dis* 2012; **206** Suppl 1 : S5-13.
15. **Joffret ML, Jégouic S, Bessaud M, Balanant J, Tran C, Caro V, Holmblat B, Razafindratsimandresy R, Reynes JM, Rakoto-Andrianarivelo M, Delpeyroux F.** Common and diverse features of cocirculating type 2 and 3 recombinant vaccine-derived polioviruses isolated from patients with poliomyelitis and healthy children. *J Infect Dis* 2012; **205** : 1363-73.

16. **Katz MA, Schoub BD, Héraud JM, Breiman RF, Njenga MK, Widdowson MA.** Influenza in Africa : uncovering the epidemiology of a long-overlooked disease. *J Infect Dis* 2012; **206** Suppl 1 : S1-4.
17. **Khaireh BA, Briolant S, Pascual A, Mokrane M, Machault V, Travailé C, Khaireh MA, Farah IH, Ali HM, Abdi AI, Ayeh SN, Darar HY, Ollivier L, Waiss MK, Bogreau H, Rogier C, Pradines B.** *Plasmodium vivax* and *Plasmodium falciparum* infections in the Republic of Djibouti : evaluation of their prevalence and potential determinants. *Malar J* 2012; **11** : 395.
18. **Lopez-Sanchez MJ, Sauvage E, Da Cunha V, Clermont D, Ratsima Hariniaina E, Gonzalez-Zorn B, Poyart C, Rosinski-Chupin I, Glaser P.** The highly dynamic CRISPR1 system of *Streptococcus agalactiae* controls the diversity of its mobilome. *Mol Microbiol* 2012; **85** : 1057-71.
19. **Machault V, Vignolles C, Pagès F, Gadiaga L, Tourre YM, Gaye A, Sokhna C, Trape JF, Lcaux JP, Rogier C.** Risk mapping of *Anopheles gambiae* s.l. densities using remotely-sensed environmental and meteorological data in an urban area : Dakar, Senegal. *PLoS One* 2012; **7**(11) : e50674.
20. **Mint Lekweiry K, Ould Mohamed Salem Boukhary A, Gaillard T, Wurtz N, Bogreau H, Hafid JE, Trape JF, Bouchiba H, Ould Ahmedou Salem MS, Pradines B, Rogier C, Basco LK, Briolant S.** Molecular surveillance of drug-resistant *Plasmodium vivax* using pvdhfr, pvdhps and pvmdr1 markers in Nouakchott, Mauritania. *J Antimicrob Chemother* 2012; **67**(2) : 367-74.
21. **Mmbaga V, Mott JA, Muhimpundu MA, Muthoka P, Njuguna H, Randrianasolo L, Refaey S, Sanders C, Talaat M, Theo A, Valente F, Venter M, Woodfill C, Bresee J, Moen A, Widdowson MA.** Influenza surveillance in 15 countries in Africa, 2006-2010. *J Infect Dis* 2012; **206** Suppl 1 : S14-21.
22. **Offianan AT, Penali LK, Coulibaly MA, Tiacoh NL, Berenger AA, Ako AEG, Coulibaly B, Koffi D, Sarr D, Jambou R, Kone M.** Comparative efficacy of uncontrolled and controlled intermittent preventive treatment during pregnancy (IPTp) in high resistance area to Sulfadoxine-Pyrimethamine in Côte d'Ivoire. *Infect Drug Resistance* 2012; **5** : 53-63.
23. **Olive MM, Goodman SM, Reynes JM.** The role of wild mammals in the maintenance of Rift Valley fever virus. *J Wildl Dis* 2012; **48** : 241-66. Review.
24. **Orelle A, Razanajatovo NH, Rajatonirina S, Hoffmann J, Randrianasolo L, Razafitrimo GM, Naidoo D, Richard V, Héraud JM.** Epidemiological and Virological Characterization of 2009 Pandemic Influenza A Virus Subtype H1N1 in Madagascar. *J Infect Dis* 2012; **206** Suppl 1 : S140-7.
25. **Pascual A, Madamet M, Bertaux L, Amalvict R, Benoit N, Travers D, Cren J, Taudon N, Rogier C, Parzy D, Pradines B.** French National Reference Centre for Imported Malaria Study Group. *In vitro* piperazine susceptibility is not associated with the *Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter gene. *Malar J* 2013; **12** : 431.
26. **Pascual A, Parola P, Benoit-Vical F, Simon F, Malvy D, Picot S, Delaunay P, Basset D, Maubon D, Faugère B, Ménard G, Bourgeois N, Ouevray C, Didillon E, Rogier C, Pradines B.** Ex vivo activity of the ACT new components pyronaridine and piperazine in comparison with conventional ACT drugs against isolates of *Plasmodium falciparum*. *Malar J* 2012; **11** : 45.
27. **Pelleau S, Diop S, Dia Badiane M, Vitte J, Beguin P, Nato F, M. Diop BM, Bongrand P, Parzy D, Jambou R.** Enhanced basophil reactivities during severe malaria and their relationship with the *Plasmodium falciparum* histamine-releasing factor translationally controlled tumor. *Infect immunity* 2012; **80**(8) : 2963-70.
28. **Pouillot R, Garin B, Ravaonindrina N, Diop K, Ratsitorahina M, Ramanantsoa D, Rocourt J.** A risk assessment of campylobacteriosis and salmonellosis linked to chicken meals prepared in households in Dakar, Senegal. *Risk Anal* 2012; **32** : 1798-819.
29. **Radin JM, Katz MA, Tempia S, Talla Nzussouo N, Davis R, Duque J, Adedeji A, Adjabeng MJ, Ampofo WK, Ayele W, Bakamutumaho B, Barakat A, Cohen AL, Cohen C, Dalhatu IT, Daouda C, Dueger E, Francisco M, Héraud JM, Jima D, Kabanda A, Kadjo H, Kandeel A, Bi Shamamba SK, Kasolo F, Kronmann KC, Mazaba Liwewe ML, Lutwama JJ, Matonya M, Mmbaga V, Mott JA, Muhimpundu MA, Muthoka P, Njuguna H, Randrianasolo L, Refaey S, Sanders C, Talaat M, Theo A, Valente F, Venter M, Woodfill C, Bresee J, Moen A, Widdowson MA.** Influenza surveillance in 15 countries in Africa, 2006-2010. *J Infect Dis* 2012; **206** Suppl 1 : S14-21.
30. **Raharimanga V, Ratovoson R, Ratsitorahina M, Ramarokoto H, Rasolofo V, Talarmin A, Richard V.** Tuberculin reactivity in first-year schoolchildren in Madagascar. *Trop Med Intern Health* 2012; **17** : 871-876.
31. **Rajatonirina S, Héraud JM, Orelle A, Randrianasolo L, Razanajatovo N, Rajaona YR, Randrianarivo-Solofoniaina AE, Rakotomanana F, Richard V.** The spread of influenza A(H1N1)pdm09 virus in Madagascar described by a sentinel surveillance network. *PLoS One* 2012; **7** : e37067.

32. **Rajatonirina S, Héraud JM, Randrianasolo L, Orelle A, Razanajatovo NH, Raelina YN, Ravolomanana L, Rakotomanana F, Ramanjato R, Randrianarivo-Solofoniaina AE, Richard V.** Short message service sentinel surveillance of influenza-like illness in Madagascar, 2008-2012. *Bull World Health Organization* 2012; **90** : 385-9.
33. **Rajatonirina S, Rakotosolofo B, Rakotomanana F, Randrianasolo L, Ratsitoharina M, Raharinandrasana H, Héraud JM, Richard V.** Excess mortality associated with the 2009 A(H1N1)v influenza pandemic in Antananarivo, Madagascar. *Epidemiol Infect* 2012; **20** : 1-6.
34. **Randremanana R, Randrianirina F, Gousseff M, Dubois N, Razafindratsimandresy R, Hariniaina ER, Garin B, Randriamanantena A, Rakotonirina HC, Ramparany L, Ramarokoto CE, Rakotomanana F, Ratsitorahina M, Rajatonirina S, Talarmin A, Richard V.** Case-control study of the etiology of infant diarrheal disease in 14 districts in Madagascar. *PLoS One* 2012; **7** : e44533.
35. **Razakandrainibe R, Pelleau S, Grau GE, Jambou R.** Endothelial cells during infectious diseases : is there a role for antigen presentation. *Trends Parasitology* 2012; **28**(4) :151-60.
36. **Rey-Cuille MA, Seck A, Njouom R, Chartier L, Sow HD, Ba M, Ka AS, Njankouo M, Rousset D, Giles-Vernick T, Unal G, Sire JM, Garin B, Simon F, Vray M.** Low immune response to hepatitis B vaccine among children in Dakar, Senegal. *PLoS one* 2012; **7** : e38153.
37. **Rogier C.** Soldiers and epidemics. *Clin Microbiol Infect* 2012; **18**(8) : 721-2.
38. **Roucher C, Rogier C, Dieye-Ba F, Sokhna C, Tall A, Trape JF.** Changing malaria epidemiology and diagnostic criteria for *Plasmodium falciparum* clinical malaria. *PLoS One* 2012; **7**(9) : e46188.
39. **Souraud JB, Briolant S, Dormoi J, Mosnier J, Savini H, Baret E, Amalvict R, Soulard R, Rogier C, Pradines B.** Atorvastatin treatment is effective when used in combination with mefloquine in an experimental cerebral malaria murine model. *Malar J* 2012; **11** : 13.
40. **Tantely ML, Rakotoniaina JC, Tata E, Andrianaivolambo L, Fontenille D, Elissa N.** Modification of *Anopheles gambiae* distribution at high altitudes in Madagascar. *J Vector Ecol* 2012; **37** : 402-6. doi : 10.1111/j.1948-7134.2012.00244.
41. **Tollenaere C, Ivanova S, Duplantier JM, Loiseau A, Rahalison L, Rahelinirina S, Brouat C.** Contrasted patterns of selection on MHC-linked microsatellites in natural populations of the Malagasy plague reservoir. 2012; *PLoS One* **7** : e32814.
42. **Vaccari M, Boasso A, Fenizia C, Fuchs D, Hryniewicz A, Morgan T, Weiss D, Doster MN, Héraud JM, Shearer GM, Franchini G.** Fatal pancreatitis in simian immunodeficiency virus SIV(mac251)-infected macaques treated with 2',3'-dideoxyinosine and stavudine following cytotoxic-T-lymphocyte-associated antigen 4 and indoleamine 2,3-dioxygenase blockade. *J Virol* 2012; **86** : 108-13.
43. **WHO Writing Group, Ampofo WK, Baylor N, Cobey S, Cox NJ, Daves S, Edwards S, Ferguson N, Grohmann G, Hay A, Katz J, Kullabutr K, Lambert L, Levandowski R, Mishra AC, Monto A, Siqueira M, Tashiro M, Waddell AL, Wairagkar N, Wood J, Zambon M, Zhang W.** Improving influenza vaccine virus selection : report of a WHO informal consultation held at WHO headquarters, Geneva, Switzerland, 14-16 June 2010. *Influenza Other Respi Viruses* 2012; **6** : 142-52, e1-5.
44. **Wilkinson DA, Temmam S, Lebarbenchon C, Lagadec E, Chotte J, Guillebaud J, Ramasindrazana B, Héraud JM, de Lamballerie X, Goodman SM, Dellagi K, Pascalis H.** Identification of novel paramyxoviruses in insectivorous bats of the Southwest Indian Ocean. *Virus Research* 2012; **170** : 159-63.
45. **Wurtz N, Fall B, Pascual A, Diawara S, Sow K, Baret E, Diatta B, Fall KB, Mbaye PS, Fall F, Diémé Y, Rogier C, Bercion R, Briolant S, Wade B, Pradines B.** Prevalence of molecular markers of *Plasmodium falciparum* drug resistance in Dakar, Senegal. *Malar J* 2012; **11** : 197.
46. **Yalcindag E, Elguero E, Arnathau C, Durand P, Akiana J, Anderson TJ, Aubouy A, Balloux F, Besnard P, Bogreau H, Carnevale P, D'Alessandro U, Fontenille D, Gamboa D, Jombart T, Le Mire J, Leroy E, Maestre A, Mayxay M, Ménard D, Musset L, Newton PN, Nkoghé D, Noya O, Ollomo B, Rogier C, Veron V, Wide A, Zakeri S, Carme B, Legrand E, Chevillon C, Ayala FJ, Renaud F, Prugnolle F.** Multiple independent introductions of *Plasmodium falciparum* in South America. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; **109**(2) : 511-6.

Communications orales

1. **Dubois N, Cauwelaert.** *Pour les prélèvements des souffles et flore respiratoire des baleines à bosse en baie de Ste Marie.* Université d'Antananarivo, 12 avril - Princesse Bora – Sainte Marie, 8 juillet.
2. **El-Assaad F, Combes V, Grau GE, Jambou R.** *Potential efficacy of Citicoline as adjunct therapy for cerebral malaria.* ASTMH 61th Annual Meeting, Washington, December.
3. **Rajerison M, Ratsitorahina M, Telfer S, Andrianaivoarimanana V, Rahalison L.** *Comparative study of plague circulation in rodents and dogs : dog serology used in plague surveillance in Madagascar.* Congres WDA Lyon, 23-27 juillet.
4. **Rakotomanana F.** *Evaluation spatialisée des risques sanitaires dans l'observatoire en population, Moramanga, Madagascar.* V^e Congrès International d'Epidémiologie, ADEL-EPITER, Bruxelles, 12-14 septembre.
5. **Ralison A, Cauchois B, Rasolofo V, Ramarokoto H, Ratsirahonana O, Raharimanana R.** *La tuberculose multirésistante à Madagascar : situation actuelle, Programme de Lutte.* 12^{ème} Congrès annuel de Société de Pneumologie de l'Océan Indien (SPOI) et South African Thoracic Society (SATS). Durban, 27-30 novembre.
6. **Ramandanirainy P, Guebey R, Razakandrainibe R, Boussard M, Razafimahefa J, Rakotondrazaka M, Rakotomalala E, Razafiarimanga Z, Vololoniaina R, Jambou R.** *Immune response during neurocysticercosis in Madagascar.* ASTMH 61th Annual Meeting, Washington, December.
7. **Rasolofo V, Rakotosamimanana N.** *Polymorphisme des gènes acquis par HGT chez les souches cliniques de Mycobacterium tuberculosis.* Réunion scientifique des participants du projet ANR-MIE "Les transferts horizontaux sont-ils liés à la virulence du bacille tuberculeux : Recherche de nouvelles cibles médicamenteuses pour vaincre la tuberculose". Institut Pasteur, Paris, 15 mars.
8. **Rasolofo V.** *Tests moléculaires pour la détection de la résistance aux antituberculeux.* Atelier "Les méthodes de base en clonage moléculaire". Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, 18-29 juin.
9. **Ratovoson R.** *Epidémiologie des maladies respiratoires chez les enfants hospitalisés âgés de moins de 5 ans à Antananarivo, Madagascar.* Actualités du Pharo 2012, Marseille, France. 13-14 septembre.
10. **Razanajatovo N.** *The importance of Laboratory in Research and Surveillance of Acute Respiratory Infections in Madagascar, ASLM2012.* Cape Town - South Africa, 1-7 December 2012.
11. **Rogier C.** *Plus on grimpe, plus la pente est raide : Défis du contrôle et de l'élimination du paludisme.* 9^{ème} réunion de revue et de planification des activités de lutte contre le paludisme en Afrique centrale. Yaoundé, 10-12 juillet 2012.
12. **Rogier C.** *L'épidémiologie du Paludisme.* Actualités du Pharo 2012, Marseille, France. 13-14 septembre.
13. **Rogier C.** *Epidemiology of Malaria in endemic regions.* The 45th Board of Directors Meeting of the Institut Pasteur International Network. International Scientific Symposium on Unmet Medical Needs and Technological Innovations. Institut Pasteur of Korea, Seoul, Korea. September 24, 2012.
14. **Roux G, Gosinary F, Raherimampinaina G, Randremanana R, Holianjovony J, Soloniando S, Ratsima HE, Robinson A, Jambou R.** *Opportunistic intestinal parasites and malnutrition in Madagascar : how to design studies?* European Multicolloquium of Parasitology (EMOP XI), Romania, 25 juillet.

Communications affichées

1. **Randrianasolo BS, Jourdan MJ, Ravoniarimbina P, Ramarokoto CE, Rakotomanana F, Ravaoalimalala VE, Gundresen SG, Feldmeier H, Vennervald BJ, van Lieshout L, Roald B, Leutscher P, Kjetland EF.** Clinical manifestations, histological correlates and non-invasive diagnostic tools in female genital schistosomiasis : a community-based cross-sectional study in Miandrivazo, Madagascar. *61st Annual meeting "American Society Tropical Medicine and Hygiene"*, Atlanta – USA, 11-15 novembre.
2. **Rahelinirina S, Duplantier J-M, Hartskeerl R A, Rahalison L, Rajerison M, Cornet M, Telfer S.** *Leptospirosis infection and habitat associations among rodent populations in Madagascar.* Congrès WDA Lyon, du 23 – 27 juillet.
3. **Rakotomanana F.** *Modélisation du risque de Tuberculose et flux de Tuberculeux, Antananarivo, Madagascar.* V^e Congrès International d'Epidémiologie, ADEL-EPITER, Bruxelles, Prix du Meilleur Poster 2012, décerné par Epiter. 12-14 septembre 2012.
4. **Razanajatovo N, Orelle A, Rajatonirina S, Ratovoson R, Herindrainy P, Zafitsara Z, Domohina R, Vincent R, Héraud JM.** *Viral Etiology of Severe Acute Respiratory Infection in Madagascar.* 3rd Annual African Network for Influenza and Epidemiology (ANISE) Meeting. Nairobi - Kenya, 1-3 février 2012.

Mémoires et thèses

• Bactériologie expérimentale

MASTER en médecine tropicale et santé internationale

- **Elie Jean Mahandry Tafaramahavonjy**, septembre 2012. *Portage intestinal d'entérobactéries multirésistantes en milieu Malgache rural isolé.* Mémoire IFMT, Université de Ventiane (Laos).

• Entomologie médicale

MASTER International d'Entomologie Médicale et Vétérinaire

- **Sanjarizaha Randriamaherijaona**, juin 2012. *Influence de l'intégrité physique des moustiquaires imprégnées à longue durée d'action sur leur efficacité de protection contre les vecteurs de paludisme résistants aux pyréthrinoides.* Université d'Abomey-Calavi (Bénin) / Université Montpellier 2 (France).

DEA

- **Thiery Nirina Jean José Népomichène**, décembre 2012. *Recherche de vecteurs potentiels du virus de la Fièvre de la Vallée du Rift et détection du virus par RT-PCR dans les districts de Mampikony et Toliara.* Faculté des Sciences - Université d'Antananarivo. Département de Biologie Animale.

• Epidémiologie

DOCTORAT D'UNIVERSITE

- **Rindra Vatosoa Rendremanana**, 18 décembre 2012. *Impacts de l'environnement sur les diarrhées infantiles à Madagascar : analyse du risque Campylobacter.* Spécialités : modèles, méthodes et algorithmes en biologie, santé et environnement. Université de Grenoble – France.
- **Soatina Cathycia Rajatonirina**, 19 décembre 2012. *Epidémiologie des infections respiratoires à Madagascar.* Spécialité : maladies infectieuses. Université de Versailles St Quentin en Yvelines – France.

ACTIVITES DE FORMATIONS ET D'ENSEIGNEMENTS

Table des matières

Formations et enseignements

<i>Animation scientifique (AnimAS)</i>	156
<i>Liste des stagiaires</i>	157
<i>Formations données</i>	159
<i>Formations reçues</i>	161

Animation scientifique			AnimAS
Correspondant : Ronan JAMBOU	Email : rjambou@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 15/1/2013
Responsables de l'activité : Ronan Jambou , Unité d'immunologie			
Mots clés : Enseignement, conférence, LMD			

Enseignements

• Cours de clonage moléculaire

L'Unité a organisé un cours de biologie moléculaire (niveau doctorants, post doctorants, chercheurs) sur les techniques de clonage et d'expression de protéines. Ce cours de haut niveau technique a été organisé sur deux semaines (100 heures). Il a concerné 16 participants de 5 pays. Le financement a été obtenu auprès du RIIP, de l'AUF et de l'ambassade de France. Le responsable de la plateforme de clonage moléculaire de l'Institut Pasteur à Paris a co-dirigé cet atelier.

• Cours de Bio-informatique

L'Unité d'immunologie a organisé deux cours de bio-informatique (niveau doctorants, post doctorants, chercheurs) à Yaoundé (Cameroun) et Ouagadougou (Burkina Faso). Ce cours financé par la Fondation Mérieux et co-organisé par l'IP à Paris, l'IPM et la Fondation Mérieux, a accueilli 20 participants pour une semaine. Il était co-animé par S Gribaldo et C Maufrais de l'IP Paris.

Structuration académique

• Ecole doctorale "Sciences de la vie et de la Santé"

Dans le cadre de la mise en place du LMD à l'Université d'Antananarivo, l'Unité d'immunologie est directement impliquée dans la définition et la mise en place d'une nouvelle école doctorale (membre du comité de pilotage) ainsi que dans la formulation de l'offre de licence et Master correspondant (membre du comité d'organisation, responsable d'un module). L'unité focalise une nouvelle Equipe d'Accueil Doctorale accréditée par le ministère malagasy de la recherche, regroupant 10 chercheurs.

• Projet MEREM OI (maladies émergentes et ré-émergentes dans l'Océan Indien)

Malgré les disparités entre les pays de la Région Sud-Ouest de l'Océan Indien (SOOI), plusieurs caractéristiques sont partagées par les Universités : i) elles sont pour la plupart jeunes et couvrent difficilement tous les champs de la connaissance par manque de ressources humaines, ii) elles sont (et à l'exception de Madagascar) implantées dans des pays de petite taille et à faible population qui limite les ressources consacrées aux universités généralistes. Ces Universités ont tout intérêt à mutualiser leurs compétences respectives et partager l'accès aux ressources technologiques dont certaines se sont dotées.

L'objectif général du projet est i) de développer les capacités de formation, de recherche et d'expertise dans les établissements d'enseignement supérieur, dans le domaine de la biodiversité et de la santé, dans la région de l'Océan Indien par l'organisation de la mobilité des enseignants des doctorants et chercheurs dans la région et ii) la mutualisation régionale d'enseignements intensifs de haut niveau par la création d'écoles d'Eté reconnues par toutes les écoles doctorales de la COI ainsi que la création de masters communs.

Nous avons participé à la mise en place de l'appel d'offre pour l'Afrique et soumis un projet pour l'Océan indien.

Liste des stagiaires en 2012

• Centre de biologie clinique

- Nomeharisoa Rodrigue **HASINIATSY**, interne qualifiant, 6 semaines
- Holy **RATSIMANOHATRA**, thèse de sciences, 3 semaines
- Lovarintsoa Judicaël **RANDRIAMAMPIANINA**, thèse de sciences, 3 semaines
- Ravo **RAZAFINDRAKOTO**, thèse de sciences, 3 semaines
- Mamihery **RAKOTONIAINA**, thèse de sciences, 3 semaines
- Mahasoa Petera **RAZAFIMAHALEO**, stage d'observation, 3 mois
- Michèle Hortense **MANOVASOA**, stage d'observation, 3 mois.

• Laboratoire d'hygiène des aliments et de l'environnement

- M **HAOUTHOU**, Master 2, 1 mois
- N **RABIALAHY**, Licence, 3 mois
- B **RAMBOHITARIVO**, Licence, 3 mois
- N **RATSIMBAZAFY**, Licence, 3 mois
- H **RASOAHANITRALISOA**, Licence, 3 mois
- A **PEREZ**, Ecole d'ingénieur, 1 mois
- J **TAVARES-ESTRELA**, Diplôme Universitaire et Technique, 3 mois
- A **DEGOURNAY**, Diplôme universitaire et technique, 3 mois.

• Service qualité

- Reshma **Mohesh**, Technicien supérieur, 5 jours.
- Dan **Jinerdeb**, Technicien supérieur, 15 jours.

• Unité bactériologie expérimentale

- Clara **RAKOTONIRINA**, thèse de sciences (4^{ème} année)
- Tahiry Sylviane **ANDRIAMANANTENA**, thèse de sciences (2^{ème} année)
- Odile Lalainasoa **RIVOARILALA**, thèse de sciences (1^{ère} année)
- Innocente **DJAOMALAZA**, thèse de médecine
- Rivohaja Michaël **RANDRIAMALALA**, thèse de médecine
- Volasoa **ANDRIANOELINA**, master 2
- Justine **ARQUILLIERE**, master 2
- Elie Jean Mahandry **TAFARAMAHAVONJY**, mémoire IFMT, 4 mois.

• Unité entomologie médicale

- Luciano Michaël **TANTELY**, thèse de sciences
- Jocelyn **RATOVONJATO**, thèse de sciences
- Sanjarizaha **RANDRIAMAHERIJAONA**, Master 2
- Thierry Nirina **JEAN JOSE NEPOMICHENE**, DEA
- Adelaïde **MIARINJARA**, DEA.
- Tolotra **RANARILALATIANA**
- Rojovololona **RARIVOSON**
- Rahoelimalala **RAKOTOSON**
- Herizo **RAMANDIMHIARIJAONA**
- Lanto H. **RANDRIANAMBININTSOA**
- Tovonahary Angelo **RAKOTOMANGA**

• Unité épidémiologie

- Léonorin **MAHARAVO**, thèse de médecine, 6 mois
- Evelyne **RAHARISOA**, thèse de médecine vétérinaire, 18 mois
- Norofaliana **RAKOTONIRAINY**, thèse de médecine vétérinaire, 18 mois.
- Guillaume **MABILEAU**, Master 2, 5 mois
- Charles **DELAPLACE**, Master 2 en démographie
- Mandrosovololona **VATSIHARIZANDRY**, Master, 6 mois
- Marianne **NORTHOVER**, Master, 6 mois
- Sitraka **RAKOTOSAMIMANANA**, DEA, 12 mois
- Vona **NDIMBIMANANA**, DEA, 12 mois

- **Christelle RAMANANTSOA**, DEA, 12 mois
- **Njaka RANAIVO**, DEA, 12 mois
- **Brigitte RAFENOHARISOA**, stagiaire FETP-OI, 3 mois
- **Saindou BEN ALI**, stagiaire FETP-OI, 3 mois.
- **Emma RABOANARY**
- **Ionimalala ANDRIANANTENAINA**

- **Unité immunologie**

- **Ismaël CHAKIR**, thèse de sciences (PhD)
- **Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA** thèse de sciences (PhD)
- **Prisca RAMANDANIRAINY** thèse de sciences (PhD)
- **Sitraka RAMIANDRISOA**, thèse de médecine vétérinaire
- **Guillaume ROUX**, thèse de pharmacie
- **Fabiola GOSINARY** master 2
- **Zo ANDRIAMANANTENA** DEA.
- **Hayat VALLY**
- **Anne Sophie FELIX**
- **Hatim SAIFOUDINE**

- **Unité mycobactéries**

- **Noël Harijaona RATOvonIRINA**, thèse de sciences (PhD)
- **Paulo RANAIVOMANANA**, thèse de sciences (PhD)
- **Rondroarivelo RASOAHANITRALISOA**, thèse de sciences (PhD)
- **Marie-Sylvianne RABODOARIVELO**, DEA
- **Maminiaina Véronique Nadia RAHARIZAKA**, Ingénieur.

- **Unité paludisme**

- **Beza RAMASINDRAZANA**, Post Doctorant
- **Voahangy ANDRIANARANJAKA**, Thèse de sciences
- **Elisabeth RAVAOARISOA**, Thèse de sciences
- **Henrielle EMASIGNAVY**, thèse de médecine
- **Vorihery Patricko LAHINIRINA**, DEA
- **Malalâtiana ANDRIATEFINIRINA**, DEA
- **Fanomezantsoa RALINORO**, stage d'observation
- **Tovonahary Angelo RAKOTOMANGA**, stage d'observation
- **Abraham Michel MAROLAHY**, stage d'observation
- **Oméga RAOBELA**, stage d'observation
- **SABRIE Iman**, stage d'observation

- **Unité peste**

- **Jean Luc Rado RAKOTONANAHARY**, DEA

- **Unité virologie**

- **Noroso H. RAZANAJATOVO**, thèse de sciences (PhD)
- **Marie Marie OLIVE**, thèse de science (PhD)
- **Virginie RASOAMAMPIANINA**, thèse médecine vétérinaire
- **Nico Damien COURRISSAKA**, Master 1

Formations données et enseignements magistraux en 2012

• Centre de biologie clinique

- **Elisoa Ratsima**. Importance et intérêts de la phase pré-analytique au cours de l'investigation des épidémies (Atelier de Surveillance Epidémiologique et Investigation 3^{ème} édition) janvier.
- **Elisoa Ratsima**. Importance de la phase pré-analytique pour la prise en charge des prélèvements biologiques (Atelier de Formation des Responsables des sites sentinelles de Fièvre à Madagascar) octobre.
- **Elisoa Ratsima**. Atelier national de révision du protocole et du guide de prise en charge des IST classiques à Madagascar, organisé par le Ministère de la Santé Publique. Moramanga 10 – 15 décembre.
- **Elisoa Ratsima** Atelier national de validation du protocole et du guide de prise en charge des IST classiques à Madagascar, organisé par le Ministère de la Santé Publique. INTH Ampefiloha Antananarivo, 20 – 21 décembre.
- **Clairette Rahariso Vololonantenaina**. Enseignements théorique et pratique des deux cytotchniciens.

• Helminthiases

- Faculté de Médecine 4^{ème} année, Université d'Antananarivo. Diagnostic des schistosomoses et des helminthiases transmissibles par le sol. 27 participants.

• Immunologie

- Cours de biologie moléculaire, juin 2012, 16 stagiaires, 100h
- Cours de bioinformatique, février 2012 (Yaoundé Cameroun) octobre 2012 (Ouagadougou, Burkina Faso) : 18 participants et 50 heures de formation pour chaque

• Laboratoire d'hygiène des aliments et de l'environnement

- **Institut Pasteur de Madagascar**. 3^{ème} cours régional de la zone Océan Indien sur la surveillance des infections d'origine alimentaire "Global Food-borne Infections Network (GFN)", sous l'égide de l'OMS et de la Division International de l'Institut Pasteur à Paris : surveillance au laboratoire de *Campylobacter*, la résistance aux antibiotiques et les méthodes d'investigation de toxi-infections d'origine alimentaire.
- **Alexandra Bastaraud**. Théorie et pratique de l'analyse microbiologique de l'eau. Ambatovy, 6 participants, 2x5 jours.
- **Alexandra Bastaraud**. Bonnes pratiques et Assurance qualité en laboratoire de microbiologie. Brasseries STAR, 4 participants, 5 jours.
- **Alexandra Bastaraud**. Théorie et pratique de l'autocontrôle microbiologique. Brasseries STAR, 2x3 participants, 5 jours.
- **Alexandra Bastaraud**. Théorie et pratique de l'autocontrôle microbiologique. Trimeta Agro-Food, 4 participants, 5 jours.
- **Alexandra Bastaraud**. Théorie et pratique de l'analyse microbiologique de l'eau. MA-MWE Comores, 3 participants, 5 jours.

• Entomologie médicale

- Ecoles et collèges du réseau AEFE d'Antananarivo : exposciences 2012, Institut Pasteur de Madagascar. 15- 16 mars.
- Ministère de la Santé Publique : entomologistes et techniciens, avril à aout (6 participants).
- PICS : techniciens, juillet à août (5 participants).

• Mycobactéries

- **Voahangy Rasolofo**. DEA de Biochimie Appliquée aux Sciences Médicales, Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo. Génétique moléculaire. 50 h, 12 apprenants.
- **Voahangy Rasolofo**. Pharmacie 2^{ème} année, Faculté de Médecine, Département de Pharmacie. Université d'Antananarivo. Biologie et génétique moléculaire. 20 h, 26 apprenants.
- **Niaina Rakotosamimanana**. DEA de Biochimie Appliquée aux Sciences Médicales, Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo. Génétique moléculaire. 6 h, 12 apprenants.
- **Voahangy Rasolofo, Noël Harijaona Ratovonirina, Pascaline Ravololonandriana**. Institut Pasteur de Madagascar. Formation des techniciens de laboratoire du PNLT sur l'utilisation de l'appareil GeneXpert. 3 jours. 6 apprenants.

• **Virologie**

- Soa Fy Andriamandimby, Julia Guillebaud. **Institut Pasteur de Madagascar. 3^{ème} Edition de l'Atelier de Surveillance et Investigation épidémique : "Les Apports du Laboratoire dans la Surveillance des Maladies". 17 janvier - 8 février.**
- **Julia Guillebaud, Vololoniaina Raharinosy.** Institut Pasteur de Madagascar. Formation théorique et pratique (mise en place des laboratoires de diagnostic de la grippe aux CHU de Mahajanga et Toamasina) : *"Diagnostic moléculaire de la grippe"* 20 – 24 février.
- **Julia Guillebaud, Vololoniaina Raharinosy.** Mise en place du laboratoire de diagnostic de la grippe au CHU Androva Mahajanga, 23 mai – 2 juin.
- **Julia Guillebaud, Vololoniaina Raharinosy.** Mise en place du laboratoire de diagnostic de la grippe au CHU de Toamasina, 13 – 22 juin.
- **Vololoniaina Raharinosy.** Appui technique au laboratoire pour le diagnostic de la grippe au CHU de Toamasina, 10 – 14 septembre.
- **Julia Guillebaud.** Institut Pasteur de Madagascar. Atelier de formation en surveillance épidémiologique (formation des responsables des sites sentinelles) : *"Prélèvements biologiques pour la grippe et les arboviroses"*, 2 octobre – 9 novembre.

Formations reçues en 2012

• Bactériologie expérimentale

- Institut Pasteur à Paris. *Cours Pasteur sur l'Ethique et la Recherche sur la personne*, **B Garin**
- Université Pierre et Marie Curie Paris VI. *CESAM*, **Natasha Dubois, Clara Rakotonirina, Tahiry Sylviane Andriamanantena.**
- AUF, Université d'Antananarivo. *Analyse bioinformatique des données génomiques*, **Natasha Dubois, Benoit Garin**
- Unité d'Ecologie Microbienne, Université Claude Bernard. *Culture bactéries du sol*, **Benoit Garin**
- Institut Pasteur de Madagascar. *Bactériologie médicale*, **Andriniaina Rakontondrasoa**
- Institut Pasteur de Madagascar. *Filtration des eaux*, **Andriniaina Rakontondrasoa.**

• Centre de biologie clinique

- Formation sur les techniques en immunohistochimie – validation des méthodes (AFAQAP), **Clairette Raharisolo Vololonantenaina.**
- Institut Pasteur à Paris. Formation continue du Carrefour de Pathologie à Paris, **Clairette Raharisolo Vololonantenaina.**
- Formation continue de cytim@ge organisée par FCBM (Formation Continue en Biologie et Médecine), **Clairette Raharisolo Vololonantenaina, Narindra Rakotonanahary.**
- Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo. Formation en cytologie pour l'obtention d'un DU, **Narindra Rakotonanahary.**

• Entomologie médicale

- Master International d'Entomologie médicale et vétérinaire (MIE) - Université d'Abomey-Calavi (Bénin) / Université Montpellier 2 (France). *Influence de l'intégrité physique des moustiquaires imprégnées à longue durée d'action sur leur efficacité de protection contre les vecteurs de paludisme résistants aux pyréthrinoides*, **Sanjarizaha Randriamaherijaona.**
- Université d'Antananarivo, Faculté des Sciences, Département de Biologie Animale. *Recherche de vecteurs potentiels du virus de la Fièvre de la Vallée du Rift et détection du virus par RT-PCR dans les districts de Mampikony et Toliara*, **Thiery Nirina Jean José Népomichène.**
- Université d'Antananarivo, Faculté des Sciences, Département d'Entomologie. *Mise en place d'outils moléculaires pour l'identification des puces selvatiques en vue d'étudier leur implication dans le cycle pesteux*, **Adelaïde Miarinjara.**

• Immunologie

Anjanirina Rahantamalala

- Stage de formation à la PCR LAMP au NIH Washington (15 nov – 11 déc 2012)
- Participation au colloque de l'ASTMH à 09 nov – 15 nov 2012 (Atlanta)
- Paris 6, CESAM Recherche biologique

Emma RAKOTOMALALA

- Cours sur la Radioprotection
- Formation sur la sécurité incendie

Priscilla NATIVEL

- Cours d'anglais intensif (IPM)

Romy Razakandrainibe

- Stage de formation en cytométrie de flux, UJF Grenoble

Ronan Jambou

- Institut Pasteur à Paris, Cours Mycologie Médicale

• Mycobactéries

- CESAM, Université Paris VI. *Statistique appliquée à la médecine et à la biologie médicale*, **Niaina Rakotosamimanana, Paulo Ranaivomanana, Noël Ratovonirina.**
- Institut Pasteur de Madagascar, Cellule SIG, Unité Epidémiologie. *Introduction aux Systèmes d'Information Géographique : Quantum GIS*, **Noël Harijaona Ratovonirina.**
- Institut Pasteur. *Cours : Analyse des génomes*, **Niaina Rakotosamimanana.**
- Bureau Océan Indien de l'AUF et projet FSP PARRUR. *Atelier Répondre à des appels à propositions ; rédiger son projet*, **Niaina Rakotosamimanana.**

- Institut Pasteur de Madagascar. *Atelier Méthodes de base en clonage moléculaire*, **Lucia Rondroarivelo Rasoahanitralisoa**.
- Auto-école "La Réussite". *Permis de conduire A*, **Sitraka Heriniaina**.
- Institut Pasteur de Madagascar. *Cours d'anglais*, **Paulo Ranaivomanana, Lucia Rondroarivelo Rasoahanitralisoa**.
- Université Paris Sud. *Etude épidémiologique et moléculaire des souches Mycobacterium tuberculosis multirésistantes à Antananarivo, Madagascar*, **Noël Harijaona Ratovonirina**.

- **Service qualité**

- Laboratoire de métrologie OceaSoft – Montpellier. *Étalonnage des capteurs de température Cobalt et utilisation du logiciel d'étalonnage "Thermocalibration 2"*. 25 juin au 31 juillet, **Tiana Rasolonalona**.

- **Virologie**

- Institut Pasteur à Paris. Unité de l'Animalerie Centrale. *Formation en Biosécurité pour manipulation en laboratoire NSB3 et A3*, **Rakoto Rakotomalala Ravaoarisoa**.
- Ecole Nationale Vétérinaire de Maisons-Alfort. *Formation en expérimentation animale niveau 1*, **Rakoto Rakotomalala Ravaoarisoa**.
- Johannesburg, Afrique du Sud. *Atelier de formation sur le dépistage de VDPV*, **Richter Razafindratsimandresy**.
- Hong-Kong. *9th HKU Pasteur Virology Course*, **Norosoza Razanajatovo**.
- Johannesburg, Afrique du Sud. *Formation Régionale sur le diagnostic de laboratoire des agents infectieux émergents et hautement pathogènes*, **Soa Fy Andriamandimby**.
- CESAM : *Modules EPISUP et STARC*, **Soa Fy Andriamandimby**.

ASSURANCE QUALITE

Service Qualité : Assurance Qualité			SQ-AQ
Correspondant : Tiana RASOLONAVALONA	Email : navalona@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 2012
Responsables de l'activité : Tiana RASOLONAVALONA , Service Qualité, navalona@pasteur.mg			
Mots clés : Qualité, système de management de la qualité, assurance qualité			

Contexte & justification

Chargé de déployer la Politique Qualité de la Direction de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM), le Service Qualité vise à soumettre l'ensemble des activités de l'IPM à une démarche Qualité pour garantir le maintien de prestations de qualité effectuées dans les règles de l'art médical et scientifique. Le Service Qualité a pour mission d'accompagner les différentes unités dans la mise en place d'un Système de Management de la Qualité (SMQ) et d'apporter son soutien aux laboratoires accrédités d'une part, d'évaluer périodiquement la conformité des activités des différents services par rapport aux exigences normatives, réglementaires ou contractuelles d'autre part.

Faits marquants de l'année

L'année 2012 a été marquée par la forte implication du Service Qualité dans le suivi des travaux de mise aux normes du bâtiment Girard abritant, à terme, 4 unités de recherche et un laboratoire polyvalent d'accueil. Travaux de réhabilitation entamés en juillet 2012. Activités pilotées par la Direction de l'IPM.

Tableaux d'activité synthétique annuelle

Activités d'accompagnement des services

Centre National de Référence des Mycobactéries : accompagnement pour la construction d'un SMQ selon la Norme NF EN ISO 15189. Réunions bimensuelles avec l'équipe d'encadrement de l'unité. La construction du SMQ devrait être finalisée fin 2013, au plus tard au premier trimestre 2014. Des audits internes devraient être réalisés afin d'évaluer les actions mises en place et d'en définir les axes d'amélioration.

LES : suspension des réunions de travail hebdomadaires à la demande du nouveau responsable du laboratoire. Motifs : réorganisation du laboratoire suite au départ du chef d'unité et augmentation des activités de terrain du nouveau responsable du laboratoire.

CBC : appui au Responsable Qualité (RQ) dans l'amélioration du SMQ selon la Norme NF EN ISO 15189. Activités visant l'accréditation des activités de bactériologie. Collaboration entre le CBC et le Service Qualité à formaliser et à renforcer.

LHAE : soutien régulier au RQ dans l'amélioration du SMQ selon la Norme NF EN ISO/CEI 17025 contribuant au maintien de l'accréditation du laboratoire.

Autres unités et services : demandes et sollicitations sporadiques en fonction des besoins de chaque unité. Besoins et objectifs qualité à formaliser pour une meilleure visibilité des actions à mettre en œuvre et afin de mesurer de manière pertinentes le service fourni.

Activités d'audits internes

Les audits internes sont réalisés à la demande des services. En 2012, seuls 2 services ont demandé des audits internes (LHAE et CBC). Malgré la diminution du nombre de demandeurs, le nombre d'audits internes réalisés n'a pas diminué de manière significative. En effet, 11 audits internes ont été réalisés en 2012 contre 12 en 2011.

Tableaux de résultats annuels pouvant avoir un intérêt en santé publique

Les activités auditées par service

Les résultats des audits étant confidentiels et appartiennent aux commanditaires, seuls les activités d'audits sont reportées dans les tableaux suivants.

Tableau I : bilan des audits internes

Services demandeurs	Prévus	Réalisés
CBC	4	4
LHAE	7	7
Total général	11	11

Tableau II : activités auditées par service demandeur

N°	Services audités	Activités auditées
1	LHAE	Gestion des produits consommables
2	LHAE	Essai de traçabilité
3	LHAE	Prise en charge de la demande du client depuis la réception d'une demande d'analyse jusqu'à l'émission du rapport d'essai
4	LHAE	Management
5	LHAE	Gestion du Matériel
6	LHAE	Gestion du Personnel
7	CBC	Gestion du Matériel (hors consommables et réactifs)
8	CBC	Gestion du Personnel
9	CBC	Management : NF EN ISO 15189 – Chapitre 4
10	CBC	Audit vertical : bactériologie

Note : à l'exception de l'audit n° 10, réalisé le 27/12/2012, les rapports d'audit ont été rendus dans les délais requis de 2 à 3 semaines.

Mise en perspective sur l'impact de l'activité

- La validation par la Direction du recrutement d'un assistant qualité permettra au service de répondre au mieux les besoins des services en matière de qualité.
- La validation par la Direction du renforcement des compétences en audit de la RQ de l'IPM permettra de professionnaliser les pratiques d'audit et de mettre à profit les acquis au bénéfice des auditeurs internes de l'IPM.
- La formalisation effective des politiques, objectifs qualité et besoins des différentes unités permettra au Service Qualité d'optimiser et de mesurer la qualité des prestations fournies.

Publications : néant

Communications orales ou affichées : néant.

Service Qualité : Biosécurité			SQ-HSE
Correspondant : Tiana RASOLONAVALONA	Email : navalona@pasteur.mg	Téléphone : (261) 22 412 72	Date de rédaction 2012
Responsables de l'activité : Tiana RASOLONAVALONA , Service Qualité, navalona@pasteur.mg Guillaume DAUFRESNE , Direction Administrative et Financière, gdaufresne@pasteur.mg			
Mots clés : Biosécurité, hygiène, sécurité			

Contexte & justification

Assurer la sécurité des personnes et des biens et préserver l'environnement constituent un souci permanent de la Direction de l'IPM. Le Service Qualité, à travers ses actions au sein du Comité Consultatif d'Hygiène et de Sécurité (CCHS), est chargé de veiller au respect de la Politique Hygiène, Sécurité et Environnement de l'IPM, de sensibiliser et d'assurer la formation du personnel à la biosécurité et au respect de l'environnement. L'objectif principal étant de prévenir les risques encourus liés aux différentes activités de l'IPM.

Tableaux d'activité synthétique annuelle

Contrôles périodiques des installations et équipements à risque

Installations et équipements	Fréquence	Nb contrôles prévus	Réalisés	Observations
RIA	Annuelle	12	12	
Extincteurs	Annuelle	79	79	
PSM, HFL, ETRAF et Sorbonnes	18 mois	-	-	Prévu : juin 2013
Autoclaves "classiques"	18 mois	11	11	
Autoclave double entrées	Annuelle	1	1	
Réseau de distribution de gaz	Annuelle	1	-	Attente travaux
Laboratoire de sécurité NSB3	Annuelle	1	1	
Total		105	104	

Suivi de la restauration du personnel

Contrôles	Fréquence	Nb contrôles prévus	Réalisés
Contrôle plats cuisinés	Mensuelle	12	12
Contrôle surfaces et matériels	Trimestrielle	4	4
Total		16	16

Environnement

- **Contrôle périodique d'eau de source naturelle** : 12 contrôles réalisés à raison d'un contrôle mensuel.

- **Gestion des déchets d'activités de soins** : une amélioration continue de la qualité du tri à la source est constatée depuis 2010. La quantité de déchets à risques infectieux (DASRI) diminue de près de 2 tonnes par an. L'élimination des déchets chimiques et toxiques ainsi que des polluants (solvants, insecticides, etc.) reste une problématique mais l'analyse des moyens et méthodes d'élimination est en cours de réalisation depuis fin 2012.

Médecine de prévention : suivi de la santé du personnel, analyses des incidents et accidents de travail (voir rapport Service Médical – médecine du personnel).

Tableaux de résultats annuels pouvant avoir un intérêt en santé publique

Installations et équipements	Nb contrôles	Résultats	Observations
RIA et extincteurs	91	100% conforme	
Autoclaves double entrées	12	100% conforme	
Restauration du personnel	Nb contrôles	Résultats	
Contrôle plats cuisinés	12	100% conforme	
Contrôle surfaces et matériels	4	100% conforme	
Environnement	Nb contrôles	Résultats	
Eau de source	12	100% conforme	
Eau d'adduction	9	89% conforme	1 bâtiment non conforme (contamination tellurique et fécale)

Mise en perspective sur l'impact de l'activité

- Renforcer la formation continue du personnel en biosécurité notamment en radioprotection.
- Poursuivre les contrôles d'hygiène de la cantine du personnel, de l'eau d'adduction au niveau de différents sites du campus.
- Gestion des déchets à risque infectieux : évaluer la possibilité d'extension de la capacité de l'incinérateur de l'IPM. Objectifs : assurer le traitement sans risque, efficace et de manière pérenne des déchets en cas de problème avec le seul prestataire externe agréé.
- Déchets chimiques : poursuivre l'étude des modalités d'élimination.

Publication : néant

Communications orale ou affichée : néant.

Service Qualité : Métrologie			SQ-MET
Correspondant : Tiana RASOLONAVALONA	Email : navalona@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 2012
Responsables de l'activité : Tiana RASOLONAVALONA , Service Qualité, navalona@pasteur.mg			
Mots clés : Métrologie, température, masse, balance			

Contexte & justification

La Métrologie est une activité essentielle sur laquelle repose la crédibilité des résultats d'analyses réalisées par les laboratoires. Dans ce cadre, le Service Qualité garantit la fiabilité, la justesse, la reproductibilité et la fonctionnalité des appareils de mesure en assurant leur raccordement au Système International (SI) de mesure. A l'IPM, les grandeurs concernées sont : la température, la masse et la volumétrie. Les appareils de mesure critiques sont étalonnés et/ou vérifiés avant mise en service, après une maintenance et périodiquement à intervalle régulier. Les résultats d'étalonnage fournissent les caractéristiques métrologiques permettant d'apporter les corrections aux mesurages réalisés, ceux de la vérification permet, quant à elle, d'établir la conformité d'un appareil de mesure par rapport aux exigences ou spécifications métrologiques définies par l'utilisateur et se rapportant aux analyses concernées.

Faits marquants de l'année

Amélioration de la gestion des températures des enceintes thermostatiques et climatiques suite à l'installation du système Cobalt. L'émission spontanée d'alarmes dès dépassement des seuils (températures) fixés, lors d'éventuelles coupures d'électricité ou du système informatique a permis aux utilisateurs ainsi qu'aux services techniques d'intervenir dans les délais requis.

Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau I : Nombre d'appareils de mesure vérifiés et/ou étalonnés

Type appareils de mesure	Vérification	Etalonnage	Total
Chambre froide	2		2
Congélateur	1		1
Etuve	58		58
Réfrigérateur	4		4
Bain	13		13
Balance	27		27
Micropipettes	83		83
Thermomètre		42	42
Masse		15	15
Total	188	57	245

Note : les résultats d'étalonnage fournissent les caractéristiques métrologiques permettant d'apporter les corrections aux mesurages réalisés, ceux de la vérification permet, quant à elle, d'établir la conformité d'un appareil de mesure par rapport aux exigences ou spécifications métrologiques définies par l'utilisateur et se rapportant aux analyses concernées.

Tableaux de résultats annuels pouvant avoir un intérêt en santé publique

Tableau II : résultats des vérifications par rapports aux spécifications demandées par les utilisateurs

Type appareils de mesure	Conforme		Non conforme		Total
	Nb	%	Nb	%	
Chambre froide	2	100	0	0	2
Congélateur	1	100	0	0	1
Etuve	53	91	5	9	58
Réfrigérateur	4	100	0	0	4
Bain	13	100	0	0	13
Balance	27	100	0	0	27
Micropipettes	65	78	18	22	83
Total	165	88	23	12	188

Mise en perspective sur l'impact de l'activité

Système Cobalt : extension de la connexion sur l'ensemble des enceintes thermostatiques critiques et intégration de la surveillance d'autres grandeurs critiques (taux de CO₂, hygrométrie). Objectifs : maîtriser les températures d'incubation des analyses et de conservation des réactifs et des matériels biologiques, maîtriser d'autres paramètres critiques susceptibles d'influencer les résultats d'analyse. Intervenir à temps et de manière efficace en cas de dépassement de seuils.

Activités de vérification et d'étalonnage d'appareils de mesure : maîtrise du coût d'étalonnage et de vérification des appareils de mesure par l'acquisition d'équipement d'étalonnage et de vérification (micropipettes, étalonnage de capteurs de température).

Activités de métrologie à mettre sous assurance qualité selon les exigences de la Norme NF EN ISO/CEI 17025 pour les activités de métrologie.

Publications : néant

Communications orales ou affichées : néant.