



**Institut Pasteur
de Madagascar**

RAPPORT D'ACTIVITES 2011

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>	7
<i>Liste du personnel</i>	8
<i>Adresses électroniques</i>	12
<i>Unités et laboratoires</i>	15
<i>Activités de recherche</i>	39
<i>Activités de diagnostic et de santé publique</i>	111
<i>Publications, Communications, Mémoires et Thèses</i>	149
<i>Formations et enseignements</i>	161
<i>Assurance qualité</i>	173

Préambule

L'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) est l'établissement scientifique malgache sans but lucratif et reconnu d'utilité publique du réseau international des Instituts Pasteur, placé sous la tutelle du Ministère de la santé de Madagascar. Créé en 1898 et régi 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. Ses experts et ses chercheurs sont aussi appelés à intervenir sur le continent Africain, en Europe ou en Amérique. 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, cysticerose, 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'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) est à la disposition du Ministère de la Santé Publique pour réaliser les études et enquêtes qu'il lui demande.

Au cours de l'année 2011, l'IPM s'est doté d'un conseil scientifique. Ses membres, malgaches, français et britanniques font autorité dans leur domaine et appartiennent aux institutions scientifiques les plus prestigieuses de leurs pays. Ce conseil s'est réuni pour la première fois les 27 et 28 novembre 2011 et a passé en revue l'ensemble des activités scientifiques de l'Institut. Ses conclusions ont conforté la direction dans l'identification des forces et des axes d'amélioration de l'Institut. Parmi les nombreux atouts de l'IPM, il a reconnu la qualification du personnel, la présence d'infrastructures biologiques très professionnelles (CBC, LHAE, LES) et d'équipements biologiques de très bon niveau (P3), une bonne crédibilité nationale ou internationale en microbiologie, comme en témoigne la labellisation de plusieurs groupes en qualité de Centres Nationaux de Référence (CNR) et de Laboratoires Nationaux de Référence (LNR), un bon niveau d'interaction avec l'environnement qu'il s'agisse des hôpitaux ou du tissu sanitaire communautaire, le succès dans l'obtention de financements internationaux, et une activité de formations dont la qualité est reconnue. Parmi les forces, le Conseil a aussi noté l'enthousiasme du personnel. Il a enfin noté que la production scientifique de l'IPM pourrait être encore améliorée, que les thématiques de recherche étaient très nombreuses et mériteraient d'être plus focalisées, et que les collaborations avec les Universités ou les équipes du Ministère de la santé pourraient être renforcées.

Fin 2011, le personnel de l'IPM avait publié 36 articles dans des revues scientifiques référencées, à comité de lecture. Parmi ces articles, un, quatre, treize, neuf et cinq ont été respectivement publiés dans des revues à Impact factor (IF) ≥ 10 , $10 > IF \geq 5$, $5 > IF \geq 4$, $4 > IF \geq 3$ et $3 > IF \geq 2$. Le nombre et la qualité des publications de l'IPM continue à augmenter d'années en années.

En novembre 2011, une convention entre l'Institut Pasteur de Madagascar et le Ministère de la Santé Publique a été signée pour la mise en place du diagnostic moléculaire de la grippe au sein des CHU de Mahajanga et Toamasina (Tamatave). Les biologistes de ces CHU assurent maintenant le diagnostic de la grippe par RT-PCR. Le contrôle externe effectué par l'IPM permet d'assurer la qualité de ce service rendu aux cliniciens et à la surveillance épidémiologique. La mise en place réussie de cette technique de biologie moléculaire dans les hôpitaux de deux régions démontre la capacité de l'IPM à transférer des techniques considérées comme sophistiquées dans des structures périphériques du pays et permet d'envisager la mise en œuvre d'autres méthodes de diagnostic dans ce type de structures. Après l'épidémie de grippe pandémique de 2010, les unités de virologie et d'épidémiologie ainsi que le CBC de l'IPM, associés au Ministère de la Santé Publique, ont développé des travaux de recherche sur les causes et facteurs favorisant les infections respiratoires aiguës (IRA) et les syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA). La place et l'impact potentiel de vaccinations anti-grippale ou anti-pneumocoque peuvent ainsi être mieux appréciés.

D'autres activités de recherche ont mis en évidence la circulation de virus dérivés du vaccin contre la poliomyélite dans la région de Toliara (Tuléar), indicatrice d'un défaut de couverture vaccinale. Bien qu'indépendantes de la survenue de paralysies flasques aiguës, ces observations ont justifié le déclenchement d'une riposte appropriée par le Ministère de la Santé Publique.

Sur le front des maladies virales, le LNR Arbovirus a aussi mis en évidence en 2011 une épidémie de Chikungunya à Vohipeno et a confirmé la circulation des virus Chikungunya et Dengue aux Comores.

Depuis ses origines, l'IPM assure la fourniture gratuite de la vaccination antirabique post-exposition à l'ensemble de la population de Madagascar. En 2011, deux nouveaux centres de traitement antirabique (CTAR) ont été ouverts, à Moramanga et à Mandritsara, portant ainsi leur nombre à 27 sur tout le territoire. En Juin 2011, un "groupe thématique rage" a été créé à l'IPM, réunissant des membres de toutes les institutions impliquées dans la lutte contre la rage à Madagascar. Ce groupe a organisé la célébration de la journée mondiale de la lutte contre la rage à l'IPM en septembre 2011, réunissant pour la première fois les responsables de tous les ministères et autres entités chargés de la lutte (Ministère de la Santé Publique, Ministère de l'Élevage, OMS et IPM). Cette manifestation a eu un impact médiatique important qui s'est traduit par une augmentation très significative du nombre de consultations au CTAR de l'IPM.

La situation épidémiologique de la peste humaine à Madagascar en 2011 a été marquée par une augmentation du nombre de cas déclarés, du taux de forme pulmonaire et du taux de létalité. Deux épidémies particulières ont marqué l'année 2011 et ont fait l'objet d'investigations approfondies par l'IPM. L'une concerne l'émergence de la peste à Ambilobe, zone en dehors des foyers historiques, en janvier 2011 aboutissant à 15 décès sur les 19 cas suspects rapportés. L'autre porte sur la ré-émergence de la peste dans la Commune Rurale d'Ambohimangakely - District Antananarivo-Avaradrano après 7 ans de silence. A l'occasion de cette épidémie, les investigations de l'Unité d'entomologie ont montré que la puce vecteur de la peste était devenue résistante aux insecticides utilisés jusqu'à présent, obligeant l'IPM et les autorités sanitaires à changer d'urgence d'insecticide. Par ailleurs, avec l'aide de l'IPM, le Ministère de la Santé Publique a créé une Brigade Anti-Rats qui réunit quelques membres de son personnel spécialement formés à la lutte anti-pestéuse. L'IPM a continué à produire et à fournir les bandelettes de détection d'antigène F1 de *Y. pestis*, en particulier aux centres de santé des foyers pesteux de Madagascar et en Afrique. Il a reçu pour cela un financement de l'OMS. Parallèlement, l'Unité Peste a continué ses travaux sur l'immunologie, la biologie et l'épidémiologie de la peste, en particulier en partenariat et avec un soutien important du Wellcome Trust.

Pour l'Unité paludisme, l'année 2011 a été marquée par sa participation à l'enquête nationale MIS (Malaria Index Survey) sous assurance et contrôle qualité, par l'organisation de la 8^{ème} édition du cours international sur le paludisme "Atelier Paludisme 2011" et par la poursuite de ses travaux de surveillance des résistances aux antipaludiques.

De son côté, l'Unité d'immunologie a mis en place des capacités de clonage et de production protéique, nécessaires aux programmes de développement de tests diagnostiques. Elle a également eu de nombreuses activités d'animation scientifique et a en particulier organisé un colloque international de parasitologie, une exposition accompagnée de conférences et deux cours régionaux de biologie.

En 2011, l'unité de virologie de l'IPM a organisé, avec et au bénéfice du Ministère de la Santé Publique, la formation de l'ensemble des équipes régionales de réponses rapides. Un atelier de formation (6 semaines de formation dont une semaine d'application sur le terrain) à la surveillance épidémiologique et à l'investigation d'épidémies a aussi été organisé en 2011 par l'Unité d'épidémiologie au bénéfice des personnels de santé publique des îles de l'Océan Indien. Cette unité a aussi reçu en 2011 deux médecins cadres du Ministère de la Santé de Madagascar, un médecin de la Direction des Urgences et de la Lutte contre les Maladies Négligées (DULMN) comme animateur du réseau de surveillance sentinelle pour renforcer l'équipe surveillance et pour acquérir des compétences, et un médecin stagiaire FETP (Field and Epidemiological Training Program de la Conférence de l'Océan Indien – COI - sur financement de l'Agence Française de Développement - AFD) de la Direction de la Veille Sanitaire et de la Surveillance Epidémiologique (DVSSE) pour un stage de 2 ans. En plus de thématiques de recherche très nombreuses, l'unité d'épidémiologie apporte un appui au Ministère de la Santé de Madagascar en effectuant notamment,

à sa demande, des missions d'investigation d'épidémies, comme celle qui a été menée sur l'épidémie de peste pulmonaire du district d'Ambilobe.

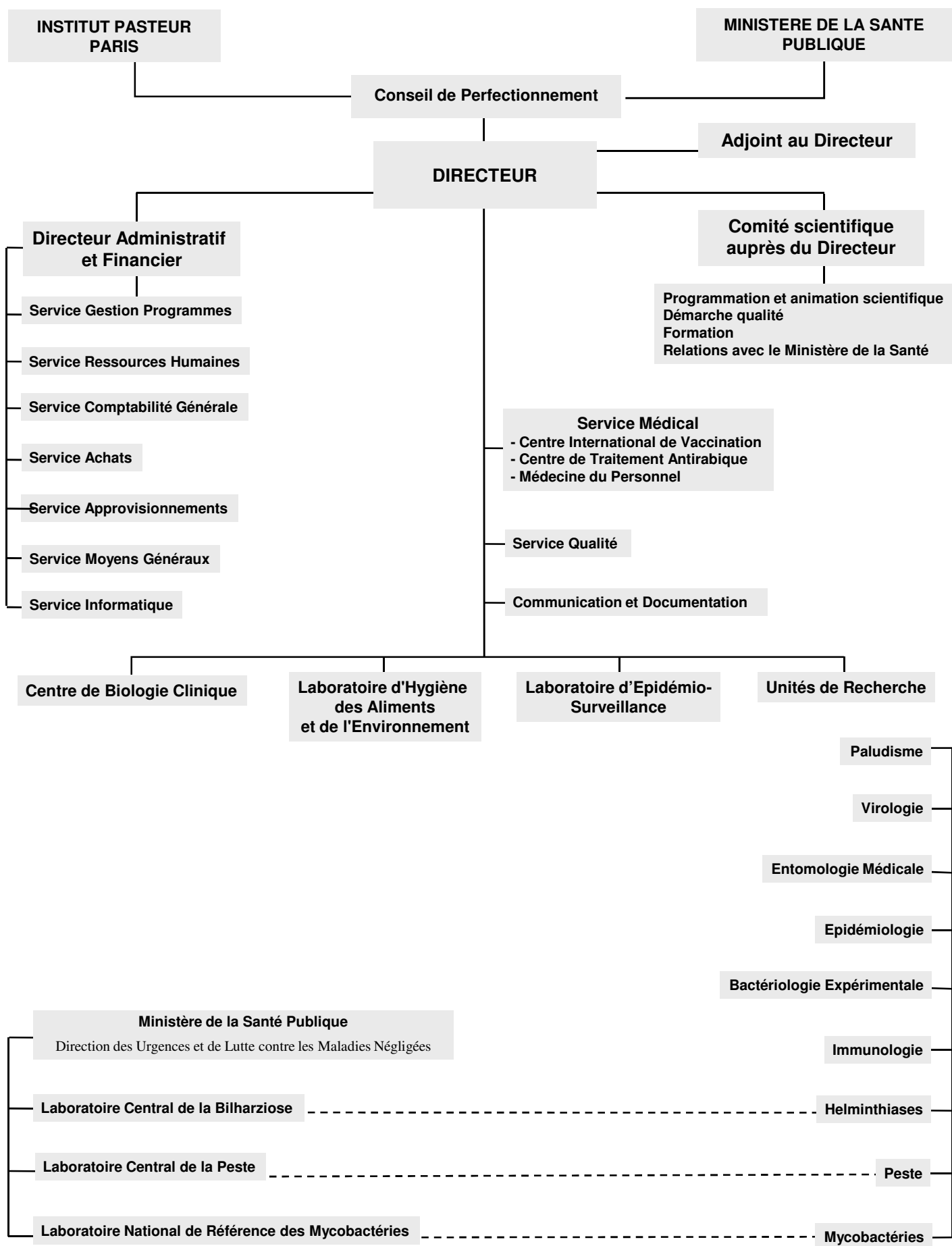
2011 a été la première année d'exercice hors subvention du laboratoire d'épidémiologie-surveillance de la santé des crevettes (LES). L'accord de prestation de service pour la réalisation du plan national de surveillance des maladies des crevettes listées par l'Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE), a enfin été signé le 10 octobre 2011. Les analyses sous assurance qualité des prélèvements faits depuis 2009 ont immédiatement commencé. Cette activité est soumise à des contrôles de qualité externe par des "Ring-tests" (évaluations inter-laboratoires). Parallèlement aux analyses réglementaires, le LES a développé de nouvelles méthodes pour le diagnostic d'autres infections des crevettes, en particulier celui des infections à *Vibrio nigripulchritudo* et *Vibrio harveyi* par biologie moléculaire.

Les activités de l'IPM sur les mycobactéries, la bilharziose, la cysticercose, les vecteurs et en bactériologie expérimentale se sont poursuivies comme celles du LHAE. L'activité du CBC a connu une augmentation significative. La démarche qualité concerne l'ensemble des activités de l'IPM et lui permet d'améliorer en permanence ses prestations comme ses résultats. La préparation du renouvellement de l'accréditation COFRAC du LHAE et celle de l'accréditation du CBC est emblématique de cette démarche placée au cœur du management de l'IPM.

En 2011, l'IPM a continué 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.

Pr Christophe ROGIER
Directeur de l'Institut Pasteur de Madagascar

Organigramme de l'Institut Pasteur de Madagascar en 2012



Personnel en 2011-2012

Directeur

M. Christophe Rogier

Adjointe au Directeur

Mme Vololomboahangy Ravaoalimalala

Secrétaires de direction

Mme Lalao Rajaonera

Mme Princy Rakotoarison

Service médical

Mme Ravoniaina Ramiandrasoa

M. Tharcisius William Rakotomalala

M. Andriamifidy Elysée Ruta (à partir d'août 2012)

M. Rakotonirina Maurice Ratavilahy

Mme Hanitra Andrianjafy

Directeur Administratif et Financier

M. Guillaume Daufresne

Secrétaire

Mme Harinivo Razafindravao

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

Mme Fara Haingotiana Rajerison

EQUIPE SCIENTIFIQUE

Centre de Biologie Clinique (CBC)

Chef de service

Mme Frédérique Randrianirina

Adjointes

Cellule Biologie

Mme Elisoa Ratsima

Mme Lovasoa Ramparany

Cellule Anatomo-pathologie

Mme Clairette Raharisolo Vololonantenaina

Mme Narindra Rakotonanahary

Responsable Qualité

M. Haja Lalaina Ramaherison

Surveillante

Mme Henriette Ramalahanoharana

Techniciens

Mme Marie Lidwine Rasoamalala

Mme Fanja Brigitte Razanadrasoa

Mme Eugénie Rambolatiana Rahasana

Mme Bénédicte Razanamialisoa

Mme Lantsoa Miarana Ravololomboahangy

Mme Marie Adeline Raveloarilalao

Mme Odette Voahanginirina

Mme Mialimalala Razanaharivivo

Mme Bakoly Ramiadantsoa

Mme Marie Goretti Rasoamalala

Mme Mirana Tahiry Andriamalala

Mme Franchelette Rivonantenaina Razafimoraina

Mme Kanto Miadanandrianina Rakotonanahary

Mme Sitraka Andriaminoharinasina

Mme Nadia Harinoro Fidèle

Mme Jany Vololoniaina Harimampionona

Mme Hadasà Andoniaina

Mme Rahariniraka Njarasoa Manitra

M. Georges Ranaivo

M. Arsène Randrianaivo

M. Nofiniaina Randriamiamambola

M. Rivoson Rasolomandimby

M. Lova Razafindranaivo

M. Jean Nicolas Nomenjanahary Rasolofoniaina

M. Willer Randriamanana

M. Ely Jo Razaname

M. Anjaramampihaona Rija Nantenaina

Personnels d'accueil et de secrétariat

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

Secrétaires standardistes

M. David Christie Andrianotohaina

M. Mamy Hugues Ranaivoson

Aide-techniciens

M. Dieu Dorès Andriao

M. Hery Tiana Andriamasiniaina

M. Eric Rivolala Ratsimbazafy

Agents de laboratoire

M. M. Jean Pierre Ramangalahy

M. Joachim Rakotomalala

Unité Helminthiase

Chef d'Unité

Mme Vololomboahangy Ravaoalimalala

Adjointes

Mme Pascaline Ravoniarimbina, détachée du Ministère de la Santé Publique

Mme Clara Fabienne Rasoamanamihaja, détachée du Ministère de la Santé Publique

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

Adjoint

Mme Natasha Dubois

Unité d'Entomologie médicale

Chef d'Unité

Mme Nohal Elissa

Adjoint

M. Jocelyn Ratovonjato

Surveillant

M. Lala Andrianaivolambo

Techniciens

M. Etienne Tata

M. Jean Claude Rakotoniaina

M. Tojo Rindra Ramihangihajason

M. Randriamaherijaona Sanjjarizaha

M. Malaza Hery Dany

M. Randrianaivo Fenomiaranjara Tokiniaina

M. Jean José Népomichène Thiery Nirina

M. Ambinintsoa Maminirina Fidelis

Agents de laboratoire

M. Haja Johnson Velonirina

M Mandimby Rajaonarimanana

Unité d'Epidémiologie

Chef d'Unité

M. Vincent Richard (jusqu'en juillet 2011)

M. Patrice Piola (à partir de avril 2012)

Adjointes

Mme Rindra Vatosoa Randremanana, responsable Cellule de Modélisation

Mme Soatiana Cathyca Rajatonirina, responsable Cellule d'Etudes cliniques

Mme Fanjasoa Rakotomanana, responsable Cellule de Système d'Information Géographique

Cellule Surveillance des sites sentinelles

Mme Laurence Randrianasolo

Mme Mbolatiana Raveloarimanana

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. Heritiana Randriarilala, basé à Moramanga

M. Arthur Dieudonné Randriamanantena, basé à Moramanga

Cellule démographique

Mme Lina Holiarisoa Rakotoson

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 Randriarinasy, agent de saisie

Unité d'Immunologie

Chef d'Unité

M. Ronan Jambou

Adjoint

M. Romy Razakandrainibe

Ingénieur de biotechnologie

Mme Anjanirina Rahantamalala

Techniciens

Mme Emma Rakotomalala

M. Mahenintsoa Rakotondrazaka

Agent 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. Herimanana Ramarokoto, bi-appartenant (Ministère de la Santé Publique/ IPM)

Surveillante

Mme Pascaline Ravololonandriana

Techniciens

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

Médecins

Mme Jemima Ravelonarivo

Mme Léonora Ravolanjaraso

Secrétaire

Mme Sylvia Noroarisoa Rakotomalala

Techniciens

Mme Seheny Razanatsiorimalala

Mme Nadia Raboanatahiry

Mme Domoïna Randriantsoa

Mme Elie Noro Rahaolimalala

Mme Harinah Zafiarison

M. Hasinirina Rogelin Rahehinjafy

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 (IPM)

Mme Voahangy Andrianaivoarimanana

Mme Fehivola Mandanirina Andriamiarimanana

Mme Corinne Ernestine Rahaingosoamamitiana

M. Michel Ranjalahy

M. Hobiniaina Todisoa

Agents de laboratoire (IPM)

Mme Anne Marie Ravelonoro

M. Joely Razafilalaintsoa

M. Rindra Josoa Ratsimihay

Laboratoire Central de la Peste, Ministère de la Santé Publique

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

Mme Lalao Angeltine Ralafiarisoa

Mme Noromihaja Randriananja

Secrétaire

Mme Solo Mamitiana Aimée Razafinjatovo

Agents de laboratoire

M. Maro Jean Pierre Ralijaona

M. Alain Rakotonirina

M. Todisoa Hobiniaina

Laboratoire d'Hygiène des Aliments et de l'Environnement

Chef de laboratoire

Mme Eliane Chungue (jusqu'en janvier 2012)

Mme Alexandra Bastarud-Célestin (à partir de janvier 2012)

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

M. Jackson Mahazosaoatra

Mme Eliane Rajaomiarisoa

Mme Joelle Raonivalo

Mme Razafindrakoto Andoniaina Tantely

Agents de laboratoire

Mme Odile Raveloniaina

M. Edmond Randrianasolo

M. Frédérique Andriamamenosoa

M. Rasolofoniaina Fetison Alain

Préparateurs

Mme Sahondra Raharivivosoa

M. Robinson Ramarason

M. Abel Patrick Andriambolamaro

Laboratoire d'Epidémiologie-Surveillance

Chef de laboratoire

Mme Eliane Chungue (jusqu'en janvier 2012)

Mme Iony Manitra Razanajatovo (par intérim, à partir de janvier 2012)

Adjoint

Mme Iony Razanajatovo (jusqu'en janvier 2012)

Techniciens

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

M. Arnaud Orelle

Mme Julia Guillebaud

Surveillant

M. Girard Marcellin Razafitrimo

Secrétaire

Mme Hanitriniaina Raharimampianina

Techniciens

Mme Sendraharimanana Rabemanantsoa

Mme Josette Ellysée Razainirina

Mme Vololoniaina Raharinosy

Mme Rasoamampianina Virginie

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. Désiré Rakotondramanana

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 Jeannine R Vianney, chargée des ressources humaines

Assistantes au RH

Mme Edith Joëlle Loma Sam
Mme Laurette Yvonne Lalamiandrisoa
Mme Hoby Francesca Rabearivelo

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 Razanamalala Verohanitra Yvonne, cellule dépenses
Mme Brigitte Raharimalala, cellule recettes
Mme Rasoanirina Justine, cellule recettes

Service Informatique

M. Christian Moustache (jusqu'en octobre 2012)
M. Juvénal Arofiraisantsoa (à partir d'octobre 2012)
M. Navalona Razafintsalama, contrôleur de gestion
M. Celse Rabenaivo, contrôleur de gestion

Service des achats

M. Radoniaina Ramanantsoa

Service des approvisionnements

M. Sandimarohery Rakotondrainy, responsable du service
M. Solofotiana Raharison, déclarant en douanes
M. Alfred Rakotoarinelina, agent de transit
M. Nirina Rakotonanahary, magasinier
M. Solo Andrianantenaina, agent d'achat
Mme Julie Lina Hajarimanana, agent administratif
M. Christian Rasamoelina Rarija, gestion des matériels

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. 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. Patrick Rakotondrabe
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. Bernard Ratovoarisoa
M. Narcisse Razafimahaleo

Agents d'entretiens

M. Lemampandry Ramanandraivonona, incinérateur
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 Rakotoniariovo, 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 Rabeloson
M. Elysé Randriamanantena
M. Ignace de Loyola Randriamampianina
M. Joseph José Rakotoniaina
M. Florentin Randrianantenaina
M. Pierre Dominique Ramahavalisoa
M. Jonnah Bernard Rasolonirina

Adresses électroniques en 2011-2012

Institut Pasteur de Madagascar	ipm@pasteur.mg
Direction ROGIER Christophe ANDRIANAHA RAVAOALIMALALA Vololomboahangy DAUFRESNE Guillaume	crogier@pasteur.mg andriv@pasteur.mg gdaufresne@pasteur.mg
Secrétariat de Direction RAJAONERA Lalao RAKOTOARISON Princy	lalao@pasteur.mg princy@pasteur.mg
Service Gestion Programmes RASOLOFO Serge	srasolo@pasteur.mg
Service Ressources Humaines LOMA SAM Edith Joëlle	joelle@pasteur.mg
Service Achats RAMANANTSOA Radoniaina	rramanantsoa@pasteur.mg
Service Informatique AROFIRASANTSOA Juvénal RABENAIVO Celse RAZAFINTSALAMA Navalona	jarofira@pasteur.mg celse@pasteur.mg navalona@pasteur.mg
Bureau Communication et Documentation RAZAFINDRAMBOLA Hary	hary@pasteur.mg
Service Qualité RASOLONAVALONA Tiana	navalona@pasteur.mg
Service Médical RAMIANDRASOA Ravo RAKOTOMALALA William ANDRIAMIFIDY Elysée Ruta	ravo@pasteur.mg malala@pasteur.mg eruta@pasteur.mg
Centre de Biologie Clinique RANDRIANIRINA Frédérique RATSIMA Hariniaina Elisoa 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 BASTARAU-CELESTIN Alexandra RAVAONINDRINA Noro	lhae@pasteur.mg abastaraud@pasteur.mg nrvaoni@pasteur.mg
Laboratoire d'Epidémiologie-Surveillance RAZANAJATOVO Iony Manitra	ionyr@pasteur.mg
Unité Bactériologie Expérimentale GARIN Benoît	bgarin@pasteur.mg
Unité Paludisme RANDRIANARIVELOJOSIA Milijaona	palu@pasteur.mg milijaon@pasteur.mg
Unité Immunologie JAMBOU Ronan RAZAKANDRAINIBE Romy	rjambou@pasteur.mg romy@pasteur.mg
Unité Virologie HERAUD Jean Michel ANDRIAMANDIMBY Soa Fy RAZAFINDRATSIMANDRESY Richter GUILLEBAUD Julia	jmheraud@pasteur.mg soafy@pasteur.mg richter@pasteur.mg julia@pasteur.mg
Unité Entomologie Médicale RATOVONJATO Jocelyn	ratov@pasteur.mg
Unité Epidémiologie PIOLA Patrice RANDREMANANA Rindra Vatosoa RAJATONIRINA Soatiana Cathycia RAKOTOMANANA Fanjasoa RANDRIANASOLO Laurence	ppiola@pasteur.mg rrandrem@pasteur.mg soatiana@pasteur.mg fanja@pasteur.mg laurence@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 Mycobactéries / Laboratoire National de Référence des Mycobactéries RASOLOFO Voahangy RAKOTOSAMIMANANA Niaina	vrasolof@pasteur.mg niaina@pasteur.mg
Unité Helminthiases / Laboratoire Central de la Bilharziose ANDRIANAHA RAVAOALIMALALA Vololomboahangy RAVONARIMBININA Pascaline RASOAMANAMIHAJA Clara Fabienne	andriv@pasteur.mg pascaline@pasteur.mg fabienne@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 2011, les activités de recherche du laboratoire portaient sur :

- Les syndromes de détresse respiratoire aiguë (étude étiologique) : fiche **SDRA**.
- Etude sur l'infection et les diarrhées à *Campylobacter* à Moramanga (incidence et excrétion prolongée) : fiche **Campylo Moramanga**.
- Etude MADIHO ou Maladies Diarrhéiques Infantiles Hospitalisées à Moramanga : fiche **MADIHO**.

L'année 2011 a été marquée par une augmentation importante de l'activité du CBC (+33% par rapport à 2010), par une augmentation du nombre de pathologies tumorales diagnostiquées, plus particulièrement les cancers du sein et les demandes de récepteurs hormonaux, 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 Raharisoa Vololonantenaina**, MD, adjointe, responsable du LACP

Personnel permanent

- Surveillante 1
- Techniciens de laboratoire 25 + 2 (LACP)
- Secrétaires 11 + 1 (LACP)
- Aides techniciens 2
- Agents de laboratoire 2 + 1 (LACP)

Stagiaires

- Internat qualifiant 4 + 2 (LACP)
- Techniciens de laboratoire 5 + 2 (LACP)

• Productions scientifiques

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 bêtalactamases à spectre élargie 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.

• Activité de formation, d'enseignement ou d'expertise

- Formations données et reçues : néant
- Mémoires soutenus : néant
- Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts nationaux : néant.

Laboratoire d'épidémiologie-surveillance

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 2011, les activités du laboratoire portaient sur :

- La caractérisation moléculaire et analyse phylogénétique des souches de *Vibrio nigripulchritudo* isolées des crevettes de Madagascar : fiche **vibrio**
- Les amibes libres aux Antilles, en République Centrafricaine et à Madagascar : cycle naturel et importance en pathologie humaine (Projet ACIP A01_2011) : fiche **Amibe**
- La surveillance des maladies des crevettes listées par l'OIE : fiche **LES**.

L'année 2011 a été la première année d'exercice hors subvention et a été marquée par le démarrage des analyses du plan national de surveillance.

Personnel du laboratoire

Les cadres scientifiques

- **Eliane Chungue**, HDR, Responsable du laboratoire (jusqu'en janvier 2012)
- **Iony Manitra Razanajatovo**, PhD, adjointe au responsable du laboratoire (responsable par interim depuis janvier 2012)

Personnel permanent

- Technicien 2

Stagiaires

- stage professionnel 1
- 2^{ème} année DUT 1
- DEA 1

Productions scientifiques

Communication affichée

Iony Razanajatovo, Julien Hoarau, Eliane Chungue. Non-lethal screening method for the surveillance of *Vibrio nigripulchritudo* outbreak. Poster soumis au "Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network", Paris, France, 10 novembre 2011.

Activités de formation, d'enseignement et d'expertise

- Formations reçues ou données : 4

Laboratoire d'hygiène des aliments et de l'environnement

Le Laboratoire d'hygiène des aliments et de l'environnement (LHAE) est un laboratoire de microbiologie qui œuvre pour la sécurité alimentaire et la lutte des risques infectieux liés à l'environnement. Il contribue à la surveillance des risques sanitaires liés à l'alimentation, à l'évaluation de la qualité de l'eau (de consommation ou de baignade) et de la qualité microbiologique de l'air et des surfaces, et au suivi des eaux destinées aux soins. Reconnu laboratoire de référence par le Ministère de la Pêche et le Ministère de l'Elevage, il analyse les critères d'hygiène et de sécurité sur les produits halieutiques et sur l'eau des établissements agréés (eaux de distribution et eaux embouteillées). Il est accrédité COFRAC (portée disponible sur www.cofrac.fr) pour ces deux domaines d'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 du pays. 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 activités sont présentées dans la fiche **LHAE** et concernent :

- *La sécurité alimentaire* : Prélèvements, analyses microbiologiques et mycotoxines, accompagnement - conseils auprès des entreprises.
- *La sécurité sanitaire de l'eau* : Prélèvements, analyses microbiologiques des eaux de consommation, de rejets et de baignade.
- *La formation aux bonnes pratiques d'hygiène* : technique d'analyses microbiologiques de base et bonnes pratiques de laboratoire.

L'année 2011 a été marquée par les faits suivants :

- Juillet 2011, mise à disposition des professionnels de la détection rapide des aflatoxines totales ou B1 par Kit immuno-enzymatique.
- Novembre 2011, mise en place du plan national de surveillance de vibrios entéropathogènes sur les produits halieutiques.
- Décembre 2011, acquisition des moyens techniques pour l'analyse physico-chimique de l'eau (paramètres de base).

• Personnel du laboratoire

Cadres scientifiques

- **Eliane Chungue**, HDR, Chef de service jusqu'en janvier 2012
- **Alexandra Bastaraud-Célestin**, PhD, chef de service à partir de janvier 2012
- **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 | 3 |
| - Agents de laboratoire | 4 |

Stagiaires

- | | |
|--------------------------|---|
| - DEA | 1 |
| - Master 1 | 1 |
| - Techniciens supérieurs | 2 |

- **Publication, communications orales ou affichées** : néant

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

- Formations données et reçues : néant

- Mémoires soutenus : 2

- 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 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 2011 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**.

Maladies négligées

- Mélioïdose : fiche **HMelioid**.

Bactéries de l'environnement

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

• Personnel du service

Cadres scientifiques

- **Benoit Garin**, Responsable du laboratoire
- **Natasha Dubois**, Adjointe au Responsable du laboratoire

Personnel permanent

- Technicienne de laboratoire 1

Stagiaires

- Thèses de Sciences 2

• Productions scientifiques

Publications

- **Breurec S, Fall C, Pouillot R, Boisier P, Brisse S, Diene-Sarr F, Djibo S, Etienne J, Fonkoua MC, Perrier-Gros-Claude JD, Ramarokoto CE, Randrianirina F, Thiberge JM, Zriouil SB, Working Group on *Staphylococcus aureus* Infections, Garin B, Laurent F.** Epidemiology of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* lineages in five major African towns : high prevalence of Pantone-Valentine leukocidin genes. *Clin Microbiol Infect* 2011; **17** (4) : 633-9.
- **Breurec S, Zriouil SB, Fall C, Boisier P, Brisse S, Djibo S, Etienne J, Fonkoua MC, Perrier-Gros-Claude JD, Pouillot R, Ramarokoto CE, Randrianirina F, Tall A, Thiberge JM, Working Group on *Staphylococcus aureus* infections, Laurent F, Garin B.** Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineages in five major African towns : emergence and spread of atypical clones. *Clin Microbiol Infect* 2011; **17** (2) : 160-5.
- **Moquet O, Bouchiat C, Kinana A, Seck A, Arouna O, Bercion R, Breurec S, Garin B.** Class D OXA-48 carbapenemase in multidrug-resistant *enterobacteria*, Senegal. *Emerg Infect Dis* 2011; **17** (1) : 143-4.
- **Taneja N, Nato F, Darteville S, Sire JM, Garin B, Thi Phuong LN, Diep TT, Shako JC, Bimet F, Filliol I, Muyembe JJ, Ungeheuer MN, Ottone C, Sansonetti P, Germani Y.** Dipstick test for rapid diagnosis of *Shigella dysenteriae* 1 in bacterial cultures and its potential use on stool samples. *PLoS One* 2011; **6** (10) : e24830.

Communication orale

Benoit Garin. Résistances des bactéries aux antibiotiques en milieu communautaire, Journée Mondiale de la Santé. 07/04/2011, Antananarivo.

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

- Formations reçues : 5

Unité d'entomologie médicale

L'Unité d'Entomologie Médicale mène des activités de recherche, de santé publique et de formation. Ses activités de recherche portent sur l'identification des vecteurs potentiels impliqués dans la transmission des infections (paludisme, fièvre de la Vallée du Rift et peste), l'évaluation des risques de leur diffusion et l'étude des interactions entre les différents acteurs (vecteurs, hommes, réservoirs et pathogènes) dans leur environnement pour mieux comprendre l'épidémiologie des maladies vectorielles. La mise en œuvre de ces activités se fait à travers des projets multidisciplinaires menés avec les différentes unités de l'IPM (Peste, Paludisme, Virologie et Epidémiologie) et 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).

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

Les différents sites d'études et la plateforme du laboratoire d'entomologie médicale offrent de nombreuses possibilités pour la formation de jeunes chercheurs, d'étudiants et de techniciens.

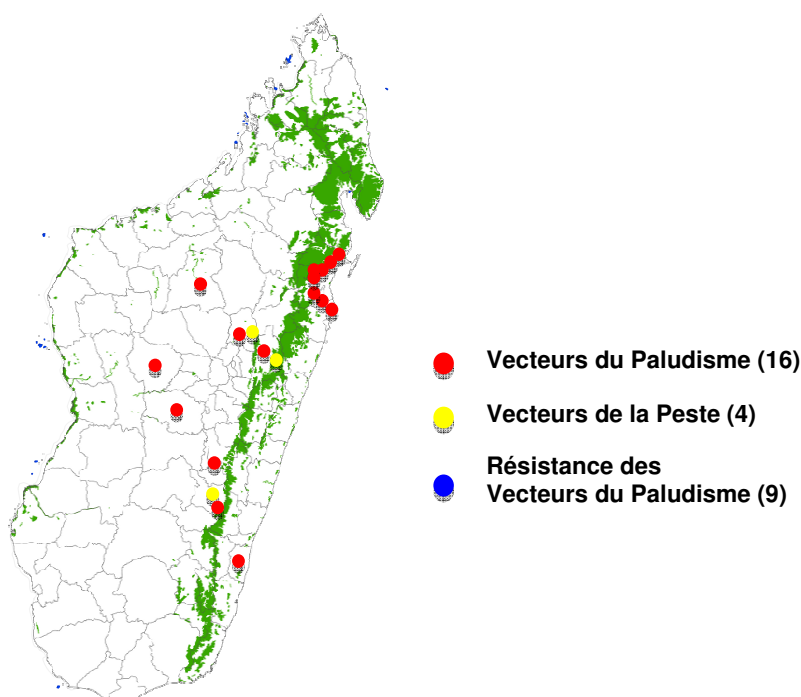
En 2011, les activités de recherche de l'unité portaient sur :

- Identification de vecteurs potentiels du virus de la Fièvre de la Vallée du Rift (VFVR) à Madagascar : fiche **ENTOMORISK**.
- Surveillance & Suivi - évaluation des indicateurs entomologiques du Paludisme : fiche **SURVENT-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 : fiche **SIPEST-FSOI**.
- Investigations d'une épidémie de peste humaine à Ambohimangakely (banlieue d'Antananarivo) : fiche **PESTEPI-ABK**.

L'année 2011 a été marquée par :

- L'épidémie de Peste à Ambohimangakely, Antananarivo.
- La finalisation du projet NSA en collaboration avec le PNLN.
- La mise en place des études de faisabilité de sites sentinelles de surveillance entomologique.
- Les journées portes ouvertes et semaine de la science.

Sites d'étude de l'Unité d'entomologie médicale



• Personnel de l'Unité

Cadres scientifiques

- **Nohal Elissa**, PhD, Chef de l'unité d'Entomologie Médicale
- **Jocelyn Ratvonjato**, MD, adjoint au chef d'unité d'Entomologie Médicale

Personnel permanent

- Surveillant 1
- Techniciens 3
- Aide technicien 1
- Agent de laboratoire 1

Stagiaires

- Thèse de sciences 2
- Master 2 1
- DEA 1

• Productions scientifiques

Publication

- **Cardinale E, Roger M, Elissa N, Faharoudine A, Girard S, Halifa M, Jaumally MR, Héraud JM, Lalaonirina BA, Laurette S, Lasnes L, Licciardi S, Maquart M, Melanie J, Meenowa D, Olive MM, Rakotoharinome M, Rakotondravao R, Ravaomanana J.** Le réseau régional AnimalRisk : de la surveillance à la recherche dans l'Océan Indien. Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation. ANSES 2011; **43** : 8-12.

Communications orales

- **Rakotoharinome VM, Olive MM, Ravaomanana J, Rakotondravao R, Andriamanampy N, Rasolofoniaina J, Rafisandrantantsoa JT, Jean José Népomichène TN, Andrianaivolambo L, Ratsimandresy N, Elissa N, Héraud JM, Cardinale E.** Etudes sur la Fièvre de la Vallée du Rift à Madagascar : comprendre les mécanismes de persistance et diffusions du virus. Congrès Parasitologie-Vet 2011. Antananarivo; 2011.
- **Tantely ML, Andrianaivolambo L, Rakotoniaina JC, Tata E, Razafindrasata F, Fontenille D, Elissa N.** Dynamics and feeding behavior of potential mosquito potentially vectors of Rift Valley fever virus in Madagascar. Journées scientifiques sur les maladies infectieuses dans la région Sud-Ouest de l'Océan Indien : Programme Run-Emerge. La Réunion; novembre 2011.

Communications affichées

- **Jean José Népomichène TN, Tantely ML, Andrianaivolambo L, Tata E, Ramihangihajason T, Rakotoniaina JC, Ratvonjato J, Elissa N.** Fièvre de la Vallée du Rift à Madagascar : Investigations Entomologiques 2008-2011. Congrès Parasitologie-Vet 2011. Antananarivo; novembre 2011.
- **Olive MM, Andriamanampy N, Andrianaivo Barivelo TD, Andrianaivolambo L, Nomenjanahary LA, Cardinale E, Chevalier V, Elissa N, Goodman SM, Maquart M, Rafisandrantantsoa JT, Rakotoharinome VM, Rakotondravao R, Randrianandrianiana F, Rasolofoniaina J, Ratsimandresy N, Ravaomanana J, Razafindralambo NK, Reynes JM, Soarimalala V, Héraud JM.** Rift Valley Fever researches in Madagascar: understanding of persistence and spread mechanisms of the virus. Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network. Paris; 10 novembre 2011.
- **Tantely ML, Andrianaivolambo L, Rakotoniaina JC, Tata E, Razafindrasata F, Fontenille D, Elissa N.** Dynamique et comportement trophique des moustiques vecteurs potentiels du virus de la Fièvre de la Vallée du Rift sur les Hautes Terres malgaches. Assemblée générale de MIVEGEC. Montpellier ; 28-29 mai 2011.
- **Tantely ML, Andrianaivolambo L, Rakotoniaina JC, Tata E, Razafindrasata F, Fontenille D, Elissa N.** Dynamics and feeding behavior of mosquitoes potentially vectors of Rift Valley fever virus in the Central Highlands of Madagascar. Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network. Paris; 10 novembre 2011.
- **Tantely ML, Andrianaivolambo L, Rakotoniaina JC, Tata E, Razafindrasata F, Fontenille D, Elissa N.** Dynamics and feeding behavior of mosquitoes potentially vectors of Rift Valley fever virus in the Central Highlands of Madagascar. Congrès Parasitologie-Vet 2011. Antananarivo; 2011.

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

- Formations données et reçues : 7
- Principales implications dans des institutions nationales ou internationales
 - o Comité Roll Back Malaria (RBM)
 - o OMS/Gates VBC
 - o Sous-comité : Surveillance Entomologique du programme PNLP/NSA
 - o Groupe Intersectoriel de Coordination et d'Appui-Peste (GrICA Peste).

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 jusqu'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.

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 depuis novembre 2011 pour une durée de 2 ans. Des personnels de l'unité participent à des enseignements magistraux de l'Université d'Antananarivo (cours de démographie, de SIG et de télédétection).

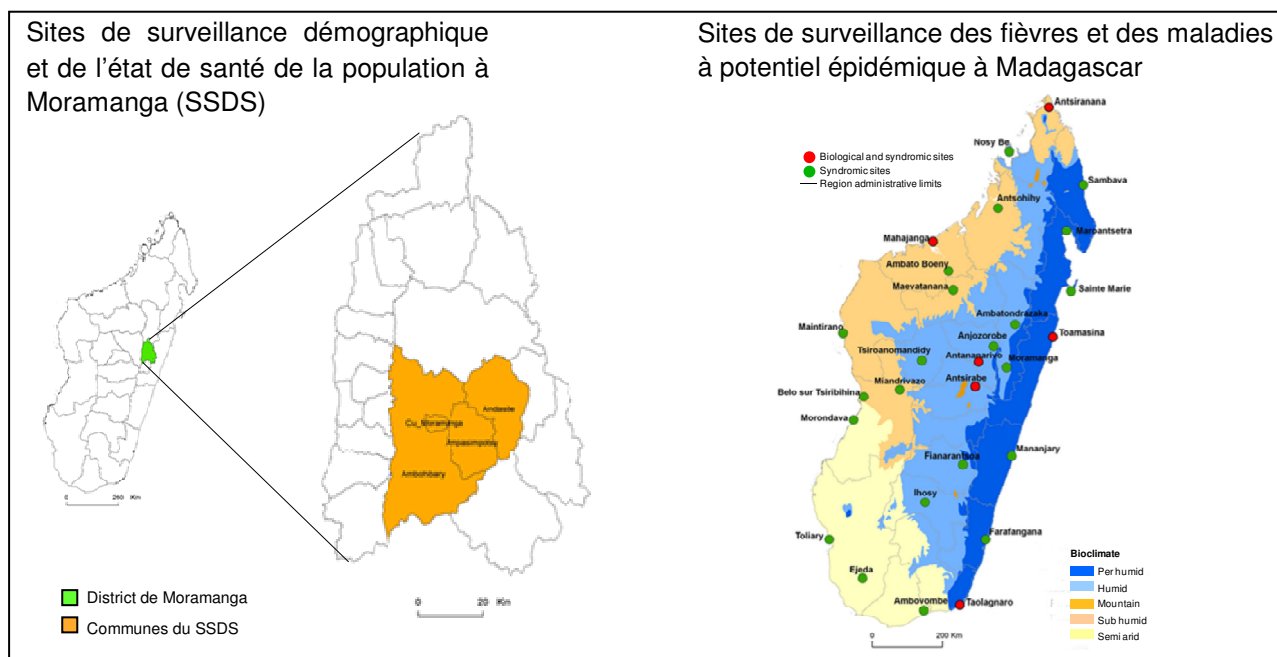
En 2011, les activités de recherche de l'unité portaient sur :

- Réseau de surveillance sentinelle des maladies à potentiels épidémiques à Madagascar : 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**.
- Séroprévalence de la grippe A(H1N1)pdm à Moramanga : fiche **PrevGriPand**.
- Etude sur les connaissances, attitudes et pratiques en cas de diarrhées chez les jeunes enfants à Moramanga-Madagascar : fiche **CAP Diarrhées**.
- Modélisation du risque de tuberculose pulmonaire et étude de flux des tuberculeux : fiche **MORITUB**.
- Prévention de la puce chique et de la morbidité associée dans une communauté à faible ressource à Madagascar : fiche **Chique**.

L'année 2011 a été marquée par :

- Mise en place d'une équipe de gestion de bases de données (data management) dirigée par des administrateurs,
- Arrivée de 2 médecins cadres du Ministère de la Santé de Madagascar.

Carte des sites d'études de l'unité d'épidémiologie



• Personnel de l'Unité

Cadres scientifiques

- Vincent Richard, MD, responsable de l'unité (jusqu'en juin 2011)
- Rindra Vatosoa Randremanana, MD, adjointe, cellule Modélisation Spatio-temporelle
- Soatiana Rajatonirina, MD, adjointe, cellule Etudes cliniques
- Fanjasoa Rakotomanana, MD, adjointe, cellule Système d'Information Géographique

Personnel permanent

- | | | | |
|-------------------------------|---|-----------------------------------|---|
| - Médecins d'études cliniques | 7 | - Administrateurs base de données | 2 |
| - Médecins de surveillance | 3 | - Secrétaire | 1 |
| - Démographe | 1 | | |

Stagiaires

- | | | | |
|--|---|------------|---|
| - Thèse d'exercice en médecine | 2 | - DEA | 4 |
| - Thèse d'exercice en médecine vétérinaire | 2 | - Master 1 | 3 |
| - Master 2 | 1 | - Autres | 2 |

• Productions scientifiques

Publications

- Breurec S, Fall C, Pouillot R, Boisier P, Brisse S, Diene-Sarr F, Djibo S, Etienne J, Fonkoua MC, Perrier-Gros-Claude JD, Ramarakoto CE, Randrianirina F, Thiberge J M, Zriouil SB, Garin B, Laurent F. Epidemiology of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* lineages in five major African towns: high prevalence of Panton-Valentine leukocidin genes. *Clin Microbiol Infect* 2011; **17**: 633-639.
- Carod JF, Ramparany L, Ratsima E, Randrianirina F, Bourdier A, Grosjean P, Combe P, Ramarakoto CE. Caractéristique des profils électrophorétiques de l'hémoglobine des patients du centre de biologie clinique, Antananarivo. Etude réalisée à l'Institut Pasteur de Madagascar sur un échantillonnage de 1.616 sujets. *Med Afr Noire* 2011; 5804 : 169-172.
- Carod JF, Randrianarison M, Razafimahefa J, Ramahefarisoa RM, Rakotondrazaka M, Debruyne M, Dautigny M, Cazal P, Andriantseho ML, Ramarakoto 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* 2011; 22085773.
- Herindrainy P, Randrianirina F, Ratovoson R, Ratsima Hariniaina E, Buisson Y, Genel N, Decre D, Arlet G, Talarmin A, Richard V. Rectal Carriage of Extended-Spectrum Beta-Lactamase- Producing Gram-Negative Bacilli in Community Settings in Madagascar. *PlosONE* 2011; **6**: e22738.
- Rajatonirina S, Héraud JM, Randrianasolo L, Razanajatovo N, Ramandimbisoa T, Ratsitorahina M, Richard V. Pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus outbreak among boarding school pupils in Madagascar: compliance and adverse effects of prophylactic oseltamivir treatment. *J Infect Dev Ctries* 2011; **5** :156-62.
- Ramparany L, Ramirez J, Nizou JY, 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** : 414-417.
- Razanajatovo NH, Richard V, Hoffmann J, Revnes JM, Razafitrimo GM, Randremanana RV, Héraud JM. Viral etiology of influenza-like illnesses in Antananarivo, Madagascar, July 2008 to June 2009. *PlosONE* 2011; **6** : e17579.
- Said Tohir AO, Richard V, Raharimanga V, Andrianarisoa H, Ranjalahy GM, Ramarakoto H, Rasolofo V. Evaluation of an immunochromatographic test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Madagascar. *BMC research notes* 2011; **4** : 403.

Communications orales

- Rajatonirina S, Raharinandrasana H, Rakotosolofo B, Richard V. Surveillance des décès: intérêt et exemple. 2^{ème} Atelier international de Surveillance et d'investigation d'épidémie, 10 mai 2011 IPM.
- Rajatonirina S, Héraud JM, Orelle A, Randrianasolo L, Razanajatovo N, Raelina Rajaona Y, Randrianarivo-Solofoniaina AE, Raharinandrasana H, Rakotosolofo B, Rakotomanana F, Richard V. The spread of influenza A(H1N1)pdm09 virus in Madagascar through sentinel surveillance network and associated excess mortality in Antananarivo. *Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network*. Paris, 10 novembre 2011.
- Rajatonirina S, Randrianasolo L, Orelle A, Raelina Rajaona Y, Randrianarivo-Solofoniaina AE, Rakotomanana F, Héraud JM, Richard V. The real time surveillance in Africa. The Madagascar example. *Data Management and Basic epidemiologic analysis for influenza*, Johannesburg, 15 novembre 2011 (NICD).
- Randrianasolo L. Surveillance du paludisme en milieu hospitalier à Madagascar : aujourd'hui et demain. *Cours international « Atelier Paludisme » 8ème édition*, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, 2011.
- Van Lieshout L, Brien E, Ziem J, Mendes F, Benítez W, Kaiser M, Canales M, Ramarakoto CE, Downs J, Polman K, Verweij JJ. Multiplex real-time PCR demonstrates focal distribution of strongyloides stercoralis in different endemic countries. 7th European Congress on Tropical Medicine and International Health. October 3-6 2011. Barcelona-Spain.

Communications affichées

- Cordel H, Orelle A, Razafitrimo G, Rajatonirina S, Randremanana R, Héraud JM, Richard V. Influenza in a semi-rural area in Madagascar. A seroprevalence survey. *Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network Paris, 10 November 2011*.
- Randremanana RV, Sabatier P, Randrianirina F, Ratovoson R, Randriamanantena A, Richard V. Intestinal infection with *Campylobacter* in rural area of Moramanga, Madagascar. *Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network Paris, 10 November 2011*.
- Renaudie K, Engebretsen IMS, Rogier C, Raharijaona E, Richard V. Knowledge, Attitudes and Practices addressing young child diarrhoea in Moramanga, Madagascar: the Mosaic cross cultural qualitative study. *Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network Paris, 10 November 2011*

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

- Formations données et reçues : 17
- Mémoires soutenus : 2
- 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).

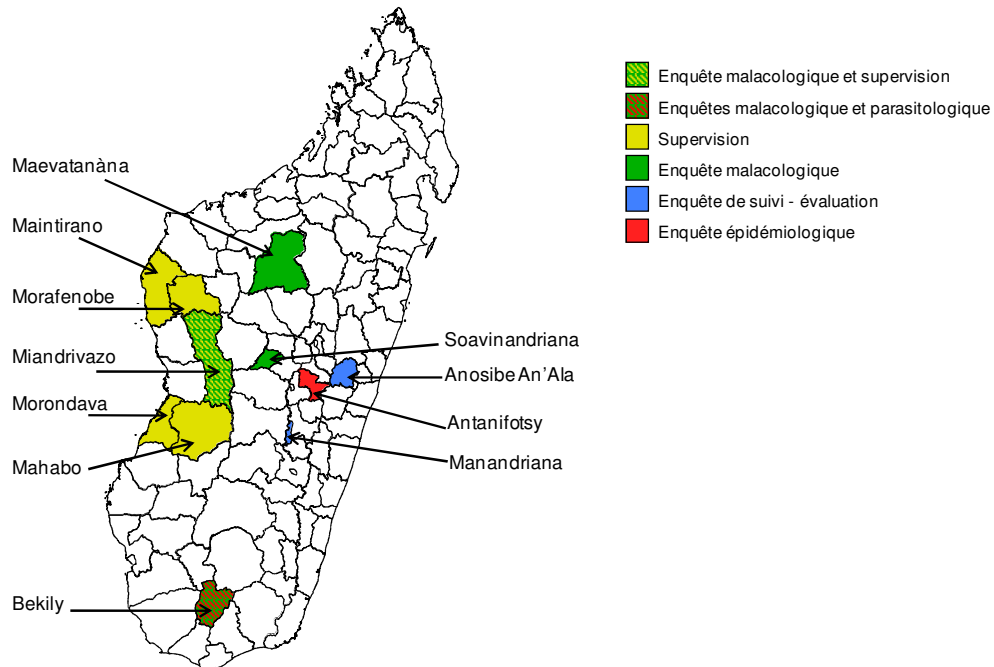
Unité des helminthiases

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'Ile (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**.

L'année 2011 a été marquée par :

- Participation à l'élaboration du plan directeur sur les MTN
- Participation à la formation des formateurs des districts
- Participation à des supervisions de la DMMGI.

Districts d'intervention de l'Unité des helminthiases en 2011



• Personnel de l'Unité

Cadres scientifiques

- **Vololomboahangy Ravaoalimalala**, MD, Chef d'unité
- **Pascaline Ravoniarimbina**, MD, Chef de laboratoire

Personnel permanent

- Techniciens 2
- Secrétaire 1
- Agent de laboratoire 1

• Publication, communications orales ou affichées : néant

• Activité de formation, d'enseignement ou d'expertise

- Formation donnée et reçue : 1
- Mémoire soutenu : néant
- Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts nationaux :
 - o Comité d'élaboration du plan directeur sur les MTN.

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 cysticercose. Le contrôle de la cysticercose 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 cysticercose". L'unité travaille également sur le paludisme grave et sur les relations entre hémoglobines anormales et résistance aux antimalariques. Elle contribue significativement à l'animation scientifique.

Ses recherches et autres activités ont porté, en 2011, sur :

- Le développement de nouveaux tests diagnostic pour la cysticercose : fiche **CYRADIA**.
- Rôle de l'immunité dans la stabilisation des foyers de peste à Madagascar: fiche **RR-Peste**.
- Drépanocytose et paludisme: fiche **Drepal**.
- Animation scientifique: fiche **AnimaS**

L'année 2011 a été marquée par la mise en place de capacités de clonage et de production protéique nécessaires aux programmes de développement de tests diagnostics. L'unité a également eu de nombreuses activités d'animation scientifique : organisation d'un colloque international et d'une exposition avec conférences ; organisation de deux cours régionaux de biologie ; participation à la mise en place d'une école doctorale et du master correspondant.

• Personnel de l'Unité

Cadres scientifiques

- **Ronan Jambou**, PhD, Chef de l'unité
- **Romy Razakandrainibe**, PhD, adjoint au chef d'unité
- **Anjanirina Rahantamalala**, PhD

Personnel permanent

- Techniciens 2
- Agent de laboratoire 1

Stagiaires

- Thèse de sciences 2
- Thèse de pharmacie 2
- Thèse de médecine vétérinaire 2
- Master 2 2
- Master 1 1
- Ingénieur "biotechnologie" 1

• Productions scientifiques

Publications

- **Jambou R, El-Assaad F, Combes V, Grau GE**. In vitro culture of *Plasmodium berghei*-ANKA maintains infectivity of mouse erythrocytes inducing cerebral malaria. *Malaria J* 2011.
- **Jambou R, Le Bras J, Randrianarivojosia M**. Pitfalls in new artemisinin-containing antimalarial drug development. *Trends Parasitology* 2011.
- **Pelleau P, Bertaux L, Briolant S, Ferdig MT, Sinou V, Pradines B, Parzy D, Jambou R**. Worldwide genetic polymorphism of *Plasmodium falciparum* Na⁺/H⁺ Exchanger and its association with quinine and chloroquine responses. *Antimicrob Ag Chem* 2011.
- **Toure OA, Penali LK, Coulibaly MA, Tiacoh NL, Berenger AA, Ako Adj E, 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. *Inf Drug Res* 2011.

Communication orale

- **Razafimahafa J, Rakotondrazaka M, Chakir I, Razakandrainibe R, Franchard T, Randrianarison M, Zodaly N, Andriantsheno M, Jambou R**. Performance of serological and PCR examinations of the spinal cord fluid for the diagnostic of neurocysticercosis. *Am Soc Trop med hygiene* Philadelphie 4-8 dec 2011.

Communications affichées

- **Andrianaivoarimanana V, Telfer S, Rajerison M, Ranjalahy M, Andriamiarimanana F, Rahaingosoamamitiana C, Rahalison L, Jambou R.** Immune responses to plague infection in wild *Rattus rattus*, in Madagascar : a role in foci persistence? *Am Soc Trop med hygiene* Philadelphie 4-8 dec 2011.
- **Pelleau S, Diop S, Badiane MB, Vitte J, Beguin P, Nato F, Diop BM, Bongrand P, Parzy P, Jambou R.** Basophil reactivity is associated with malaria severity and PFTCTP. *Am Soc Trop med hygiene* Philadelphie 4-8 dec 2011.
- **Razakandrainibe R, Hasina T, Rakotovao D, Rasoloharimanana L, Jambou R.** Calcium and erythrocyte invasion during Sickle cell anemia. *Am Soc Trop med hygiene* Philadelphie 4-8 dec 2011.

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

- Formations données et reçues : 10
- Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts nationaux
 - Comité Roll Back Malaria (RBM).
 - Participation au conseil d'administration de la Société Française de Parasitologie
 - 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
 - Comité de pilotage du projet Qualireg : CIRAD La Réunion

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 (fiche **CNRM**). 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 mène aussi des activités de recherche, qu'elles soient opérationnelles (en collaboration avec le PNLT), appliquées ou plus fondamentales. En 2011, ces recherches ont été les suivantes :

- 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**.
- Renforcement de capacités : Etude de la réponse immunitaire chez les enfants vaccinés par le BCG à Antananarivo : fiche **ETMATACAP**.

L'Unité a enfin de nombreuses activités de formation.

L'année 2011 a été marquée par le renforcement des capacités de laboratoire en techniques immunologiques.

• 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
- **Niaina Rakotosamimanana**, PhD, adjoint au chef d'unité

Personnel permanent

- Surveillante 1
- Techniciens 3
- Agent de laboratoire 1

Stagiaires

- Thèse de sciences 3
- DEA 1

• Productions scientifiques

Publications

- **Abadia E, Zhang J, Ritacco V, Kremer K, Ruimy R, Rigouts L, Gomes HM, Ribeiro A, Fauville-Dufaux M, Stoffels K, Rasolofo-Razanamparany V, Herranz M, Garcia de Viedma D, Al Nakhli SAH, Rastogi N, Garzelli C, Tortoli E, Suffys PN, van Soolingen D, Refrégier G, Sola C**. The use of microbead-based spoligotyping for *Mycobacterium tuberculosis* complex to evaluate the quality of the conventional method: providing guidelines for Quality Assurance when working on membranes. *BMC Infect Dis* 2011; **11** : 110.
- **Dubois Cauwelaert N, Ramarokoto H, Ravololonandriana P, Richard V, Rasolofo V**. DNA extracted from stained sputum smears can be used in the MTBDR_{plus} assay. *J Clin Microbiol* 2011; **49**(10) : 3600-3.
- **Mestre O, Luo T, Dos Vultos T, Kremer K, Murray A, Namouchi A, Amine Namouchi, Rauzier J, Bifani P, Warren B, Rasolofo V, Mei J, Gao Q, Gicquel B**. Phylogeny of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing strains constructed from polymorphisms in genes involved in DNA replication, recombination and repair. *PLoS One* 2011; **6**(1) : e16020.
- **Said Tohir AH, Richard V, Raharimanana V, Andrianarisoa SH, Ranjalahy GM, Ramarokoto H, Rasolofo V**. Evaluation of an immunochromatographic test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Madagascar. *BMC Res Notes* 2011; **4** : 403.
- **Tohir AH, Rasolofo V, Andrianarisoa SH, Ranjalahy GM, Ramarokoto H**. Validation of an immunochromatographic assay kit for the identification of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011; **106**(6) : 777-80.

Communications orales

- **Rakotosamimanana N.** Variation in gamma interferon responses to different infecting strains of *Mycobacterium tuberculosis* in acid-fast bacillus smear-positive patients and household contacts. Sixth EDCTP Forum, Addis-Ababa, 9-13 octobre 2011.
- **Rakotosamimanana N.** Outils moléculaires au service de la recherche et de la lutte contre la tuberculose. Journée de Biochimie. 50^{ème} anniversaire de la Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo - Département de Biochimie Fondamentale et Appliquée. Antananarivo, 15 juillet 2011.
- **Rasolofo Razanamparany V.** Issues in implementing new TB diagnostic tools in Madagascar : what solutions? World TB Day Conference "Contribution of Scientific Research in the Fight against Tuberculosis". *Inst Trop Medicine*, Antwerp, Belgium, 22 mars 2011.
- **Rasolofo Razanamparany V.** Etat d'avancement des travaux sur le polymorphisme des gènes acquis par HGT chez les souches cliniques de BK. 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". Téléconférence, 23 juin 2011.
- **Rasolofo Razanamparany V.** La tuberculose à *Mycobacterium bovis* chez les patients tuberculeux à Madagascar. Colloque Conjoint Parasitologie-Célébration Vet 2011 "Circulation des zoonoses et des parasitoses dans l'Océan Indien". Académie Nationale des Arts des Lettres et des Sciences, Tsimbazaza, Antananarivo, 9-11 novembre 2011.
- **Rasolofo Razanamparany V, Dubois N, Ramarokoto H, Ravololonandriana P, Richard V.** Diagnostic moléculaire des résistances aux antituberculeux en périphérie : utilité des lames de microscopie. Séance plénière de l'Académie Nationale des Arts des Lettres et des Sciences. Antananarivo, 24 novembre 2011.
- **Rasolofo Razanamparany V.** Activités de l'Unité des Mycobactéries. Conseil Scientifique de l'Institut Pasteur de Madagascar. Antananarivo, 28-29 novembre 2011.

Communications affichées : néant

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

- Formations données et reçues : 11
- Enseignements magistraux : 5
- Mémoires soutenus : 1 thèse de sciences, 2 mémoires de DEA, 1 mémoire de stage de Licence.
- Principales implications dans des institutions nationales ou internationales
 - o Comité Consultatif Réseau Scientifique et Technique Afrique - Caraïbe Maladies Infectieuses (Rest-ACMI) Madagascar. 3 réunions en 2011.

Unité paludisme

Les thèmes de recherche de l'unité "paludisme" portent essentiellement sur les médicaments antipaludiques, leur efficacité et le diagnostic biologique du paludisme. L'unité a pour mission d'éclairer le Ministère de la Santé Publique sur l'efficacité des antipaludiques recommandés par la politique nationale de lutte contre le paludisme à Madagascar et sur l'endémicité du paludisme dans un contexte de pré-élimination. Elle a enfin une importante activité de formation.

En 2011, ses principales activités ont été les suivantes :

- Enquête sur les Indicateurs du Paludisme (Malaria indicator survey) : fiche **MIS2011**.
- Surveillance de la résistance de *Plasmodium sp* aux antipaludiques : fiche **RER**.
- 8^{ème} édition du cours international sur le paludisme : fiche **Atelier Paludisme 2011**.

L'année 2011 a été marquée par :

- l'enquête nationale sur les Indicateurs du Paludisme à Madagascar;
- le dépistage actif du paludisme dans les districts sanitaires de Sainte Marie et de Moramanga;
- l'évaluation de l'efficacité thérapeutique du traitement ambulatoire de l'accès palustre simple par la combinaison artésunate + amodiaquine;
- la détection des infections à *P. vivax* infra-microscopique chez les patients qui ont reçu le traitement par artésunate + amodiaquine.

• Personnel de l'Unité

Cadre scientifique

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

Personnel permanent

- Techniciens 6
- Secrétaire 1
- Aide technicien 1
- Sage-femme 1
- Vétérinaire 1

Stagiaires

- Thèse de sciences 2
- Master 1 2

• Productions scientifiques

Publications

- **Appelhans MS, Smets E, Razafimandimbison SG, Haevermans T, van Marle EJ, Couloux A, Rabarison H, Randrianariveolosia M, Kessler PJ**. Phylogeny, evolutionary trends and classification of the Spathelia-Ptaeroxylon clade : morphological and molecular insights. *Ann Bot* 2011; **107**(8) : 1259-77.
- **Culleton R, Coban C, Zeyrek FY, Cravo P, Kaneko A, Randrianariveolosia M, Andrianaranjaka V, Kano S, Farnert A, Arez AP, Sharp PM, Carter R, Tanabe K**. The origins of African *Plasmodium vivax*; insights from mitochondrial genome sequencing. *PLoS One* 2011; **6**(12) : e29137.
- **Doi M, Tanabe K, Tachibana S, Hamai M, Tachibana M, Mita T, Yagi M, Zeyrek FY, Ferreira MU, Ohmae H, Kaneko A, Randrianariveolosia M, Sattabongkot J, Cao YM, Horii T, Torii M, Tsuboi T**. Worldwide sequence conservation of transmission-blocking vaccine candidate Pvs230 in *Plasmodium vivax*. *Vaccine* 2011; **29**(26) : 4308-15.
- **Jambou R, Le Bras J, Randrianariveolosia M**. Pitfalls in new artemisinin-containing antimalarial drug development. *Trends Parasitol* 2011; **27**(2) : 82-90. Epub 2010 Oct 26. Review.
- **Tanabe K, Zakeri S, Palacpac NM, Afsharipad M, Randrianariveolosia M, Kaneko A, Marma AS, Horii T, Mita T**. Spontaneous mutations in the *Plasmodium falciparum* sarcoplasmic/ endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase (PfATP6) gene among geographically widespread parasite populations unexposed to artemisinin-based combination therapies. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; **55**(1) : 94-100.
- **Willcox M, Benoit-Vical F, Fowler D, Bourdy G, Burford G, Giani S, Grazioplene R, Houghton P, Randrianariveolosia M, Rasoanaivo P**. Do ethnobotanical and laboratory data predict clinical safety and efficacy of anti-malarial plants? *Malar J* 2011; **10** Suppl 1 : S7.

Communications orales

- **Andrianaranjaka V, Ravaoarisoa E, Forfert N, Razanatsiorimalala S, Raherinjafy R, Jahevitra M, Randrianarivelosia M.** Dépistage actif du paludisme chez les écoliers à Madagascar et typage des marqueurs génétiques de la résistance de *Plasmodium falciparum*. Colloque conjoint de Parasitologie / Vet2011. Akademia Malagasy, Antananarivo 9-11 novembre 2011.
- **Andrianaranjaka V, Randrianarivelosia M.** Paludisme à *Plasmodium vivax* : que faut-il faire à Madagascar ? Conférence à l'Akademia Malagasy, Séance plénière – 27 janvier 2011.
- **Randrianarivelosia M.** Recherches opérationnelles sur la sensibilité/résistance de *Plasmodium sp* aux antipaludiques à Madagascar. Conférence sur la pré-élimination du paludisme à Madagascar. Hôtel Carlton, Antananarivo, 15 au 17 novembre 2011
- **Randrianarivelosia M (Keynote speaker).** Réussir l'élimination du paludisme sous les tropiques : perspectives. Colloque conjoint de Parasitologie / Vet2011. Akademia Malagasy, Antananarivo 9 – 11 novembre 2011.
- **Randrianarivelosia M.** Mise en commun de moyens et de compétences; et collaboration sans méfiance entre instituts membres de l'AUF dans l'Océan Indien. Conférence thématique "Sciences, vie et société en Afrique: une vision de l'Avenir avec l'AUF" 28-30 mars 2011, Yaoundé, Cameroun.
- **Ravaoarisoa E, Andrianaranjaka V, Razanatsiorimalala S, Raherinjafy R, Jahevitra M, Randrianarivelosia M.** Diagnostic biologique du paludisme à Madagascar. Colloque conjoint de Parasitologie / Vet2011. Akademia Malagasy, Antananarivo 9-11 novembre 2011.

Communications affichées

- **Andrianaranjaka V, Ravaoarisoa E, Razanatsiorimalala S et al.** Malaria persistence and the emergence of pyrimethamine resistant *P. falciparum* in Sainte Marie (Madagascar) three years after the policy change. Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network Paris, 10 November 2011.
- **Ravaoarisoa E, Andrianaranjaka V, Fusai T, Zamanka H, Puijalon O, Fandeur T, Randrianarivelosia M.** Evaluation of anti-HRP-2 monoclonal antibodies F1110 and F1546 for detecting *Plasmodium sp* in Madagascar. Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network. Paris, 10 November 2011.

• 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 Conseiller technique du Ministre de la Santé Publique (Milijaona Randrianarivelosia)
 - o Commission régionale d'experts, Bureau Océan indien de l'AUF.

Unité peste

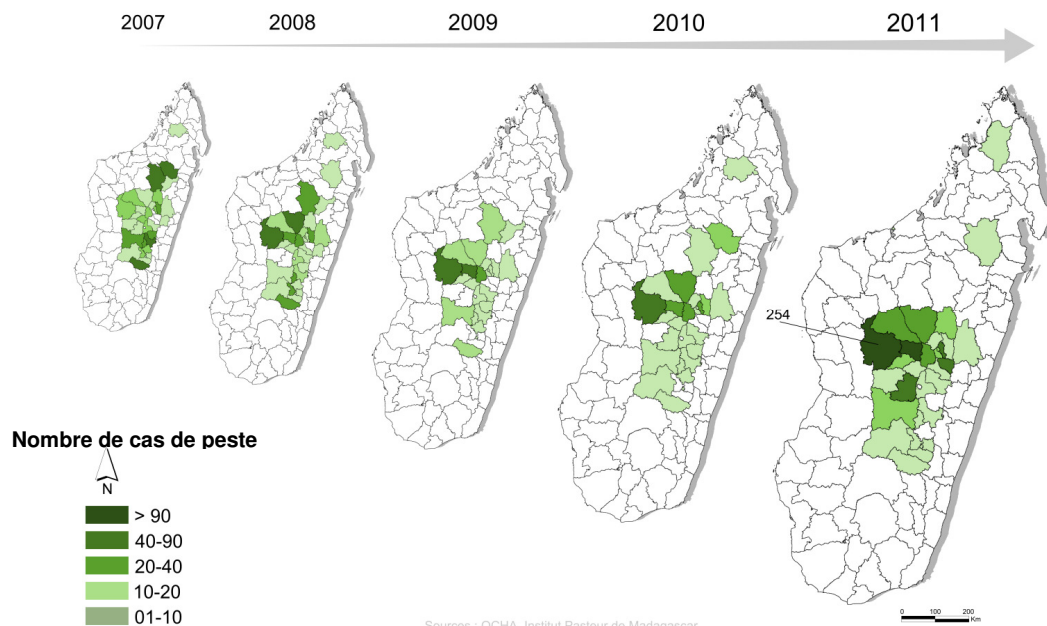
Les activités de l'Unité Peste s'inscrivent dans les missions pasteurienne de recherche, de santé publique et de formation. L'Unité est Centre Collaborateur OMS (CCOMS) pour la lutte et les recherches sur la peste. Une partie importante des activités de recherches est focalisée sur les acteurs du cycle de la peste et étudie plus particulièrement les facteurs qui pourraient intervenir dans la persistance de la peste à Madagascar. Il s'agit principalement de l'étude de la réponse immunitaire lors d'une infection pesteuse (interaction hôte animal et *Y. pestis*) et de l'étude de l'épidémiologie de la peste en zone rurale à paysages hétérogènes à Madagascar (vecteurs et agent pathogène). Une étude sur la peste et les zoonoses et leurs facteurs de risque a également été entreprise dans le cadre du projet PRIZM "Zoonoses des rongeurs : facteurs environnementaux, comportementaux et socio-économique associés aux risques".

Dans le domaine de la Santé publique, l'unité assure la surveillance épidémiologique et les investigations de la peste humaine et /ou animale, l'activité de consultation et la production et la mise à disposition des tests de diagnostic rapide de la peste. Ce dernier a reçu le soutien financier de l'OMS. En 2011, la crise socio-politique semble avoir des répercussions au niveau du fonctionnement du système général de santé et de l'assainissement, et sur la situation épidémiologique de la peste en générale à Madagascar. Ainsi, une épidémie de peste bubonique a sévit à Ambohimangakely aux portes d'Antananarivo. Elle a provoqué plusieurs cas de décès en 3 mois. Une épidémie de peste pulmonaire a par ailleurs fait disparaître la majorité de la population d'un village d'Ambarakaraka situé dans la partie nord de l'île, en dehors des foyers historiques de peste. Une augmentation du nombre de cas déclarés de peste par rapport à l'année précédente et surtout l'augmentation du nombre de cas de peste pulmonaire et des décès ont été enregistrées au LCP pendant l'année 2011.

En 2011, 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* : 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**.
- Amélioration d'outils de diagnostic de la peste : évaluation sur des échantillons cliniques du filtre d'extraction d'ADN (carte FTA) et le kit TibMolbiol pour le diagnostic de la peste par la biologie moléculaire : fiche **FTA-Kit-PCR**.
- Surveillance de la peste humaine à Madagascar en 2011 : fiche **EPI-PESTE**.
- Centre Collaborateur OMS pour la lutte et les recherches sur la peste : fiche **COMS-Peste**.

Carte des sites d'étude et des foyers pesteux des 5 dernières années



Source : Girond F. (OCHA & SIG IPM)

• 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 15
- Agent de laboratoire 3

Stagiaires

- Thèse en géographie de la santé 1
- Stage professionnel 2
- Master 1 1

• Productions scientifiques

Publications

- **Kacki S, Rahalison L, Rajerison M, Ferroglio E, Bianucci R**. Black Death in the rural cemetery of Saint-Laurent-de-la-Cabrerisse Aude-Languedoc, southern France, 14th century : immunological evidence. *J Archaeological Science* 2011; **38** : 581-587.

Communications orales

- **Andrianalimanana S, Rajerison M, Ratsitorahina M, Rahelinirina S, Ratovonjato J, Elissa N**. Epidémie de peste à Ambohimangakely en janvier 2011. Colloque Conjoint Parasitologie-Célébration Vet 2011 "Circulation des zoonoses et des parasitoses dans l'océan Indien". 9-11 novembre 2011 à Antananarivo.
- **Rahelinirina S, Léon A, Hartskeerl RA, Duplantier JM, Rahalison L, Cornet M**. Mise en évidence et premiers isollements de souches de *Leptospira sp.* chez les rongeurs de Madagascar. Colloque Conjoint Parasitologie-Célébration Vet 2011 "Circulation des zoonoses et des parasitoses dans l'océan Indien". 9-11 novembre 2011 à Antananarivo.
- **Rajerison M**. Développement de tests de diagnostic basé sur le principe de l'immuno-chromatographie. Journée de la Faculté des Sciences à Antananarivo. Juillet 2011.

Communications affichées

- **Andrianaivoarimanana V, Telfer S, Rajerison M, Ranjalahy M, Andriamiarimanana F, Rahaingosoamamitiana C, Rahalison L, Jambou R**. Immune Responses to Plague Infection in Wild *Rattus rattus*, in Madagascar : a Role in Foci Persistence. "Scientific Meeting of the Young researchers of RIIP du 10/11/11, à Paris". Et lors du 60th Annual Meeting. *Am Soc Trop Med Hygiene*, 4-8 décembre 2011, Philadelphia.

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

- Formations données et reçues : 2
- Appartenance/participation à des groupes ou comités d'experts nationaux
 - o Groupe Intersectoriel d'Appui dans la Lutte contre la Peste (GIALP)
 - o Equipe de Réponse Rapide-OMS Région Afrique.

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 formations. Les laboratoires de l'unité sont très souvent les seuls laboratoires dans la région capables de faire le diagnostic de certaines infections virales affectant l'homme ainsi bien que l'animal.

L'unité de Virologie héberge aussi 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 aussi impliquée dans de nombreux programmes de recherche impliquant des partenaires malgaches (Ministère de la Santé, Universités) mais aussi internationaux (CDC, CRVOI, Université de Floride, etc.).

En 2011, les activités de recherche de l'unité portaient sur :

- La surveillance de la Grippe et des Infections Respiratoires à Madagascar : fiche **SurGIR**
- La surveillance des Arboviroses à Madagascar : fiche **SurvArbo**
- La surveillance des Paralysies Flasques Aiguës et de la Poliomyélite à Madagascar : fiche **PFA**
- La surveillance de la Rougeole à Madagascar : fiche **SurveRo**.
- L'étiologies des Infections respiratoires aiguës hospitalisées (SARI) : fiche **SDRA**
- La détection des Lyssavirus, Paramyxovirus et Coronavirus chez les mégachiroptères malagasy : **LyCorn**
- Les recombinaisons entre poliovirus et entérovirus humain de type C : un nouveau modèle d'évolution et d'émergence : fiche **RecPolioCoxEmerge**
- La co-circulation, interactions et évolution des entérovirus C et des poliovirus : fiche **HEV C et Poliovirus**

En 2011, l'un des faits marquants pour l'unité de virologie a sans nul doute été la signature en novembre d'une convention entre l'IPM et le Ministère de la Santé Publique sur la mise en place de sites de diagnostic de la grippe au sein des CHU de Mahajanga et Toamasina. Cette convention permettra de développer de nouvelles capacités de diagnostic au niveau du pays.

Toujours dans le cadre de l'appui au Ministère de la Santé Publique, l'unité a assisté le Ministère dans la formation des équipes régionales de réponses rapides sur l'ensemble des régions de Madagascar.

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, alimentent l'état des connaissances sur certaines pathologies comme les infections respiratoires aiguës (IRA). L'unité a ainsi participé à la mise en place d'études sur l'étiologie des IRA graves hospitalisées.

D'autres activités de recherche ont aussi pu mettre en évidence la circulation de virus dérivés du vaccin contre la poliomyélite dans la région de Toliara. Ce résultat a permis de déclencher une riposte appropriée du Ministère de la Santé Publique de Madagascar.

Enfin, le LNR Arbovirus a pu mettre en évidence une épidémie de Chikungunya à Vohipeno et confirmer la circulation de Chikungunya et de Dengue aux Comores.

• Personnel de l'unité

Cadres scientifiques

- **Jean Michel Héraud**, PhD, responsable de l'unité
- **Soa Fy Andriamandimby**, MD, adjointe, laboratoire arboviros
- **Richter Razafindratsimandresy**, PhD, adjoint, laboratoire polio et entérovirus
- **Julia Guillebaud**, PhD, centre national de référence pour la grippe

Personnel permanent

- Surveillant 1
- Techniciens 8
- Secrétaire 1
- Agents de laboratoire 4

Stagiaires

- Thèse de sciences 2
- Master de sciences 1

• Productions scientifiques

Publications

- **Andriamandimby SF, Marianneau P, Rafisandrantantsoa JT, Rollin PE, Héraud JM, Tordo N, Reynes JM.** Crimean-Congo hemorrhagic fever serosurvey in at-risk professionals, Madagascar, 2008 and 2009. *J Clin Virol* 2011; **52**(4) : 370-2.
- **Bessaud M, Joffret ML, Holmblat B, Razafindratsimandresy R, Delpeyroux F.** Genetic relationship between cocirculating Human enteroviruses species C. *PLoS One* 2011; **6**(9) : e24823.
- **Bialuk I, Whitney S, Andresen V, Florese RH, Nacsa J, Cecchinato V, Valeri VW, Héraud JM, Gordon S, Parks RW, Montefiori DC, Venzon D, Demberg T, Guroff MR, Landucci G, Forthal DN, Franchini G.** Vaccine induced antibodies to the first variable loop of human immunodeficiency virus type 1 gp120, mediate antibody-dependent virus inhibition in macaques. *Vaccine* 2011; **30**(1) : 78-94.
- **Cardinale E, Roger M, Elissa N, Faharoudine A, Girard S, Halifa M, Jaumally MR, Héraud JM, Lalaonirina BA, Laurette S, Lasnes L, Licciardi S, Maquart M, Melanie J, Meenowa D, Olive MM, Rakotoharinome M, Rakotondravao M, Ravaomanana J.** Le réseau régional AnimalRisk : de la surveillance à la recherche dans l'Océan Indien. Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation 2011 : 43/S spécial DOM-TOM : 8-12.
- **Carroll SA, Reynes JM, Khristova ML, Andriamandimby SF, Rollin PE, Nichol ST.** Genetic evidence for Rift Valley fever outbreaks in Madagascar resulting from virus introductions from the East African mainland rather than enzootic maintenance. *J Virol* 2011; **85**(13) : 6162-7.
- **Chevalier V, Rakotondrafara T, Jourdan M, Héraud JM, Andriamanivo HR, Durand B, Ravaomanana J, Rollin PE, Rakotondravao R.** An unexpected recurrent transmission of Rift Valley fever virus in cattle in a temperate and mountainous area of Madagascar. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; **5**(12) : e1423.
- **Gordon SN, Cecchinato V, Andresen V, Héraud JM, Hryniewicz A, Parks RW, Venzon D, Chung HK, Karpova T, McNally J, Silvera P, Reimann KA, Matsui H, Kanehara T, Shinmura Y, Yokote H, Franchini G.** Smallpox vaccine safety is dependent on T cells and not B cells. *J Infect Dis* 2011; **203**(8) : 1043-53.
- **Jeanmaire EM, Rabenarivahiny R, Biarmann M, Rabibisoa L, Ravaomanana F, Randriamparany T, Andriamandimby SF, Diaw CS, Fenozara P, de La Rocque S, Reynes JM.** Prevalence of Rift Valley fever infection in ruminants in Madagascar after the 2008 outbreak. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011; **11**(4) : 395-402.
- **Ratovonjato J, Olive MM, Tantely LM, Andrianaivolambo L, Tata E, Razainirina J, Jeanmaire E, Reynes JM, Elissa N.** Detection, isolation, and genetic characterization of Rift Valley fever virus from Anopheles (Anopheles) coustani, Anopheles (Anopheles) squamosus, and Culex (Culex) antennatus of the Haute Matsiatra region, Madagascar. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011; **11**(6) : 753-9.
- **Rajatonirina S, Héraud JM, Randrianasolo L, Razanajatovo N, Ramandimbisoa T, Ratsitorahina M, Richard V.** Pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus outbreak among boarding school pupils in Madagascar: compliance and adverse effects of prophylactic oseltamivir treatment. *J Infect Dev Ctries* 2011; **5**(3) : 156-62.
- **Razanajatovo NH, Richard V, Hoffmann J, Reynes JM, Razafitrimo GM, Randremanana RV, Héraud JM.** Viral etiology of influenza-like illnesses in Antananarivo, Madagascar, July 2008 to June 2009. *PLoS One* 2011; **6**(3) : e17579.
- **Reynes JM, Andriamandimby SF, Razafitrimo GM, Razainirina J, Jeanmaire EM, Bourhy H, Héraud JM.** Laboratory surveillance of rabies in humans, domestic animals, and bats in Madagascar from 2005 to 2010. *Adv Prev Med* 2011; 727821.
- **Van Kerkhove MD, Vandemaele KA, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, Carlino LO, Owen R, Paterson B, Pelletier L, Vachon J, Gonzalez C, Gongjie Y, Zijian F, Chuang SK, Au A, Buda S, Krause G, Haas W, Bonmarin I, Taniguchi K, Nakajima K, Shobayashi T, Takayama Y, Sunagawa T, Héraud JM, Orelle A, Palacios E, van der Sande MA, Welders CC, Hunt D, Cutter J, Lee VJ, Thomas J, Santa-Olalla P, Sierra-Moros MJ, Hanshaoworakul W, Ungchusak K, Pebody R, Jain S, Mounts AW.** Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. WHO Working Group for Risk Factors for Severe H1N1pdm Infection. *PLoS Med* 2011; **8**(7) : e1001053.

Communications affichées

- **Olive MM, Andriamanampy N, Andrianaivo Barivelo TD, Andrianaivolambo L, Nomenjanahary LA, Cardinale E, Chevalier V, Elissa N, Goodman SM, Maquart M, Rafisandrantantsoa JT, Rakotoharinome VM, Rakotondravao R, Randrianandrianina F, Rasolofoniaina J, Ratsimandresy N, Ravaomanana J, Razafindralambo N, Reynes JM, Soarimalala V, Héraud JM.** Rift Valley Fever researches in Madagascar: understanding of persistence and spread mechanisms of the virus. Colloque International des Jeunes Chercheurs du RIIP, Paris, 10 novembre 2011.
- **Razafindratsimandresy R.** Surveillance des cas de paralysies flasques aiguës à Madagascar pendant l'année 2011 et surveillance des cas suspects de rougeole à Madagascar pendant l'année 2011. Revue Nationale PEV, Antananarivo, Madagascar, 10 septembre 2011.

Communications orales

- **Byabamazima C, Razafindratsimandresy R, Katsande R, Mataruse N, Muitherero C, Mwenda J, Mumba M.** IVD Polio, Measles & New Vaccines Surveillance Labs, Eastern & Southern Africa (ESA). EPI Managers meeting, Harare, Zimbabwe, 22-23 March.
- **Rajatonirina S, Héraud JM, Orelle A, Randrianasolo L, Razanajatovo N, Raolina Rajaona Y, Randrianarivo-Solofoniaina AE, Raharinandrasana H, Rakotosolofo B, Rakotomanana F, Richard V.** The spread of influenza A(H1N1)pdm09 virus in Madagascar through sentinel surveillance network and associated excess mortality in Antananarivo. Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network. 10 November 2011, Paris, France.
- **Rakotoharinome VM, Olive MM, Ravaomanana J, Rakotondravao R, Andriamanampy N, Rasolofoniaina J, Rafisandrantantsoa JT, Andrianaivolambo L, Ratsimandresy N, Elissa N, Héraud JM, Cardinale E.** Etude sur la Fièvre de la Vallée du Rift à Madagascar: comprendre les mécanismes de persistance et diffusion du virus. Colloque conjoint de Parasitologie / Vet 2011, Antananarivo, 10 novembre 2011.
- **Razafindratsimandresy R.** Surveillance des cas de paralysies flasques aiguës à Madagascar pendant l'année 2011 et surveillance des cas suspects de rougeole à Madagascar pendant l'année 2011. Revue Nationale PEV, Antananarivo, Madagascar, 10 septembre 2011.
- **Razanajatovo NH, Nomenjanahary LA, Randrianandrianina FH, Héraud JM.** Détection et caractérisation moléculaire des coronavirus chez les chauves-souris de Madagascar. Colloque conjoint de Parasitologie / Vet 2011, Antananarivo, novembre.
- **Roger M, Foray K, Licciardi S, Maquart M, Halifa M, Olive MM, Girard S, Faharoudine A, Héraud JM, Cardinale E.** Fièvre de la Vallée du Rift dans l'Océan Indien : les Comores : porte d'entrée du virus? Colloque conjoint de Parasitologie / Vet 2011, Antananarivo, 10 novembre 2011.

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

- Formations données et reçues : 10

ACTIVITES DE RECHERCHE

Projets de recherche en 2011

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
Programme de coopération Scientifique sur les Maladies Animales Emergentes dans l'Océan Indien. Activité sur la Fièvre de la Vallée du Rift à Madagascar (AnimalRisk)	42														×
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)	44			×							×				IPM
Infections à Campylobacter à Moramanga (Campylo Moramanga)	46	×		×											IPM - SCAC/MADES
Etude sur les connaissances, attitudes et pratiques en cas de diarrhées chez les jeunes enfants à Moramanga-Madagascar (CAP Diarrhées)	48				×										IPM
Recherche de Pathogènes chez les mammifères marins à Madagascar (CetaResP)	50	×													×
Children's Antibiotic Resistant infections in Low Income countries (CHARLI)	52	×	×		×										Fondation de la Principauté de Monaco, Monaco
Prévention de la puce chique et de la morbidité associée dans une communauté à faible ressource à Madagascar (Chique)	54				×										IPM - MTM Francfort
Développement de nouveaux tests diagnostic pour la cysticercose (CYRADIA)	56						×								Fonds internes R&D - IPM - Welcome Trust - Ambassade
Drepanocytose et paludisme (Drepal)	58						×								IPM
Etude de la dynamique des résistances aux antibiotiques en milieu communautaire (DynRMC)	60	×			×				×						IPM
Identification de vecteurs potentiels du virus de la Fièvre de la Vallée du Rift (VFVR) à Madagascar (ENTOMORISK)	62				×										×
Etude de la réponse immunitaire chez les enfants vaccinés par le BCG à Madagascar (ETMATACAP)	64				×					×					EDCTP CT
Amélioration d'outils de diagnostic de la peste : Evaluation sur des échantillons cliniques du filtre d'extraction d'ADN (carte FTA) et le kit TibMolbiol pour le diagnostic de la peste par la biologie moléculaire (FTA-Kit-PCR)	65											×			Wellcome Trust Fellowship
Etude comparée des environnements génétiques des gènes de résistance de bactéries gram négatif (GenRBGN)	67	×													IPM
Co-circulation, interactions et évolution des entérovirus C et des poliovirus (HEV C et Poliovirus)	69														×
Mélioïdose (Hmelioid)	71	×			×										ACIP
Détection des Lyssavirus, des Paramyxovirus et des Coronavirus chez les mégachiroptères malgaches (LyCorn)	73														×
Maladies diarrhéiques hospitalisées à Moramanga –Etude castémoin (MADIHO)	75	×	×		×										×
Enquête sur Indicateurs du Paludisme à M/car (MIS2011)	77										×				ICF MACRO
Modélisation du risque de tuberculose pulmonaire et étude de flux des tuberculeux (MORITUB)	79				×										IPM
Séroprévalence de la grippe A(H1N1)pdm à Moramanga (PrevGriPand)	81				×										×
Zoonoses des rongeurs: facteurs environnemental et socio-économique associés aux risques (PRIZM)	82	×			×		×					×			×
Recombinaison entre poliovirus et entérovirus humain de type C : un nouveau modèle d'évolution et d'émergence (RecPolioCoxEmerge)	84														×
Surveillance de la résistance de <i>Plasmodium</i> sp aux antipaludiques (Réseau national d'Etude de la Résistance - paludisme) (RER)	86				×						×				ACIP A16 - Fonds Mondial - OMS
Etude de la réponse immunitaire lors d'une infection pesteuse : interaction hôte animal et <i>Yersinia pestis</i> (RR-Peste)	88						×					×			IPM
Etiologies des Infections respiratoires aiguës hospitalisées (SARI) (SDRA)	90				×										×
Réseau de surveillance sentinelle des maladies à potentiels épidémiques à Madagascar (Sentinelles)	92				×						×				×
Rôle des Siphonaptères associées à la faune sauvage dans la transmission et la diffusion de pathogènes (SIPEST-FSOI)	94				×										×
Système de Suivi Démographique et Sanitaire à Moramanga (SSDS)	96				×										IPM - NSA
Surveillance & Suivi - évaluation des indicateurs entomologiques du Paludisme (SURVENT-PAL)	98			×	×										RTI-USA
Diversité génétique et réponse de l'hôte (TBGEN)	100				×					×					IPM/PTR 202
Les transferts horizontaux sont-ils liés à la virulence du bacille tuberculeux ? (TB-Hits)	101									×					ANR
Etude épidémiologique et moléculaire des souches <i>M. tuberculosis</i> MDR (TB-SLIDE)	103														Bourse du Gouvernement Français
Caractérisation moléculaire et analyse phylogénétique des souches de <i>Vibrio nigrispulchritudo</i> isolées des crevettes de Madagascar (Vibrio)	104								×						IPM
Epidémiologie de la peste en zone rurale à paysages hétérogènes à Madagascar: étude des vecteurs et agents pathogènes (WELLCOME I)	106				×								×		Wellcome Trust Fellowship

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 : 2/05/2012
Co-investigateurs de l'IPM			Lieux des travaux : Sources chaudes d'Antsirabe, Betafo, Ampefy, Ranomafana, Bezaha, Lacs des pangalanes Rasoabe et Ampitabe - MADAGASCAR
<ul style="list-style-type: none"> - Eliane CHUNGUE, Laboratoire d'épidémio-surveillance (LES), echungue@pasteur.mg - Iony RAZANAJATOVO, LES, ionyr@pasteur.mg - Fanjaso RAKOTOMANANA, Unité d'épidémiologie, fanja@pasteur.mg - Mme Alexandra BASTARAUD, Laboratoire d'hygiène des aliments et de l'environnement (LHAE), abastaraud@pasteur.mg - Dr Noro RAVAONINDRINA, LHAE, nravaoni@pasteur.mg 			
Co-investigateurs hors IPM			
<ul style="list-style-type: none"> - 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 : 01/10/2011	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 Antsirabe et Betafo-Ranomafana, du 10 au 11 janvier 2012.

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

- Qualité microbiologique des eaux prélevées à Antsirabe et Betafo-Ranomafana (analyse effectuée au LHAE) : **non conforme**.

- Amibes isolées des eaux chaudes d'Antsirabe et Betafo 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>
	26 (Antsirabe, Betafo)	9 (6 Antsirabe, 3 Betafo)	6 (3 Antsirabe, 3 Betafo)	0
Similarité séquences vs référence amibe	-	97-98%	-	-
Similarité séquences vs référence <i>Naegleria</i>	-	-	86-100%	-

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.

Programme de coopération Scientifique sur les Maladies Animales Emergentes dans l'Océan Indien			AnimalRisk
Activité sur la Fièvre de la Vallée du Rift à Madagascar			
Correspondant : Jean-Michel HERAUD	Email : jmheraud@pasteur.mg	Téléphone : +26120 2241272	Date : 13/06/2012
Co-investigateurs de l'IPM Marie-Marie OLIVE , Unité de virologie, mmolive@pasteur.mg			Lieux des travaux :
Co-investigateurs hors IPM			Districts de Toliara I et II Mampikony I et II.
- Eric CARDINALE , UMR CMAEE, CIRAD/CRVOI, St Denis, La Réunion			
- Michel RAKOTOHARINOME , Direction des Services Vétérinaires, Antananarivo			
- R. RAKOTONDRAVAO , Département de Recherche Zootechnique et Vétérinaire, FOFIFA, Antananarivo			
- Julie RAVAOMANANA , Département de Recherche Zootechnique et Vétérinaire, FOFIFA, Antananarivo			
Date début : 01/01/2010	Date fin : 31/12/2012	Durée (mois) : 24	Budget total :
Financements : Fonds Européens de Développement Régional (FEDER) Région Réunion SCAC Ambassade de France à Madagascar			Aucun
Mots clés : Fièvre de la vallée du Rift, Madagascar, ruminant domestique			

Contexte & justification

Suite aux deux épisodes épidémiques et épizootiques de Fièvre de la Vallée du Rift (FVR) à Madagascar en 2008 et 2009 beaucoup de questions relatives à l'épidémiologie de la maladie à Madagascar sont apparues. La première concerne les causes de la réapparition de la maladie. La première hypothèse est l'introduction du virus via des animaux vivants, des vecteurs, des personnes ou des denrées alimentaires d'origine animales. La seconde hypothèse est la réémergence du virus depuis une ou plusieurs sources (ex. réservoir sauvage vertébré ou arthropode, circulation à bas bruit). De plus, il est nécessaire de savoir si le VFVR est maintenant endémique dans le pays, et de comprendre quelles pourraient être les modes de diffusion de l'infection afin de pouvoir prévenir une éventuelle réémergence. Ainsi, des études pluridisciplinaires ont été mise en place afin de mieux comprendre les mécanismes de persistance, diffusion et d'émergence du virus à Madagascar. Ce travail coordonné par le CIRAD/CRVOI, est organisé en collaboration avec la Direction des Services Vétérinaires (DSV) de Madagascar, le Centre National de la Recherche Appliquée au Développement Rural (FOFIFA-DRZV) et les Unités d'Entomologie Médicale et de Virologie de l'IPM. Nous ne présenterons ici que le suivi de bovins.

Objectifs

1. Déterminer si le VFVR circule encore dans l'île.
2. Déterminer les mécanismes biologiques intervenant dans la maintenance de cette circulation.

Méthodes

Cent soixante-dix-huit jeunes bovins ont été identifiés, suivis et prélevés mensuellement d'avril 2010 à juin 2011 dans 2 zones pilotes agro-écologiquement différentes : les districts de Toliara I et II (Région Atsimo-Andrefana) et les districts de Mampikony I et II (région Sofia). Les prélèvements de sérums conservés dans de l'azote liquide ont été acheminés à l'IPM. Les prélèvements ont été testés pour une recherche d'IgM et d'IgG dirigées contre le VFVR à l'IPM. La recherche du VFVR par RT-PCR en temps réel a été réalisée au CRVOI à La Réunion.

Résultats et discussion

Les résultats sérologiques préliminaires montrent 52 séroconversions sur les 2 zones d'étude durant toute l'année de suivi sans qu'aucun cas de FVR n'ait été détecté. Ces résultats suggèrent que le VFVR circulerait à bas bruit, avec peu ou pas de manifestation clinique, dans les 2 zones d'étude. La confirmation des séropositifs par la méthode de séroneutralisation sera réalisée au CIRAD de Montpellier. L'analyse des souches de VFVR responsable de cette circulation est en cours au CRVOI. Dans les 2 zones pilotes, des captures et identifications de moustiques ont été réalisées par l'unité d'Entomologie Médicale de l'IPM afin d'identifier les vecteurs potentiellement impliqués dans la circulation du virus. Une recherche de VFVR a également été réalisée dans des pools monospécifiques de moustiques femelles non gorgées capturées sur les sites d'étude. L'analyse des données relative aux facteurs de risque associés à la circulation du VFVR dans les élevages est prévue pour juillet 2012.

Impact

Une meilleure compréhension de l'épidémiologie de la FVR à Madagascar permettrait de proposer aux autorités responsables de la santé animale, des mesures de contrôle et de lutte adaptées contre la FVR.

Publications

Cardinale E, Roger M, Elissa N, Faharoudine A, Girard S, Halifa M, Jaumally MR, Héraud JM, Lalaonirina BA, Laurette S, Lasne L, Licciardi S, Maquart M, Mélanie J, Meenowa D, Olive MM, Rakotoharinome M, Rakotondravao M, Ravaomanana J. Le réseau régional de surveillance AnimalRisk : de la surveillance à la recherche dans l'Océan Indien. *Bull épidémiol* 2011; **43** : 8-12.

Communications affichées

- **Olive MM, Andriamanampy N, Andrianaivo Barivelo TD, Andrianaivolambo L, Nomenjanahary LA, Cardinale E, Chevalier V, Elissa N, Goodman SM, Maquart M, Rafisandrantantsoa JT, Rakotoharinome VM, Rakotondravao R, Randrianandrianina F, Rasolofoniaina J, Ratsimandresy N, Ravaomanana J, Razafindralambo N, Reynes JM, Soarimalala V, Héraud JM.** Rift Valley Fever researches in Madagascar : understanding of persistence and spread mechanisms of the virus. Colloque International des Jeunes Chercheurs du RIIP, Paris, 10 novembre 2011.

- **Roger M, Foray C, Licciardi S, Maquart M, Halifa M, Olive MM, Girard S, Faharoudine A, Héraud JM, Cardinale E.** Fièvre de la Vallée du Rift dans l'Océan Indien : Les Comores : porte d'entrée du virus? Colloque conjoint de Parasitologie / Vet 2011, Antananarivo, 10 novembre 2011.

Communications orales

- **Rakotoharinome VM, Olive MM, Ravaomanana J, Rakotondravao R, Andriamanampy N, Rasolofoniaina J, Rafisandrantantsoa JT, Andrianaivolambo L, Ratsimandresy N, Elissa N, Héraud JM, Cardinale E.** Etude sur la Fièvre de la Vallée du Rift à Madagascar : comprendre les mécanismes de persistance et diffusion du virus. Colloque conjoint de Parasitologie / Vet 2011, Antananarivo, 10 novembre 2011.

**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 RATOVOVONJATO	Email : ratov@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 401 65	Date de rédaction 01/07/2011
Co-investigateurs de l'IPM - Nohal ELISSA , Unité d'entomologie médicale, nelissa@pasteur.mg - Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA , Unité paludisme, milijaon@pasteur.mg			Lieux des travaux :
Co-investigateurs hors IPM - Raharimanga RAKOTOSON , Programme National de Lutte contre le Paludisme, Ministère de la Santé Publique, Madagascar,			
Date début : Juillet 2011 Date fin: Juillet 2012 Durée (mois) : 12			
Financements : Projet interne sur financement propre de l'Institut Pasteur de Madagascar			
Mots clés : Paludisme, vecteurs, insecticides, résistance			Budget : 7 500,00 €

Contexte & justification

A Madagascar, la lutte contre le paludisme demeure une priorité pour le gouvernement. Depuis son introduction en 1949, l'insecticide chimique reste un moyen efficace pour lutter contre les vecteurs de cette maladie dans la majeure partie de l'île. Dans le cadre du plan stratégique 2007-2012 visant l'élimination du paludisme à Madagascar, la lutte antivectorielle - incluant l'aspersion intradomiciliaire 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. Au vu de cet objectif, il s'avère important de disposer des données récentes et fiables sur la sensibilité aux insecticides des vecteurs du paludisme à l'échelle du pays et d'identifier, en cas de résistance confirmée, les mécanismes moléculaires impliqués.

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 : 1- Evaluer la sensibilité aux insecticides d'*An. gambiae*, *An. arabiensis* et *An. funestus* selon le standard OMS. 2- Détecter par PCR, en cas de résistance phénotypique confirmée, les éventuels gènes de résistance aux insecticides.

Matériel

1. Les moustiques : Trois types d'échantillons de moustiques sont utilisés pour cette étude :

a- des moustiques trouvés résistants après tests de sensibilité (standard OMS) réalisés par l'équipe du service d'Entomologie du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) de Madagascar;

b- des moustiques adultes issus de l'élevage des larves et/ou des œufs de moustiques adultes collectés lors des enquêtes entomologiques transversales menées par l'équipe de l'IPM depuis juillet 2011 et dont leur sensibilité aux insecticides est évaluée ;

c- des moustiques conservés à -20°C, collectés lors des enquêtes entomologiques réalisées de 1999 jusqu'en 2010 par l'équipe de l'IPM, qui serviront de moustiques de référence en cas de détection de résistance phénotypique dans les échantillons de moustiques collectés à partir du mois de juillet 2011.

2. Les sites d'étude : Dans le cadre du projet interne financé par l'IPM, 6 sites d'études : Marovoay, Fénérive Est, Ihosy, Manakara, Amparafaravola, Antananarivo ont été choisis après inventaire des moustiques conservés depuis 1999 à -20°C à l'IPM.

Méthodes

1- Inventaire et extraction d'ADN d'anophèles vecteurs du *Plasmodium* humain collectés par les équipes de l'unité d'Entomologie Médicale de l'IPM et celle du Service d'Entomologie du PNLN depuis l'année 1999 à décembre 2011 et qui sont conservés à -20°C à l'IPM.

2- Test de sensibilité aux insecticides des moustiques adultes issus de l'élevage de larves et/ou des œufs de moustiques collectés d'août à décembre 2011. Cinq insecticides (sur papiers imprégnés) : Deltaméthrine 0,05%, Perméthrine 0,75% (Pyréthroïdes), Bendiocarbe 0,1% (Carbamate), DDT 4% (Organochloré), Fénitrothion 1% (Organophosphoré) ont été testés.

3- Identification par PCR et détermination des formes moléculaires des moustiques des espèces membres du complexe *An. gambiae*.

4- Détection par PCR des mutations associées à la résistance des moustiques aux insecticides (recherche sur des moustiques résistants et sur des témoins à statut indéterminé) :

- mutations associées à la résistance au DDT et aux Pyréthriinoïdes (*kdrOuest* & *kdrEst*),
- mutation associée à la résistance aux Carbamates et aux Organophosphorés (mutation *Ace-1R*).

Résultats & discussion

Standardisation et/ou mise en place de techniques utilisées pour le génotypage des moustiques : 1- pour *Anopheles arabiensis* et *An. gambiae* : identification simultanée des membres du complexe *An. gambiae* et de leurs formes moléculaires M & S, 2- pour *An. funestus* : identification des membres du complexe *An. funestus*, 3- PCR pour la détection des mutations au niveau du gène *kdr* Est & *kdr* Ouest et au niveau du gène *Ace-1R*.

- Les tests ont montré une résistance d'*An. arabiensis* d'Alasora (Antananarivo) au DDT 4% et une sensibilité au Bendiocarbe 0,1%; Deltaméthrine 0,05%, Perméthrine 0,75% et au Fenitrothion 1%. Quant aux *An. gambiae s.l.* de Mahakary (Amparafaravola), ils sont tolérants à la Perméthrine 0,75% mais sensibles aux quatre autres produits insecticides testés. Tandis que *An. gambiae s.l.* d'Ambolomoty (Marovoay) est sensible à la Deltaméthrine 0,05%

- Sur un total de 144 *An. arabiensis* testés, aucun individu n'a été trouvé porteur de gène mutant associé à la résistance aux insecticides.

Impact

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.

Infections à Campylobacter à Moramanga			Campylo Moramanga
Correspondant : Rindra V RANDREMANANA	Email : rrandrem@pasteur.mg	Téléphone : 261 20 22 412 72	Date de rédaction 27/04/2012
Co-investigateurs de l'IPM			Lieux des travaux : Moramanga
- Arthur RANDRIAMANANTENA, Unité d'épidémiologie, arthur@pasteur.mg			
- Frédérique RANDRIANIRINA, Centre de biologie clinique, frederique@pasteur.mg			
Date début : 19/01/2010 Date fin : 31/05/2012 Durée (mois) : 29			
Financements :			
- Institut Pasteur de Madagascar			
- Coopération française-projet Mades			
Mots clés : Infection à Campylobacter, diarrhées, enfants, milieu rural, Madagascar			Budget total : 50 000€

Contexte & justification

Les Campylobacters sont une des principales étiologies des diarrhées dans le monde avec près de 400 millions de cas par an. Dans les pays développés, les enfants et les adultes présentent un risque comparable d'infection. Dans les pays en développement (PED), où les Campylobacters sont endémiques, l'infection est limitée aux enfants, suggérant un niveau d'exposition tôt dans la vie et l'acquisition d'une immunité. Une étude transversale menée en 2008 en milieu communautaire par l'Institut Pasteur de Madagascar dans 14 districts de Madagascar chez les enfants de moins de 5 ans a montré que Campylobacter était le 2^{ème} agent étiologique isolé chez les enfants diarrhéiques après les parasites. La prévalence la plus élevée d'infection à Campylobacter, à 20,7%, a été observée dans le district de Moramanga. Toutefois, la pathogénicité de Campylobacter n'a pas été mise en évidence. La population rurale de Moramanga pourrait être exposée aux Campylobactériose du fait des mauvaises conditions d'hygiène, des problèmes d'accès à l'eau potable et la cohabitation avec les animaux d'élevage. Faute de système de surveillance de Campylobactériose, il est difficile d'estimer la morbidité liée à ce pathogène.

Objectifs

Etudier l'épidémiologie des Campylobactérioses et identifier les facteurs de risque potentiels de diarrhées par infection à Campylobacter à Moramanga.

Méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte dynamique d'enfants inclus à moins de 2 ans et suivis jusqu'à l'âge de 3 ans dans 2 Fokontany : Befotsy et Ampitambe, district de Moramanga. A l'inclusion, une enquête socio-démographique de chaque ménage a été effectuée. Un suivi bihebdomadaire des enfants a été réalisé pour identifier les cas de diarrhées. En cas de diarrhée en cours ou récente, un échantillon de selles a été collecté pour recherche de Campylobacter. Tous les 2 mois, pour chaque enfant de la cohorte, une biométrie systématique a été réalisée ainsi qu'un prélèvement de selles pour recherche de Campylobacter. En même temps, un adulte du même foyer que l'enfant a fait l'objet de prélèvement de selles en vue d'étudier le portage familial de Campylobacter, si son foyer a été tiré au sort (70 foyers ont été prévus pour chaque visite bimestrielle). Une enquête bi-annuelle sur le niveau d'hygiène des foyers a été réalisée. L'exposition environnementale de la population aux Campylobacter a été estimée par l'étude de la prévalence de Campylobacter dans la population avicole et dans l'eau de boisson. Des suivis coprologiques ont été effectués en bi-annuel (saison sèche et saison humide) sur des écouvillons cloacaux de volailles issus de ménages tirés au hasard, tous les points d'eaux collectifs et quelques stocks d'eaux des ménages.

Résultats et discussion

Pendant une année (01/2010-01/2011), 356 enfants ont participé à l'étude, 41,8% de ces enfants ont eu au moins 1 épisode d'infection à Campylobacter. L'incidence annuelle des diarrhées a été de 1,1 épisode/enfant (IC 95% : 0,5-1,6), les enfants de moins de 12 mois étaient les plus touchés avec une incidence annuelle de 1,8 épisode/enfant. Le risque d'acquérir une nouvelle infection à Campylobacter était élevé au cours du passage de l'âge de 6 à 23 mois, les risques relatifs étaient respectivement de 6,3 (IC 95%: 3.2-12,4), 3,8 (IC 95% : 1,9-7,5) et 2,8 (IC 95% : 1,4-5,8) pour les 6-11, 12-17 et 18-23 mois. L'incidence annuelle d'infection symptomatique était de 2,7 épisode pour 10 enfants, la période la plus à risque était celle entre 6 à 11 mois (RR : 3, IC 95% : 1,5-6.1). Par la suite, les enfants continuaient à excréter du Campylobacter sans symptômes. De mars à novembre 2011, 156 adultes ont participé à l'étude sur le portage familial, le taux de participation était faible, de 44,5% en moyenne (étendue 22,8%-58,5%). Parmi

les 140 prélèvements partiellement analysés de mars à septembre 2011, 4 prélèvements (2,8%) ont été positifs à *Campylobacter*. L'enquête en saison sèche chez les volailles a été menée en octobre 2011, 235 prélèvements (77,5% des prélèvements attendus) ont été obtenus. La prévalence de *Campylobacter* chez les volailles était de 7,6% (18 /235). L'investigation en saison humide a été menée en mars 2012, les analyses biologiques des prélèvements sont en cours. *Campylobacter* a été isolé dans 3 (2,6%) des 114 prélèvements d'eaux obtenus en saison sèche : 4,8%(2/41) dans les prélèvements d'eaux collectifs, 1,4% dans les stocks d'eaux des ménages. Nos résultats chez les humains concordent avec ceux observés dans d'autres PED quant à l'association de l'infection avec l'âge et la diminution du taux d'isolement de *Campylobacter* avec l'âge suggérant le développement d'une immunité. Les âges de risque élevé d'infection coïncidaient avec l'âge d'introduction d'aliments autres que le lait maternel ou l'âge d'augmentation des contacts avec l'extérieur. Les résultats partiels de l'étude (saison sèche) chez les volailles ont montré une prévalence faible de *Campylobacter* par rapport à celle trouvée au Pérou (50.7%). En revanche, la prévalence de *Campylobacter* dans les stocks d'eau de boisson des ménages était nettement plus élevée par rapport à celle trouvée au Pérou (aucun germe n'a été isolé). Le contexte de l'étude n'est pas similaire, des analyses plus approfondies devraient être menées.

Impact

Cette étude permettra d'obtenir des indicateurs épidémiologiques indispensables pour les décideurs en santé publique. La connaissance des facteurs de risque (hygiène, eau de boisson, exposition d'origine avicole,...) pour les infections à *Campylobacter* et/ou les diarrhées permettra de mieux adapter les mesures de lutte ou de prévention.

Publication

- **Randremanana RV, Randrianirina F, Sabatier P, Ratovoson R, A Randriamanantena A, Richard V.** Intestinal infection with campylobacter in a rural cohort in Moramanga, Madagascar. *PLOS One* 2012 (pone-d-12-02573)

Communication affichée

- **Randremanana RV, Sabatier P, Randrianirina F, Ratovoson R, Randriamanantena A, Richard V.** Intestinal infection with *Campylobacter* in rural area of Moramanga, Madagascar. *Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network Paris, 10 November 2011.*

Etude sur les connaissances, attitudes et pratiques en cas de diarrhées chez les jeunes enfants à Moramanga-Madagascar			CAP Diarrhées
Correspondant : Emma RAHARIJAONA	Email : emmahanta@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 30/04/2012
Co-investigateurs de l'IPM Karine RENAUDIE , Unité d'épidémiologie, karine.renaudie@etud.u-bordeaux2.fr			Lieux des travaux : Moramanga, Madagascar
Date début : 01/07/2011 Date fin : 31/12/2011 Durée (mois) : 06			
Financements : Institut Pasteur de Madagascar			
Mots clés : Connaissance, attitude, pratique, diarrhée, enfant, Madagascar			Budget total : 4000 €

Contexte & justification

Les maladies diarrhéiques constituent un problème de santé publique à Madagascar, la proportion des décès dus à des déshydratations sévères par diarrhées a été estimée à 19,8% chez les enfants de moins de 5 ans. L'association entre pratiques alimentaires, de soins et d'hygiène et les maladies diarrhéiques a été démontrée. Les connaissances et les pratiques peuvent influencer à la fois la survenue des maladies diarrhéiques et également leur évolution. Afin de mieux comprendre ces pratiques en elle-même et leurs déterminants, une étude qualitative a été menée dans le district de Moramanga, site de recherche clinique de l'Institut Pasteur de Madagascar.

Objectifs

Comprendre les connaissances, les attitudes et les pratiques en cas de diarrhées chez les jeunes enfants à Moramanga.

Méthodes

Il s'agit d'une étude qualitative avec : **i)** des groupes de discussion (« Focus group ») composés de mères, de grand-mères et de pères résidant en ville aux environs du Centre de Santé Maternelle et Infantile (CSMI) de Moramanga, dans une zone rurale à proximité d'un Centre de Santé de Base niveau 1 d'Ambodiakatra et dans une zone rurale enclavée de Farahevitra loin d'un centre de santé; **ii)** des entretiens individuels menés auprès des professionnels de santé (médecins, paramédicaux) et des agents communautaires, pour collecter des informations sur la prise en charge des enfants au cours des épisodes diarrhéiques. Ont été inclus dans les groupes de discussion les mères, grands-mères et pères d'enfants de moins de 30 mois et ayant présenté au moins un épisode diarrhéique au cours des 6 mois précédant l'enquête, ils ont été divisés en groupes selon leur expérience (ayant eu un ou plus d'un enfant). Les données obtenues à partir des groupes de discussion ont été retranscrites sur ordinateur en malagasy puis traduites en français par 2 traducteurs. La synthèse des traductions a été réalisée par 2 personnes différentes. Ces entretiens ont été complétés par des observations participatives faites au niveau des ménages d'enfants diarrhéiques. Les données obtenues ont été analysées avec le logiciel QSR N vivo 9.

Résultats et discussion

Les résultats préliminaires de l'étude ont montré que la santé et le traitement des maladies diarrhéiques ne semblent pas être des priorités pour la population des zones enquêtées de Moramanga. Les problèmes financiers constituent les principales causes de blocage pour le recours aux soins dans les centres de santé. Ce qui favorise l'utilisation de la médecine traditionnelle. La recommandation par rapport à l'augmentation de la quantité d'eau ou de liquides devant être pris par l'enfant au cours des épisodes diarrhéiques est assez bien connue (eau de riz, eau bouillie) ainsi que l'administration de Sel de Réhydratation Orale. Toutefois, nos résultats ont montré que le SRO n'est pas utilisé convenablement (durée, quantité et dose). Les connaissances sur les causes, les conséquences et les moyens de prévention des diarrhées sont limitées. Les professionnels de santé interrogés ont des pratiques différentes de prise en charge des patients. Les campagnes de sensibilisation ont été perçues par la population comme des « discours moralisateurs ».

Impact

Cette étude a permis d'avoir un aperçu sur les connaissances, les attitudes et les pratiques des personnes susceptibles de prendre des décisions thérapeutiques au cours des épisodes diarrhéiques des jeunes enfants. Elle permettra de formuler des recommandations pour améliorer la lutte et/ou la prévention contre les maladies diarrhéiques : renforcement de campagnes d'information, éducation et de communication que ce soit en terme de compétence des agents communautaires, ou en terme de la campagne elle-même. Du point de vue scientifique, elle permettra d'identifier les points essentiels, lesquels devront être abordés lors d'une enquête quantitative ultérieure sur le recours aux soins en cas de diarrhées chez les enfants.

Publications : néant

Communication affichée

- **Reaudie K, Engebretsen IMS, Rogier C, Raharijaona E, Richard V.** Knowledge, Attitudes and Practices addressing young child diarrhoea in Moramanga, Madagascar : the Mosaique cross cultural qualitative study. *Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network Paris, 10 November 2011.*

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 22/02/2012
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 : Institut Pasteur de Madagascar, Projet Interne 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 rapportées. 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. Le portage des professionnels au contact de ces mammifères marins n'a cependant jamais été inventorié. 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 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 et observés après 72h et puis une fois par semaine pendant 3 mois. Une colonie de chaque morphotype a été repiquée et son identification réalisée (coloration Gram, galeries API, test coagulase, ...). En deuxième partie, une amplification sur le gène ARNr 16S avec des amorces universelles sera réalisée et les amplicons seront séquencés par la technologie 454. Les séquences seront par la suite comparées aux séquences connues sur les bases de données.

Résultats et 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 megaterium* (à confirmer), et un *Chryseobacterium indologenes*. La partie métagénomique sera réalisée courant 2012 et devrait permettre de détecter les bactéries n'ayant pas pu être cultivées.

Malgré le faible nombre et la faible diversité de micro-organismes identifiés jusqu'à ce jour, cette approche pourrait être répétée auprès d'autres mammifères marins, d'autres populations de mammifères, ou encore à une autre période de la saison de migration. L'étude des flores des professionnels au contact de ces mammifères marins mériteraient aussi d'être investiguées.

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.

Dans un premier temps, cette étude participe à améliorer les connaissances de l'écosystème viral et bactérien chez des mammifères marins largement sous-étudiés. Il s'agit de plus d'un projet collaboratif entre deux unités de l'IPM impliquées à part égales, mais aussi entre deux institutions malgaches (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

- Communications orales lors des réunions hebdomadaires auprès des membres et partenaires CetaMada au cours de la mission.

- Parution et citation de l'IPM dans les activités scientifiques de CetaMada (dont la vidéo soumise par CetaMada à la 19^{ème} biennial sur la biologie des mammifères marins, Tampa, Florida, novembre 2011).

Children's Antibiotic Resistant infections in Low Income countries			ChARLI
Correspondant : Benoit GARIN	Email : bgarin@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 590 10	Date de rédaction 20/02/2012
Co-investigateurs de l'IPM			Lieux des travaux :
<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 			Antananarivo, Moramanga
Co-investigateurs hors IPM			
<ul style="list-style-type: none"> - Didier GUILLEMOT, Bich-Tram Huynh, PhEMI, Unité de Pharmacologie et maladies infectieuses (PhEMI), Institut Pasteur, Université de Versailles St Quentin, Paris - Pédiatrie de Befelatana - Pédiatrie de Tsaralalana - Maternité de Befelatana - OSTIE - Clinique Ste Fleur - Clinique St François d'Assise 			
Date début : 01/04/2012	Date fin : 01/04/2014	Durée (mois) : 24	
Financements :			Budget total :
Fondation de la Principauté de Monaco, Monaco			environ 250000 €
Mots clés : Infections pédiatriques, résistances aux antibiotiques, communautaire			

Contexte & justification

Comme le soulignent les objectifs du Millennium 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 utilisées, 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.

Ceci soulève 3 questions :

1. Tout d'abord, celle d'une mesure plus fiable des taux d'incidence des infections à BMR chez l'enfant et notamment lors des premières semaines de vie, ainsi que leur fraction attribuable de la morbidité et de la mortalité dans cette classe d'âge.

2. Ensuite, celle des déterminants des infections à BMR et la mesure de ce qui est attribuable à l'usage des antibiotiques et à la transmission de ces bactéries qu'il s'agisse de la transmission verticale (mère-enfant) ou de la transmission horizontale, à domicile ou en milieu de soins.

3. Enfin, celle des conséquences cliniques et de santé publique de ces infections à BMR chez les jeunes enfants et leur entourage.

Objectifs

1. Mesurer l'incidence des infections bactériennes néonatales et de l'enfant (sensibles ou résistantes).
2. Mieux caractériser l'étiologie bactérienne et la sévérité des infections néonatales dans les pays à faibles revenus.
3. Etudier la transmission verticale des bactéries multirésistantes (part des BMR issues de la mère *versus* issues de l'environnement/entourage).
4. 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. Les enfants sont recrutés à partir des mères enceintes lors de la dernière consultation prénatale. L'exhaustivité du recrutement des naissances vivantes dans la population/zone géographique rural/urbain est recherchée.

Suivi

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 Centre de Biologie Clinique (CBC) de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM).

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 assurant la prise en charge de l'enfant. Dans le cas d'une bactérie résistante aux antibiotiques, le traitement est fourni aux médecins, notamment lorsque l'imipénème est nécessaire.

Biobanque

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

Résultats et discussion

Toutes les structures malagasy participantes ont été contactées et sensibilisées aux objectifs et à la logistique du projet. L'écriture du projet et des questionnaires de même que le budget, sont précisés progressivement. Une mission, avec 2 personnes de l'Unité de l'IPM, a été menée en novembre 2011 au cours de laquelle une réunion avec les pédiatres malagasy a été organisée.

Impact

Un tel dispositif d'investigation multicentrique, permettant un recueil standardisé des données cliniques et microbiologiques, répond à un besoin réel d'amélioration des connaissances au niveau international. 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 et les supports génétiques de ces résistances; ce travail permettra aussi de guider le choix des traitements empiriques et à terme, pour aider à l'amélioration globale des soins que nécessitent ces infections par l'élaboration de "guidelines" mieux adaptés aux spécificités locales. Ce projet permettra de mettre en œuvre un système de surveillance des résistances aux antibiotiques des infections infantiles.

Enfin, les perspectives qu'offre la constitution d'une telle cohorte peuvent évidemment être nombreuses et riches. Il semble notamment pertinent de considérer la possibilité de partenariats industriels. En effet, 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, commercialisés ou en développement (pneumocoque, entérobactérie, staphylocoque ...) et d'outils de diagnostics rapides (test bactériologique, recherche rapide de résistance...).

Publications : néant

Communications orales ou affichées : néant

Prévention de la puce chique et de la morbidité associée dans une communauté à faible ressource à Madagascar

Chique

Correspondant : **Vaomalala RAHARIMANGA** Email : **rvmalala@pasteur.mg** Téléphone : **+ 261 20 22 412 72**

Date de rédaction
30/04/2012

Co-investigateurs de l'IPM

- **Charles Emile RAMAROKOTO**, Unité d'épidémiologie, charlesr@pasteur.mg
- **Lina RAKOTOSON**, Unité d'épidémiologie, lina@pasteur.mg
- **Marlène THIELECKE**, marlene.thielecke@googlemail.com

Lieux des travaux :
**Hameau de
Tanambe II et
de Tanambaovao
Commune
Andasibe, district
Moramanga ,
Madagascar**

Co-investigateurs hors IPM

- **Fanomezantsoa Haja Lina RANDRIAMANANTENA**, Division de lutte contre les puces chiques, Ministère de la Santé Publique de Madagascar
- **Pr Hermann FELDMEIER**, Faculté de Médecine, Université Charité Berlin
- **Dolorès POURLETTE**, Institut de Recherche pour le Développement

Date début : **30/04/2011** Date fin : **31/08/2011** Durée (mois) : **5**

Financements :

- **Médecin pour le Tiers Monde, Francfort, Allemagne,**
- **Institut Pasteur de Madagascar**

Budget total : **14500 €**

Mots clés : **Madagascar, Puces chiques, Zanzarin®, Chaussures, Prévention**

Contexte et justification

La tungose est une zoonose due à la pénétration sous la peau de l'hôte (hommes, animaux domestiques ou sauvages) par la femelle adulte fécondée d'une puce chique appartenant à l'une des deux espèces, *Tunga penetrans* ou *Tunga trimamillata*. L'évolution naturelle de la maladie est auto-limitée mais sans traitement elle peut être débilitante. Inflammation, fissuration, ulcération et abcédassions sont souvent les suites de l'infection pouvant aller jusqu'à la perte de l'orteil. La surinfection peut être aussi présente et entraîne des douleurs intenses et se compliquer de gangrène, de septicémie, de tétanos. Avant l'étude, Madagascar n'avait disposé ni de traitement médical curatif ni de traitement préventif de la puce chique. Le seul traitement efficace était son extraction chirurgicale. Les matériels stériles ne sont pas généralement disponibles en zone d'endémie. Aiguilles, ciseaux, ongles, épines sont employés et pourraient causer plus de mal que de bien. A Madagascar, des substances toxiques étaient aussi appliquées sur la peau avec l'intention de tuer les puces incorporées (pétrole associé ou non à un insecticide). Sans traitement, la puce chique évolue parfois vers des complications graves (infections, amputations...).

Objectifs

L'objectif de l'étude était de déterminer l'efficacité de Zanzarin[®], un répulsif à base d'huile de noix de coco et du port de chaussures dans la prévention de l'infestation et de la morbidité associée à la puce chique chez les individus affectés par l'ectoparasite. L'étude des facteurs de risque liés à la puce chique aussi était effectuée.

Méthodes

Une étude de cohorte randomisée a été réalisée. L'étude s'est déroulée entre juin et août 2011 dans une communauté où la population est fortement infestée par *Tunga penetrans*. La population d'étude a été constituée par les membres des familles, âgés de 5 ans, qui ont au moins 7 lésions de puce chique sur l'ensemble des deux pieds. La population d'étude a été stratifiée en trois cohortes. L'étude a duré 10 semaines et un suivi a été effectué toutes les deux semaines. Au cours de la phase d'intervention : une cohorte a reçu le Zanzarin[®], 2 fois par jour en application sur les 2 pieds ; une cohorte a reçu des chaussures ; une cohorte constitue le groupe témoin et n'a bénéficié ni de chaussures ni d'application du produit. Le critère d'évaluation principal était le nombre moyen de lésions sur l'ensemble des deux pieds avant et après interventions dans chaque cohorte dont : **a-** le nombre total de lésions de puces chiques (vivantes, mortes ou manipulées) **b-** le nombre total de lésions de puces chiques vivantes (stade I à III de Fortaleza). **c-** le nombre total de nouvelles lésions de puces chiques vivantes lors des suivis toutes les deux semaines. Un "taux d'attaque" a été calculé par le rapport **b/a**. Il reflète la dynamique locale de transmission. Le nombre de puces vivantes a été d'autant plus élevé que la transmission était importante. L'index de sévérité ou degré de gravité de la morbidité aigüe et chronique associée à la puce chique a été calculé par la somme des scores attribués aux manifestations cliniques liées à la puce chique. Des critères économiques aussi ont été évalués et concernant le coût du produit Zanzarin et des chaussures. Les réactions adverses, s'il y en avait, liées directement ou non à l'utilisation du produit ont été relevées dans une fiche. A la fin de l'étude, toutes les puces chiques vivantes ont été retirées par les personnels soignants

du centre de santé de base de rattachement avec l'appui des personnels du Programme de lutte contre la puce chique selon le protocole en vigueur du Ministère de la santé. La pédiculose chez les enfants a été traitée par un pédiculocide, le Nyda[®] à la fin de l'étude. Les données ont été traitées anonymement et stockées dans une base ACCESS et analysées par le logiciel EPI INFO.

Résultats et discussion

Cette étude a permis d'estimer la prévalence de la tungose dans 5 hameaux, de mener une étude socio-démographique dans 8 hameaux (résultats en cours d'exploitation) et d'étudier les facteurs de risques des ménages et des individus (1 hameau, résultat en cours d'exploitation) et finalement de mener les études interventionnelles proprement dites. Deux cent dix neuf (219) individus ont participé à l'essai : 72 ont reçu du Zanzarin, 77 des chaussures et 70 témoins ; leur âge moyen était de 26 ans, le sex-ratio de 0,7 et le nombre moyen de lésions par pied était de 11. Lors des suivis successifs, nous avons observé que le Zanzarin a un impact curatif rapide sur les lésions existantes dès le 2^{ème} suivi, le nombre moyen des lésions a diminué significativement de 10,6 à 8,6, tandis que l'effet dû au port de chaussures n'a été constaté qu'au cours du 6^{ème} suivi où ce nombre moyen a diminuer de 14 à 13,1. Dans le groupe contrôle, ce nombre moyen variait de 12,8 à 13,9 au 6^{ème} suivi. En ce qui concerne le nombre moyen de nouvelles lésions par pied, il était de 0,3 dans le groupe "Zanzarin", 2,4 dans le groupe "chaussure" et 2,8 dans le groupe témoin au 2^{ème} suivi. Au 6^{ème} suivi, ce nombre était respectivement de 0,4 ; 1,9 et 3,2 dans le groupe de "Zanzarin", "chaussure" et "témoin". Ces résultats permettent de conclure que le produit Zanzarin a à la fois une action préventive et curative nette sur les lésions dues à la puce chique ainsi que la morbidité associée par rapport au port de chaussures et au groupe "témoin".

Impacts

Le Zanzarin est un produit facile à manipuler et ne présente pas de danger sur la santé. Le produit a un effet à la fois thérapeutique en favorisant la guérison des lésions et prophylactique contre l'apparition des nouvelles lésions. Le port de chaussures est aussi prophylactique si le port est permanent, mais l'amélioration de l'infestation est plus tardive par rapport au Zanzarin. Le port de chaussure nécessite une bonne sensibilisation car plusieurs facteurs limitent ce port, entre autre le coût, le travail au champ, le gêne à cause des odeurs. Les résultats de cette étude ont permis d'identifier pour la santé publique un outil de traitement médical et de prévention de la puce chique. Les participants enquêtés sont majoritairement satisfaits d'avoir participé à l'étude perçue comme un bienfait pour eux.

Publication : 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 3/9/2012
Co-investigateurs de l'IPM			Lieux des travaux :
<ul style="list-style-type: none"> - Anjanirina RAHANTAMALALA, Unité d'immunologie, anjanirina@pasteur.mg - Mahenina RAKOTONDRAZAKA, Unité d'immunologie, mahenina@pasteur.mg - Stagiaires : J RAZAFIMAHEFA, S RAMIANDRISOA, V RASOAMAMPIANINA, M BOUSSARD 			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 : Fonds internes R&D; Projet interne IPM; Welcome trust; Ambassade de France			Budget total : 70 000 euros
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 TDR utilisables dans les dispensaires utilisant des antigènes recombinants. Pour cela, nous mettons en œuvre une stratégie de screening bio-guidé de ces protéines en utilisant des sangs des malades atteints de cysticerose. De même, des tests diagnostic de confirmation de la maladie 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.

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 cysticerose 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 cysticerose 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 parasites 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 parasites est en cours, utilisant du sang de cochons contaminés. Des antigènes d'intérêt ont été identifiés et sont en cours d'étude. La capacité de clonage moléculaire ont été développées au laboratoire (*Escherichia coli*) et des collaborations ont été établies pour mettre en place le système *Leishmania tarentolae* à l'IPM (clonage eucaryote).

- 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 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 (DEA soutenu, en cours de publication).

- Evaluer l'intérêt de la réponse immunologique cellulaire dans le diagnostic de la NCC

Nous avons réalisé une étude de screening des protéines de cysticerques par un test de transformation lymphoblastique utilisant des PBMC de malades épileptiques suspects ou non de NCC. Les premières expériences montrent l'intérêt des protéines de liquide de cysticerque pour différencier les patients sains des patients malades. La même stratégie a été développée pour le cochon (en cours de publication).

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 cysticerose à mi-parcours de l'engraissement des cochons.

Publication : néant

Communication orale

- **Razafimahefa J, Rakotondrazaka M, Chakir I, Razakandrainibe R, Franchard T, Randrianarison M, Zodaly N, Andriantseheno M, Jambou R.** Performance of serological and PCR examinations of the spinal cord fluid for the diagnostic of neurocysticercosis. *American Soc Trop med hygiene*, Philadelphie 4-8 decembre 2011.

Drépanocytose et paludisme			Drepal
Correspondant : Romy RAZAKANDRAINIBE	Email : romy@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 3/9/2012
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 - Statgiaires : C AVANZY, T RATSITOHARANA, I CHAKIR, F UMUHOZA 			
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 : Fonds internes, 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 artésunate. 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 cytométrie 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 stage trophozoite) 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. Ceci peut s'expliquer, soit par la sélection des hématies par le parasite lors de l'invasion, soit par la modification très précoce du taux en calcium juste après l'invasion. 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 également standardisés au laboratoire : **i**) essai de cytotoxicité (par marquage au CFSE) et étude des flux calciques en flow cytométrie, **ii**) analyse de l'expression des gènes en Q-PCR (ICAM, IL8, IL6R, ..), **iii**) essai d'adhésion des cellules marquées au PKH (hématie, THP1 et monocytes), **iv**) analyse du flux transcellulaire (diffusion du Lucifer yellow) **v**) analyse de l'apoptose (TUNNEL essai, caspase 3-7).

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

Communications affichées

Razakandrainibe R, Hasina T, Rakatovoa D, Rasoloharimanana L, Jambou R. Calcium and erythrocyte invasion during Sickle cell anemia. *American Society of Trop med hyg.* Philadelphie 4-8 décembre 2011.

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 20/02/2012
Co-investigateurs de l'IPM			Lieux des travaux : Beontsa, Madagascar
<ul style="list-style-type: none"> - Perlinot HERINDRAINNY, Unité d'épidémiologie, perlinot@pasteur.mg - Natasha DUBOIS, Unité de bactériologie expérimentale, ndubois@pasteur.mg - Eliane CHUNGUE, LHAE, echungue@pasteur.mg - Noro RAVAONINDRINA, LHAE, nravaoni@pasteur.mg 			
Co-investigateurs hors IPM			
- Sylvie NAZARET , Ecologie Microbienne, Université Claude Bernard, Lyon, France			
Date début : 01/04/2012		Date fin : 01/04/2013	Durée (mois) : 12
Financements : Projet Interne			
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). Un effort important de surveillance et de compréhension de la circulation de ces souches a été mené depuis quelques décennies en milieu hospitalier, de manière à trouver des mesures de prévention adaptées. L'hôpital ayant été longtemps considéré comme le principal responsable de la genèse et de la diffusion des résistances des bactéries aux antibiotiques, 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. Pourtant les résistances aux antibiotiques existent en milieu communautaire. L'homme se contamine principalement par contacts interhumains et au décours de soins médicaux, mais les animaux, les aliments, l'eau et les sols sont aussi des vecteurs de la contamination humaine. Ces souches résistantes aux antibiotiques peuvent circuler entre l'hôpital et la communauté, dans les deux sens.

Objectifs

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

Méthodes

L'étude se répartie en deux phases, une étude préliminaire et une étude de suivi longitudinal.

L'étude préliminaire a pour objectif d'identifier 6 foyers familiaux dont le suivi s'étendra sur une année.

Le suivi longitudinal se propose de suivre les 6 foyers familiaux identifiés pendant un an.

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

Les procédures d'inclusion respectent les recommandations internationales concernant les études cliniques et le projet a été soumis au Comité d'Éthique Malagasy.

L'étude préliminaire inclut les membres d'environ 20 foyers familiaux possédant des animaux dans leur entourage et sont choisis de manière aléatoire. Des prélèvements de selles sont réalisés chez les membres de ces foyers familiaux et les bactéries résistantes aux antibiotiques présentes dans leur flore intestinale y sont recherchées.

Parmi ces 20 foyers familiaux, 6 sont retenus pour l'étude de suivi sur une année.

Des prélèvements de selles sont alors réalisés tous les deux mois ainsi que des prélèvements de leur environnement à la recherche de bactéries résistantes aux antibiotiques.

Les événements survenant au cours de cette année de suivi sont notés et comparés aux résultats obtenus (maladies, traitements antibiotiques, hospitalisations, décès, gestion de l'eau).

L'analyse des données est faite dans un but descriptif plutôt qu'analytique, étant donné le faible effectif de cette étude de faisabilité.

Résultats et discussion

Les inclusions n'ont pas débuté.

Impact


Cette étude de faisabilité permettra par l'expérience acquise lors de sa mise en œuvre et les résultats obtenus, de prévoir une étude plus ambitieuse incluant plusieurs sites d'étude. La compréhension des mécanismes d'apparition et de dissémination des résistances en milieu communautaire permettra d'édicter des recommandations sanitaires pour les populations et de réaliser des sensibilisations afin de limiter la circulation de ces bactéries résistantes. Cette étude participera aussi à la compréhension du passage du portage de bactéries résistantes aux antibiotiques, à l'infection.

Publications

Sans objet à ce stade du projet

Communications orales ou affichées

Sans objet à ce stade du projet

Identification de vecteurs potentiels du virus de la Fièvre de la Vallée du Rift (VFVR) à Madagascar			ENTOMORISK
Correspondant : Nohal ELISSA	Email : nelissa@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 590 04	Date de rédaction 1/03/2011
Co-investigateurs de l'IPM			Lieux des travaux : Mampikony et Toliara Madagascar
<ul style="list-style-type: none"> - Michael Luciano TANTELY, Unité d'entomologie médicale, lucinambi@pasteur.mg - Thiery Nirina JEAN JOSE NEPOMICHE, Unité d'entomologie médicale, Jthiery@pasteur.mg - Jean-Michel HERAUD, Unité de virologie, jmheraud@pasteur.mg - Marie-Marie OLIVE, Unité de virologie, mmolive@gmail.com 			
Co-investigateurs hors IPM			
<ul style="list-style-type: none"> - Marianne MAQUART, CRVOI, La Réunion, France - Eric CARDINALE, CIRAD/CRVOI, La Réunion, France - Vincent Michel RAKOTOHARINOME, DSV, Madagascar 			
Date début : 01/03/2011	Date fin : 31/12/2011	Durée (mois) : 8	
Financements : 474/IPM/DAF/Hn/2011 du 10/03/2011			
Fonds de Coopération Régional, via le CRVOI, La Réunion, France			
Mots clés : Virus de la Fièvre de la Vallée du Rift, vecteurs potentiels, Mampikony, Toliara, Madagascar			Budget total : 21 746,00 €

Contexte & justification

La fièvre de la Vallée du Rift (FVR) connaît deux modes de transmission : la transmission directe, la plus fréquente chez l'homme et la transmission vectorielle de règle chez les animaux. Des épizooties surviennent à des intervalles de 5 à 10 ans en Afrique de l'Est. Le virus de la FVR (VFVR) fut isolé pour la première fois à Madagascar en 1979 à partir de pools de moustiques capturés dans la forêt d'Andasibe. De 1990   2008, le virus n'a pas été détecté chez les moustiques malgré sa circulation et son maintien à bas bruit dans le cheptel. Suite aux épizooties de 2008-2009, trois espèces de moustiques ont été décrites "porteuses" du VFVR par les équipes de l'IPM. Cependant, leur rôle effectif dans la transmission reste à prouver.   Madagascar, le risque de r emergence de la maladie est inconnu. Il est probable, soit que le virus circule dans un cycle selvatique et/ou sur le cheptel   très bas bruit, sans manifestations cliniques, soit qu'il existe un risque d'introduction du virus via les Comores de par leur proximité avec la côte africaine et la fréquence des échanges commerciaux. L'identification des vecteurs potentiels du VFVR dans la zone selvatique, autour des cas confirmés et aux portes d'entrée de Madagascar ainsi que leur rôle dans la transmission et/ou l'entretien du cycle de VFVR sont considérés à travers plusieurs études : 1- le projet "RIFT-OI" (cf. rapports d'activité 2008-2010, financement CRVOI), 2- les enquêtes "Emergency livestock and human health response to control the outbreak of Rift Valley Fever in Madagascar" (cf. rapport 2009, financement FAO) et 3- le projet "EntomoRisk". Ce dernier est une composante du projet "AnimalRisk" (cf. rapport 2010).

Objectifs

- 1- Identification des vecteurs du VFVR   Madagascar autour des cheptels suivis dans deux zones pilotes, Mampikony et Toliara;
- 2-  valuation de leur implication dans le maintien et/ou la dissémination du VFVR   Madagascar.

Sites d'étude

L'étude concerne trois communes du district de Mampikony : Mampikony I, II et Bekoratsaka et trois communes des districts de Toliara I et II : Ankililoaka, Andranovory et Ankilibe.

Méthodes

- 1- Collecte par appât animal sous double-moustiquaires et identification de moustiques dans le cheptel des sites pilotes de 2010 à 2011 (en avril 2010 et avril 2011 à Mampikony ; en mai et octobre 2010 et mars 2011 à Toliara) ;
- 2- détection du génome du VFVR par RT-PCR temps réel.

Résultats & discussion

Au total, 19 145 moustiques (41 espèces et 8 genres) ont été capturés dont 13 173 (7 genres et 35 espèces) et 5 972 (5 genres et 27 espèces) collectés respectivement à Mampikony et Toliara. Les *Culex* prédominent avec 57,1% des captures, suivis des *Anopheles* (32,4%) et des *Aedes* (6,8%), les autres genres *Aedeomyia*, *Eretmapodites*, *Ficalbia*, *Mansonia* et *Uranotaenia* n'étant que très peu représentés. Les espèces les plus abondantes sont *Cx. tritaeniorhynchus* (28,69%), *Cx. antennatus* (22,55%), *An. squamosus/cydippis*

(13,86%), *Ae. durbanensis* (5%) et *An. coustani* (4,31%). Les trois espèces de moustiques vecteurs potentiels du VFVR (*An. coustani*, *An. squamosus/cydippis*, *Cx. antennatus*) collectés sont présentes dans chacun des districts avec une proportion plus forte à Mampikony qu'à Toliara. L'identification d'autres espèces impliquées dans la transmission du VFVR : *Cx. tritaeniorhynchus* (Arabie Saoudite 2000), *Cx. pipiens* (Egypte 1977-78), *Ae. durbanensis* et *An. pharoensis* (Kenya 1937 et 1981-84) et dont le rôle vecteur n'a pas été prouvé à Madagascar, laisse présager leur rôle dans le maintien du virus pendant la période inter-épidémiologique. Aucune détection de virus n'a été mise en évidence dans les 624 lots de femelles non gorgées testés par RT PCR (segments S et M).

Impact

Les résultats de ces investigations constituent des données de référence sur les vecteurs potentiels du VFVR dans les sites d'études. Ils permettront une aide à la décision et à la priorisation des différentes actions à entreprendre en matière de : lutte antivectorielle, limitation du déplacement et du commerce du bétail, vaccination, sensibilisation de la population en vue de minimiser les conséquences de la maladie des points de vue socioéconomique, commercial et santé publique.

Un sujet de DEA portant sur la « 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 » est en cours (2011-2012).

Publication

- **Cardinale E, Roger M, Elissa N, Faharoudine A, Girard S, Halifa M, Jaumally MR, Héraud JM, Lalaonirina BA, Laurette S, Lasnes L, Licciardi S, Maquart M, Mélanie J, Meenowa D, Olive MM, Rakotoharinome M, Rakotondravao R, Ravaomanana J.** Le réseau régional AnimalRisk : de la surveillance à la recherche dans l'Océan Indien. Bulletin épidémiologique santé animale et alimentation. ANSES 2011; **43** : 8-12.

Communications orales

- **Rakotoharinome VM, Olive MM, Ravaomanana J, Rakotondravao R, Andriamanampy N, Rasolofoniaina J, Rafisandrantantsoa JT, Jean José Népomichène TN, Andrianaivolambo L, Ratsimandresy N, Elissa N, Héraud JM, Cardinale E.** Etudes sur la Fièvre de la Vallée du Rift à Madagascar : comprendre les mécanismes de persistance et diffusions du virus. Congrès Parasitologie-Vet 2011. Antananarivo; 2011.

- **Tantely ML, Andrianaivolambo L, Rakotoniaina JC, Tata E, Razafindrasata F, Fontenille D, Elissa N.** Dynamics and feeding behavior of potential mosquito potentially vectors of Rift Valley fever virus in Madagascar. Journées scientifiques sur les maladies infectieuses dans la région Sud-Ouest de l'Océan Indien : PROGRAMME RUN-EMERGE. La Réunion; novembre 2011.

Communications affichées

- **Tantely ML, Andrianaivolambo L, Rakotoniaina JC, Tata E, Razafindrasata F, Fontenille D, Elissa N.** Dynamique et comportement trophique des moustiques vecteurs potentiels du virus de la Fièvre de la Vallée du Rift sur les Hautes Terres malgaches. Assemblée générale de MIVEGEC. Montpellier ; 28-29 mai 2011.

- **Jean José Népomichène TN, Tantely ML, Andrianaivolambo L, Tata E, Ramihangihajason T, Rakotoniaina JC, Ratovonjato J, Elissa N.** Fièvre de la Vallée du Rift à Madagascar : Investigations Entomologiques 2008-2011. Congrès Parasitologie-Vet 2011. Antananarivo; novembre 2011.

- **Tantely ML, Andrianaivolambo L, Rakotoniaina JC, Tata E, Razafindrasata F, Fontenille D, Elissa N.** Dynamics and feeding behavior of mosquitoes potentially vectors of Rift Valley fever virus in the Central Highlands of Madagascar. Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network (Poster commenté). Paris; 10 novembre 2011.

- **Olive MM, Andriamanampy N, Andrianaivo Barivelo TD, Andrianaivolambo L, Nomenjanahary LA, Cardinale E, Chevalier V, Elissa N, Goodman SM, Maquart M, Rafisandrantantsoa JT, Rakotoharinome VM, Rakotondravao R, Randrianandrianiana F, Rasolofoniaina J, Ratsimandresy N, Ravaomanana J, Razafindralambo NK, Reynes JM, Soarimalala V, Héraud JM.** Rift Valley Fever researches in Madagascar: understanding of persistence and spread mechanisms of the virus. Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network. Paris; 10 novembre 2011.

- **Tantely ML, Andrianaivolambo L, Rakotoniaina JC, Tata E, Razafindrasata F, Fontenille D, Elissa N.** Dynamics and feeding behavior of mosquitoes potentially vectors of Rift Valley fever virus in the Central Highlands of Madagascar. Congrès Parasitologie-Vet 2011. Antananarivo; 2011.

Etude de la réponse immunitaire chez les enfants vaccinés par le BCG à Madagascar**ETMATACAP**Correspondant :
Voahangy RASOLOFOEmail :
vrasolof@pasteur.mgTéléphone :
+261 20 22 412 72Date de rédaction
2/05/2012

Co-investigateurs de l'IPM

- **Vaomalala RAHARIMANGA**, Unité d'épidémiologie, rvmalala@pasteur.mg
- **Vincent RICHARD**, Unité d'épidémiologie (actuellement IP Dakar, vrichard@pasteur.sn)
- **Paulo RANAIVOMANANA**, Unité des mycobactéries, rpaulo@pasteur.mg

Lieux des travaux :

**Antananarivo,
Madagascar**

Co-investigateurs hors IPM

- **Howard ENGERS**, Armauer Hansen Research Institute, Addis Ababa, Ethiopie (coordinateur de ETMATACAP)
- **Patrice M DUBOIS**, ImmunoVac Consulting, Uccle, Belgique
- **Partenaires du projet ETMATACAP**

Date début : **10/08/2007**Date fin : **31/12/2011**Durée (mois) : **52**

Financements :

EDCTP CT.2005.32080.003

Budget total :

€69 264 pour IPMMots clés : **BCG, enfants, réponse IFN**

Contexte & justification

Bien que le BCG, seul vaccin actuellement disponible contre la TB, protège des formes tuberculeuses graves chez l'enfant, son efficacité varie selon les populations et de plus, semble diminuer avec le temps. C'est pourquoi le développement de nouveaux vaccins efficaces est nécessaire. Ces dernières années, plusieurs candidats vaccins, dont la plupart est destinée à "booster" l'immunité conférée par le BCG, ont été développés au Nord, et certains sont à présent testés en phase I ou II. L'évaluation de ces candidats vaccins nécessite le développement de sites cliniques compétents.

Le développement de l'Institut pour la réalisation d'essais cliniques est un des objectifs de l'IPM. La conduite d'essais cliniques exige, entre autre, la connaissance des bonnes pratiques aussi bien au niveau clinique qu'au niveau du laboratoire. Le projet ETMATACAP (2007-2010) a permis de former différents acteurs pour de futurs essais cliniques (médecins, techniciens, chercheurs, comité d'éthique).

Objectifs

L'objectif de cette étude était double : d'une part, déterminer si la réponse immunitaire chez les enfants malgaches diminue avec le temps et d'autre part, renforcer les connaissances et pratiques acquises lors du projet ETMATACAP.

Méthodes

- Etude cas-témoin enfants vaccinés par le BCG - enfants non vaccinés chez 2 groupes d'âge, 6-7 et 13-14 ans.
- Détermination et comparaison de la réponse immunitaire par les cellules du sang périphérique après une stimulation antigénique par 2 méthodes : 1) la production de l'IFN- γ en utilisant le test ELISPOT et 2) l'analyse de cellules sécrétrices de cytokines (IFN- γ , IL-2, TNF- α) par cytométrie de flux.

Résultats et discussion

Les résultats obtenus à ce jour par la méthode ELISPOT n'ont montré aucune différence significative en fonction de l'âge et de la vaccination par le BCG. Les autres analyses sont en cours.

Impact

Cette étude permettra d'évaluer la réponse immunitaire de base au BCG chez les enfants à Antananarivo, dans la perspective d'éventuels essais de nouveaux vaccins antituberculeux.

Publications : néant**Communications orales ou affichées**

- **Ranaivomanana P.** Etude de la réponse immunitaire chez les enfants vaccinés par le BCG à Madagascar. Mémoire de DEA de Biochimie Appliquée aux Sciences Médicales, Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo. Juin 2011.

Amélioration d'outils de diagnostic de la peste : évaluation sur des échantillons cliniques du filtre d'extraction d'ADN (carte FTA) et le kit TibMolbiol pour le diagnostic de la peste par la biologie moléculaire

FTA-Kit-PCR

Correspondant :
Minoarisoa RAJERISON

Email :
mino@pasteur.mg

Téléphone :
+261 20 22 412 72

Date de rédaction
20 juin 2012

Co-investigateurs de l'IPM

- **FM ANDRIAMIARAMANANA**, Unité peste

- **S ANDRIANALIMANANA**, Laboratoire Central de la Peste (Ministère de la Santé Publique), **asamuel@pasteur.mg**

Co-investigateurs hors IPM

- **Mme L CHARRIER**, Volontaire International

- **Dr E CARNIEL**, Unité des *Yersinia*, Institut Pasteur à Paris (IPP),

- **Dr J RIEHM**, Institut de Microbiologie, Bundeswehr Neuherbergstr-Munich

Lieux des travaux :

**SSD Ankazobe,
SSD Miarinarivo,
SSD Anta-Avaradrano
CSBII Ambohidratrimo**

Date début : **Avril 2010**

Date fin : **Fin 2012**

Durée: **21**

Financements : **IPM - Projet Interne (pour le projet sur la carte FTA)**

Budget total : **3 556€**

Mots clés : **Peste, diagnostic, carte FTA, RT-PCR**

Contexte & justification

Une des priorités de recherche opérationnelle dans le domaine de la peste est l'amélioration des outils de diagnostic biologique. La culture, qui est le "Gold Standard", est une technique avantageuse du fait de l'obtention de souches de *Y. pestis* pour la surveillance de la sensibilité aux antibiotiques mais aussi pour des études de typage moléculaire ultérieures. Elle présente néanmoins l'inconvénient d'être peu sensible, influencée par l'administration de traitement antibiotique, par la présence de contaminants et par les délais d'acheminement des prélèvements. Une des grandes avancées en terme de diagnostic biologique de la peste a été le développement d'un test immuno-chromatographique de détection d'antigène F1 spécifique de *Y. pestis*, reconnu au niveau international comme méthode de confirmation dans un contexte d'endémie pesteuse. Les efforts d'amélioration d'outils de diagnostic ont été poursuivis. En effet, deux études qui consistent en l'évaluation sur des échantillons cliniques du filtre de conservation et de transport d'ADN (carte FTA) et du kit "TibMolbiol" mix prêt à l'emploi pour le diagnostic de la peste par PCR en temps-réel (RT-PCR), ont été entreprises.

Objectif

Mettre au point un outil complémentaire pour la confirmation biologique de la peste en cas d'investigation d'épidémie à Madagascar ou dans les autres pays où le laboratoire de référence n'existe pas.

Méthodes et résultats

Evaluation sur des échantillons cliniques du filtre d'extraction d'ADN (carte FTA)

La carte "Flinders Technology Associates (FTA)" (Whatman™, FTA™, classic Card) permet de réaliser la collecte, le transport et le stockage à température ambiante pendant une longue durée tout en neutralisant le risque microbiologique.

Le but de l'étude à l'IPM était de tester les performances de la carte FTA sur des échantillons cliniques et aux conditions de terrain. L'échantillonnage a été réalisé rapidement par simple goutte (pus de bubon, crachat ou sang total dilué au 1/10) sur la carte FTA. L'ADN bactérien extrait de la carte a été utilisé pour le diagnostic de la peste par PCR. Ce projet a reçu l'accord de la Comité d'Ethique du Ministère de la Santé Publique Malagasy. La carte FTA a été distribuée avec le Kit de prélèvement dans les sites d'études.

Depuis le début de l'étude jusqu'en décembre 2011, au total 76 échantillons ont été collectés et analysés dans le cadre de ce projet et ont permis de mettre en évidence *Y. pestis* par PCR sur 6 échantillons négatifs en bactériologie, mais positifs en TDR, donc classés comme cas présumés de peste. La limitation de la carte FTA était la durée de conservation de l'ADN. Elle est annoncée par le fournisseur à plus de 10 ans. Dans notre laboratoire, un contrôle positif sur carte FTA s'est avéré négatif après 4 mois de conservation à température ambiante. L'étude de la stabilité des ADN sur carte FTA à différentes conditions de conservations a débuté. Cependant, la carte FTA pourrait résoudre le problème de transport pour les prélèvements destinés au diagnostic moléculaire. N'étant pas infectieux, une fois déposée sur la carte, l'envoi peut se faire par voie postale classique sans mesure de confinement particulière.

Evaluation sur des échantillons cliniques du kit TibMolbiol pour le diagnostic de la peste par RT-PCR

Le kit TibMolbiol est un mix prêt à l'emploi pour le diagnostic de la peste par RT-PCR. Il ne nécessite pas une chaîne de froid pour son transport. L'objectif est de mettre au point une technique permettant de disposer des réactifs pendant toute l'année et permettre la confirmation du diagnostic par RT-PCR en particulier en cas d'investigation d'épidémie. C'est une étude menée en collaboration avec l'Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr Neuherbergstr München-Germany.

Utilisé pour la confirmation de la circulation de la peste dans le nouveau foyer du Nord de l'île et dans la mise en évidence de *Y. pestis* sur les écouvillons réalisés sur les cas suspects de peste pulmonaire de ce même foyer en 2011, il a permis d'obtenir chez les cas humains les mêmes résultats que la PCR classique. Quatre rongeurs étaient positifs par cette méthode (contre 2 en PCR classique). Le typage de *Y. pestis* (2 humains et 4 rongeurs) de ce foyer a débuté.

Pour cette étude, l'intérêt du kit est limité par l'appareil. Il a été mis au point avec l'appareil RT-PCR Rotor-gene et l'utilisation de ce kit avec d'autres appareils nécessite de nouvelles mises au point.

Discussion et conclusion

Ces deux projets fusionnés dans l'amélioration d'outils de diagnostic de la peste permettront de résoudre les problèmes liés au transport de prélèvement dans des conditions difficiles, ce qui est souvent le cas lors d'épidémie de peste. Par ailleurs, ils pourront constituer un outil complémentaire de diagnostic de présomption en zone non endémique pour satisfaire à la définition des cas de l'OMS.

Impact

Ces techniques, adaptées aux conditions de terrain, permettent de rendre disponible des échantillons d'ADN et de réactif pour le diagnostic de la peste par biologie moléculaire.

Publications / Communications : aucune de ce projet en 2011.

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 10	Date de rédaction 20/02/2012
Co-investigateurs de l'IPM - Tahiry Sylviane ANDRIAMANANTENA , Unité de bactériologie expérimentale, tahiry@pasteur.mg (Thèse) - Natasha DUBOIS , Unité de bactériologie expérimentale, ndubois@pasteur.mg			Lieux des travaux : Antananarivo
Co-investigateurs hors IPM - Laurence RALAMBORANTO , Université Antananarivo, Faculté des Sciences, Département de Biochimie Fondamentale et Appliquée			
Date début : 01/11/2010	Date fin : 01/11/2013	Durée (mois) : 36	
Financements : Institut Pasteur de Madagascar			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. Le rôle que jouent ces bactéries largement répandues dans l'environnement, dans la dissémination et la persistance des gènes de résistance dans le milieu hospitalier est mal connu. La transmission par « transfert horizontal » de matériel génétique, survient en dehors de tout mécanisme de reproduction. C'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). Différentes structures contribuent à cette mobilité génétique telles que les plasmides, les transposons et les intégrons.

Objectifs

Identification des gènes de résistance aux antibiotiques et leur support génétique de bactéries gram négatif non-inventoriées jusqu'à présent et isolées de patients hospitalisés.

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 deux programmes de recherche, les PTR 189 et 222.

Nombre de souches résistantes aux antibiotiques (n=32)

	C3g*	Cefoxitine	Carbapénème	Ciprofloxacine
<i>Stenotrophomona maltophilia</i>	6/6	6/6	6/6	2/6
<i>Pseudomonas spp.</i>	0/2	2/2	2/2	2/2
<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

Impact

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 risques des infections nosocomiales à BMR et à inciter à la mise en place de diagnostics moléculaires des résistances.

Publications : néant

Communications orales ou affichées : néant

Correspondant :

Richter
RAZAFINDRATSIMANDRESY

Email :

richte@pasteur.mg

Téléphone :

+261 20 22 412 72

Date de rédaction

11/06/2012

Co-investigateurs hors IPM

- **Francis DELPEYROUX**, Institut Pasteur, Paris, France
- **Kader NDIAYE**, Unité de Virologie Médicale, Institut Pasteur de Dakar, Sénégal
- **Anda BAICUS**, Institut Cantacuzene, Bucarest, Roumanie
- **Edgar ADJOGOUA**, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, Abidjan, Côte d'Ivoire.

Lieux des travaux :

Toliara
TaolagnaroDate début : **01/01/2008**Date fin : **31/12/2010**Durée (mois) : **36**

Financements :

Institut Pasteur à Paris, Direction Internationale, France**Contrat : BR/SP/2007/1414**

Budget total :

32 000 €Mots clés : **HEV C, poliovirus, evolution, classification, Madagascar**

Contexte et justification

Un Programme Transversal de Recherche (PTR276) a été initié en 2008 entre les Instituts Pasteur de Côte d'Ivoire, de Dakar, de Madagascar, l'Institut Cantacuzène en Roumanie et Institut Pasteur à Paris.

Objectifs

1/ décrire la diversité des entérovirus du groupe C (HEV-C) circulant au Sénégal, en Côte d'Ivoire, à Madagascar, en Roumanie et en France ;

2/ étudier le turn-over et l'évolution de cette population virale à Madagascar (qui a déjà été un centre d'émergence des virus dérivés de poliovirus vaccinal (VDPV) recombinants) ;

3/ étudier chez des cellules infectées ou chez la souris les interactions (coopération ou non) entre ces HEV-C et les poliovirus (PV), la viabilité et le comportement phénotypique de recombinants artificiels.

L'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) est surtout concerné par les 2 premiers objectifs.

Matériels et méthodes

Des selles provenant de différentes collections (2002, 2004 et 2005) disponibles à l'IPM et provenant de Taolagnaro, Toliara et Tsihombe ont été utilisées dans ce projet. Ces selles ont été traitées au chloroforme avant d'être inoculées sur des cultures cellulaires RD et Hep-2 pour isoler des entérovirus. Pour discriminer les PV des autres entérovirus, les isolats obtenus sur RD ou Hep-2 ont été ré-inoculés sur cellules L20B.

A partir des isolats positifs, l'ARN viral a été extrait et amplifié par RT-PCR dans quatre régions du génome (5'NC, VP3-2A, VP1-2C et 3Dpol-5') puis séquencé.

Résultats et discussion

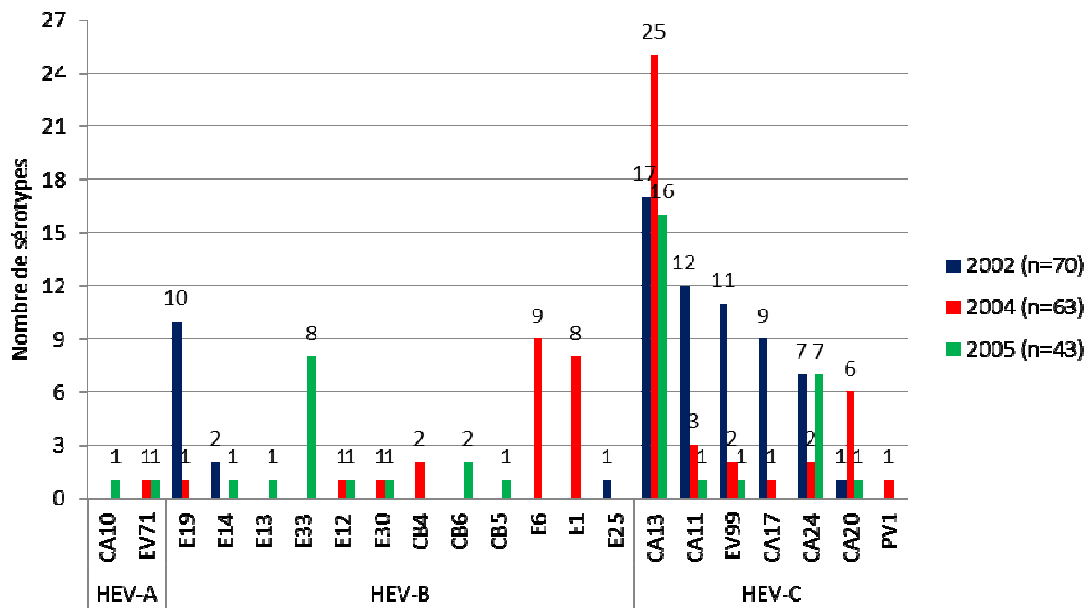
Les tentatives d'isolement des virus sur cultures cellulaires ont été positives (présence d'ECP) pour 22,5% (71/316), 19,4% (65/335) et 20,2% (46/228) respectivement pour les prélèvements des collections de 2002, 2004 et 2005 (tableau I).

La recherche de similarité par BLAST dans la banque des séquences de GenBank de NCBI a été effectuée avec les séquences de la région 5'NC, VP1, VP1-2A et 3Dpol. La comparaison des proportions de groupe d'entérovirus détectés pour les 3 collections a montré que le HEV-C prédomine pendant ces 3 périodes et que les proportions de HEV-C et de HEV-B dans les années 2004 et 2005 sont similaires. Des analyses moléculaires plus complètes montrent que durant les trois périodes de collecte (2002, 2004 et 2005), le Coxsakievirus CA13 prédomine (Figure 1). Concernant les HEV-B ce sont les Echovirus E19 en 2002, E6 et E1 en 2004 et E33 en 2005 qui sont essentiellement isolés.

Tableau 1: **Taux de détection des groupes de virus isolés à partir des collections de 2002, 2004 et 2005**

	2002	2004	2005
HEV-A	0% (0/71)	1,5% (1/65)	4,3% (2/46)
HEV-B	18,3% (13/71)	33,9% (22/65)	32,6% (15/46)
HEV-C	80,3% (57/71)	61,5% (40/65)	56,6% (26/46)
Adenovirus	1,4% (1/71)	3,1% (2/65)	6,5% (3/46)

Figure 1 : Proportion des différents sérotypes détectés pendant les 3 périodes de 2002, 2004 et 2005



Conclusion

Notre étude montre que les entérovirus humain du type C sont les virus les plus fréquemment détectés et qu'ils présentent une biodiversité importante. Cependant, si certains virus sont détectés certaines années uniquement, le Coxsakievirus CA13 reste le virus prédominant durant les 3 années étudiées.

Impact

L'importance et la biodiversité des HEV-C en termes de circulation chez l'homme peut favoriser l'émergence de reassortant recombinant entre HEV-C et les poliovirus. Ces reassortants peuvent être pathogènes. Il est donc important de surveiller ce phénomène.

Publications

- Bessaud M, Joffret ML, Holmblat B, Razafindratsimandresy R, Delpeyroux F. Genetic relationship between cocirculating Human enteroviruses species C. *PLoS One* 2011; 6(9) : e24823. Epub 2011 Sep 12.

Mélioidose			HMelioid
Correspondant : Benoit GARIN	Email : bgarin@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 590 19	Date de rédaction 22/02/2012
Co-investigateurs de l'IPM Vaomalala RAHARIMANGA , Unité d'épidémiologie, rvmalala@pasteur.mg			Lieux des travaux : Mahajanga, Marovoay, Antananarivo (IPM), Madagascar Bangui, Centrafrique Dakar, Sénégal
Co-investigateurs hors IPM Sébastien BREUREC , Unité de biologie médicale, Institut Pasteur de Bangui, Centrafrique			
Date début : 01/09/2011	Date fin: 01/03/2013	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 et du CorC 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 patient 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

Aujourd'hui, seule la mise en place du projet (information des cliniciens, formation des infirmières à l'hémoculture, ...) à Mahajanga et Marovoay a été réalisée. Le début des inclusions est fixé au mois de mars 2012.

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 : Sans objet à ce stade du projet

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

**Détection des Lyssavirus, des Paramyxovirus et des Coronavirus
chez les mégachiroptères malagasy****LyCorn**

Correspondant : Jean-Michel HERAUD	Email : jmheraud@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 6/06/2012
Co-investigateurs de l'IPM - Noroso RAZANAJATOVO , Unité de virologie, noroso@pasteur.mg - Lalaina NOMENJANAHARY , Unité de virologie, lalaina@pasteur.mg			Lieux des travaux : Mahajanga, Mahabo et Anosibe an'Ala
Co-investigateurs hors IPM - Julie RAZAFIMANAHAKA , Madagasikara Voakajy, Madagascar - Julia JONES , Université de Bangor, Grande-Bretagne			
Date début : 01/04/2009	Date fin : 31/03/2012	Durée (mois) : 36	
Financements : Bangor University, Grande-Bretagne			Budget total : 10 435 €
Mots clés : Chauves-souris, lyssavirus, paramyxovirus, coronavirus, Madagascar			

Contexte & justification

Les chauves-souris sont connues comme réservoirs potentiels de virus transmissibles aux autres espèces animales et à l'homme. Plusieurs virus ont été isolés chez ces mammifères tels que les Lyssavirus, les Paramyxovirus et les Coronavirus. Ces virus se transmettent par contact direct (morsure, consommation de viande) ou indirect (aliments contaminés par des fèces ou urines) à partir d'un animal infecté. Chez l'homme, certains virus (Nipah et Hendra) peuvent provoquer des maladies graves pouvant être mortelles. Ces virus ont surtout été décrits chez des chauves-souris frugivores du genre *Pteropus* (Famille des Pteropodidae). Trois espèces endémiques de cette famille sont présentes à Madagascar : *Pteropus rufus*, *Rousettus madagascariensis* et *Eidolon dupreanum*. Pour l'heure, seules des évidences sérologiques sont en faveur d'une circulation de virus de la famille des Lyssavirus et des paramyxovirus à Madagascar.

Objectifs

Les mégachiroptères sont chassés pour être consommés ou vendus dans certains villages de Madagascar. Les populations en contacts fréquents avec ces animaux sauvages pourraient être infectées par un virus. L'objectif de ce projet est d'estimer les risques de transmission de certains virus de chauves-souris aux populations.

Méthodes

Des missions de capture de chiroptères et des prélèvements ont été effectuées dans les régions de Mahabo, d'Anosibe an'Ala et de Mahajanga, en accord avec la réglementation des autorités malagasy. Des échantillons de sang, de salive, de fèces et d'urine ont ainsi été obtenus. Les détections virales ont été réalisées par une technique moléculaire (PCR).

Résultats et discussion

Cinq séries de captures ont été réalisées permettant de capturer 4 espèces différentes de chauves-souris parmi les plus chassées (*P. rufus*, *R. madagascariensis*, *E. dupreanum* et *H. commersoni*) (figure 1). Au total, 221 individus ont été analysés et aucun virus de la famille des lyssavirus et des paramyxovirus n'a été détecté. En revanche, nous avons pu mettre en évidence la présence de Coronavirus chez 30 individus.

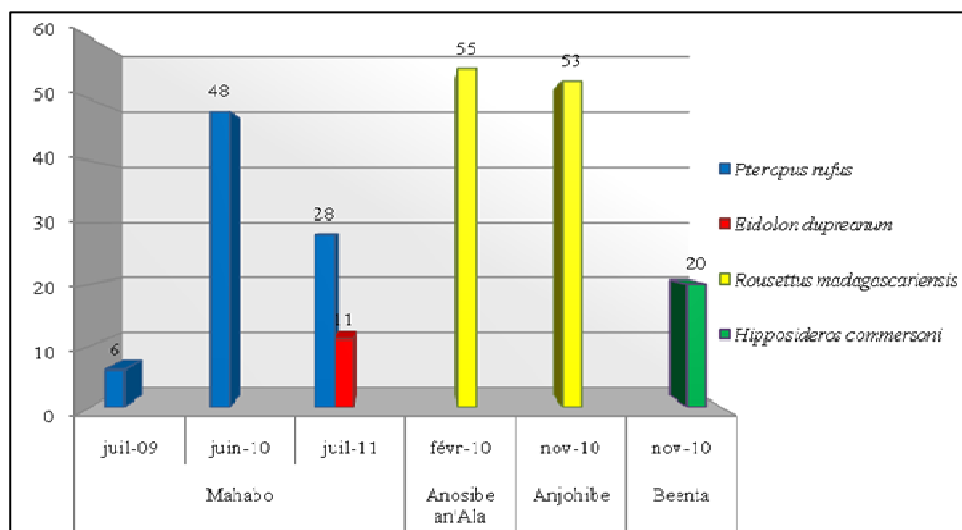
Durant cette étude, les mégachiroptères n'ont été prélevés qu'une fois dans l'année. Il est donc possible que nous ayons prélevé à une période de l'année pendant laquelle les virus ne circulent pas. Un suivi sur toute une année serait donc nécessaire. De plus l'excrétion virale peut être très ponctuelle rendant aléatoire une éventuelle détection.

Conclusion

Notre étude ne nous a pas permis de détecter des lyssavirus ou des paramyxovirus. Cependant, nous savons désormais que des paramyxovirus circulent chez les espèces insectivores à la suite d'analyses réalisées par le CRVOI de La Réunion dans le cadre d'un Projet collaboratif Faune Sauvage. Ces virus ont été détectés sur des organes de chauves-souris. Des études sur la pathogénèse sont nécessaires afin d'estimer le risque que font courir ces virus à la population.

Nous confirmons la circulation de coronavirus chez les mégachiroptères. Des analyses plus fines et élargies sur l'ensemble des îles de la région (Maurice, Comores) sont en cours.

Figure 1: Résultat sur le nombre de chauves-souris capturées sur chaque site



Impact

La circulation des paramyxovirus au sein des chauves-souris n'exclut pas la possibilité d'une transmission à l'homme. Les encéphalites ou autres infections inexplicables avec notions de contact (direct ou indirect) avec des chauves-souris devrait faire l'objet d'investigations de laboratoire pour la recherche d'infections par des paramyxovirus.

Communications orales ou affichées

- **Razanajatovo NH, Nomenjanahary LA, Randrianandrianina FH, Héraud JM.** Détection et caractérisation moléculaire des coronavirus chez les chauves-souris de Madagascar. Colloque conjoint de Parasitologie / Vet 2011, Antananarivo, 10 novembre 2011.

Maladies diarrhéiques hospitalisées à Moramanga – Etude cas-témoins**MADIHO**

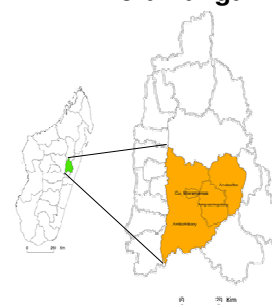
Correspondant : **Rindra V RANDREMANANA** Email : rrandrem@pasteur.mg Téléphone : 261 20 22 412 72

Date de rédaction
27/04/2012

Co-investigateurs de l'IPM

- **Heritiana RANDRIARILALA**, Unité d'épidémiologie, heritiana@pasteur.mg
- **Frédérique RANDRIANIRINA**, Centre de biologie clinique, frederique@pasteur.mg
- **Benoit GARIN**, Unité de bactériologie expérimentale, bgarin@pasteur.mg
- **Jean-Michel HERAUD**, Unité de virologie, jmheraud@pasteur.mg
- **Richter RAZAFINDRATSIMANDRESY**, Unité de virologie, richter@pasteur.mg

Lieux des travaux :
Moramanga



Co-investigateurs hors IPM

- **Dr Todisoa ANDRIATAHINA**, Service de pédiatrie, CHD2 Moramanga

Date début : **28/11/2011** Date fin : **31/12/2012** Durée (mois) : **13**

Financements : **Fondation Total**

Budget total :
100 000 €

Mots clés : **Diarrhées hospitalisées, étiologies, développement staturo-pondéral, Madagascar**

Contexte & justification

Les maladies infectieuses sont responsables de 25% des décès dans le monde. Parmi elles, les diarrhées occupent la 3^{ème} place des infections les plus meurtrières (2,2 millions de morts/an dont près de 2 millions d'enfants de moins de 5 ans). La fréquence des diarrhées infectieuses en zone tropicale oblige à proposer une stratégie cohérente en matière de conduite thérapeutique. En l'absence d'examen complémentaires, le traitement ne peut être que probabiliste, décidé à partir de données cliniques. Les algorithmes classiques utilisés conduisent à une surestimation des diarrhées probablement bactériennes (les diarrhées virales prolongées chez l'enfant malnutri peuvent être glairo-sanglantes) et à l'utilisation d'antibiotiques non actifs par méconnaissance des résistances. A Madagascar, comme dans les autres pays en développement, les diarrhées infantiles constituent un des principaux problèmes de santé publique, sa prévalence est estimée à 8% et la tranche d'âge la plus touchée se trouve entre 6 à 23 mois, de l'ordre de 17% à 18%. Dans le cadre de la dynamique lancée par le groupe Diarrhées Infantiles Graves dans les pays en développement de l'Institut Pasteur à Paris, l'Institut Pasteur de Madagascar a développé une étude des diarrhées infantiles nécessitant une hospitalisation en ciblant les enfants de moins de 5 ans.

Objectifs

- identifier les pathogènes impliqués chez les enfants hospitalisés et mesurer l'indice de pathogénicité de chaque agent étiologique isolé
- étudier les caractéristiques, l'évolution et les séquelles des diarrhées hospitalisées en fonction des pathogènes
- identifier des facteurs de risque de gravité des diarrhées ou de leurs séquelles cliniques.
- mesurer l'antibiorésistance des différentes souches isolées à partir des selles, identifier les facteurs génotypiques et phénotypiques de virulence
- mesurer l'impact des diarrhées hospitalisées sur le développement staturo-pondéral des enfants.

Méthodes

Il s'agit d'une étude cas-témoins, les cas sont les enfants diarrhéiques moins de 5 ans hospitalisés au niveau de l'unité de Pédiatrie de Moramanga et les témoins sont les enfants non diarrhéiques, même âge, même sexe et résidant dans le même Fokontany que le cas. Il est prévu d'inclure 1 140 enfants moins de 5 ans (570 cas et 570 témoins) pendant la durée de l'étude. Des collectes d'informations socio-démographiques, cliniques, mode d'alimentation, état vaccinal sont effectuées à partir d'un questionnaire administré chez les cas et les témoins. Des examens microbiologiques des selles sont effectués pour recherche de parasites, bactéries et virus, seuls ces cas font l'objet d'analyses sanguines. Des suivis à domicile du statut nutritionnel et des états morbides des enfants inclus dans l'étude ont été menés 1 mois, 2 mois et 6 mois après leur inclusion par le médecin d'étude.

Résultats et discussion

Depuis novembre 2011, 12 enfants (6 cas et 6 témoins) ont été inclus dans l'étude. Le taux de recrutement hospitalier des cas de diarrhées infantiles étant inférieur à ce qui était prévu, plusieurs actions ont été entreprises :

- sensibilisation du personnel de santé des structures périphériques devant référer les cas graves à l'hôpital

- campagnes d'information grand public (radio locale) et porte-à-porte par les enquêteurs socio-démographiques de l'IPM dans tous les Fokontany de la zone d'étude.

Le taux de recrutement a augmenté progressivement mais pas encore de façon suffisante. Une étude socio-anthropologique sur les connaissances, attitudes et pratiques des parents et du personnel soignant de la zone de Moramanga vis-à-vis des enfants diarrhéiques a montré l'existence de freins cognitifs, sociologiques, culturels et économiques à la consultation et à l'hospitalisation. Un des principaux obstacles est la crainte de perte de revenu ou de coûts indirects élevés pour l'accompagnement des enfants, même si la prise en charge est gratuite. Il est envisagé d'étendre le recrutement des diarrhées graves, comme prévu dans le protocole, à d'autres structures hospitalières, hors Moramanga.

Impact

Cette étude permettra de renforcer les connaissances sur l'épidémiologie des diarrhées infantiles hospitalisées à Madagascar : incidence, facteurs de risque, étiologies. De plus, elle apportera plus de connaissances sur les séquelles des diarrhées hospitalisées en fonction des étiologies. Du point de vue biologique, elle permettra d'étudier l'antibiorésistance des souches isolées, données rares à Madagascar et d'adapter les algorithmes de prise en charge des enfants diarrhéiques au niveau périphérique et au niveau hospitalier. Elle pourra également conduire en fonction des résultats à des recommandations en termes de vaccination.

Publications : néant

Communications orales ou affichées : néant.

Enquête sur les Indicateurs du Paludisme
(Malaria indicator survey - MIS 2011)

MIS2011

Correspondant : **Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA** Email : milijaon@pasteur.mg Téléphone : +261 20 22 412 72 Date de rédaction : **29/08/2012**

Co-investigateurs de l'IPM : **Elisabeth RAVAOARISOA**, Unité paludisme, elisa@pasteur.mg Lieux des travaux : **Madagascar**

Co-investigateurs hors IPM : **Alyssa FINLAY-VICKERS**, CDC Resident Advisor, President's Malaria Initiative, Madagascar Malaria Branch, Antananarivo, Madagascar

Date début : **01/03/2011** Date fin : **30/11/2011** Durée (mois) : **9**

Financements : **ICF Macro, USA, référence du contrat : 631561-10S-1585** Budget total : **43 900 €**

Mots clés : **Paludisme, prévalence, enfants moins de 5 ans, Madagascar**

Contexte & justification

Le paludisme demeure un problème de santé publique dans l'île de Madagascar. La politique nationale de lutte contre cette maladie, révisée en 2005, recommande la promotion de l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide, le traitement intermittent préventif par l'association sulfadoxine-pyriméthamine chez les femmes enceintes, et l'utilisation des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) dans les centres de santé et au niveau communautaire. Compte tenu des campagnes et programmes de lutte antipaludique déployés depuis 2005, une évaluation de la situation s'avère nécessaire. Il n'y a pas non plus de mesure récente de la prévalence du paludisme chez les enfants de moins de 5 ans à l'échelle nationale. Ainsi, il a été décidé de réaliser en 2011 une Enquête sur les Indicateurs du Paludisme (EPIMD). L'équipe de l'unité de recherche sur le paludisme de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) a participé activement à ce projet depuis sa conception en septembre 2010.

Objectifs

Evaluer la couverture des interventions clés de prévention et de prise en charge ; et estimer la prévalence du paludisme chez les enfants de 6-59 mois.

Méthodes

Le rôle principal de l'IPM a été d'assurer les examens microscopiques des frottis sanguins (goutte épaisse et frottis mince) collectés dans 268 grappes réparties dans toute l'île. Après coloration au Giemsa, chaque frottis sanguin a été examiné au microscope pour la recherche d'hématozoaires. Le contrôle de qualité de la microscopie a été effectué au fur et à mesure et en simple aveugle sur 10% des prélèvements tirés au hasard. En cas de discordance de résultats lors du contrôle de qualité, le lot de frottis sanguin concerné a été réexaminé par un technicien différent de celui qui a fait le premier examen.

Résultats et discussion

Notre équipe a reçu des fiches d'enregistrement relatives à 6 856 individus et des frottis sanguins dont notamment des gouttes épaisses et frottis minces de bonne qualité pour 6 815 individus ; des gouttes épaisses de mauvaises qualités, avec des frottis minces de bonne qualité pour 35 individus; des frottis minces sans gouttes épaisses pour 3 individus; et sans goutte épaisses ni frottis minces pour 3 individus. L'ensemble des frottis sanguins lisibles ont été examinés, incluant des frottis minces sans gouttes épaisses. Le rapport final du projet a été publié le 14 mars 2012.

La prévalence du paludisme chez les enfants de moins de 5 ans variait de 0,8 à 16,4% selon les zones opérationnelles (figure). L'objectif d'élimination du paludisme à Madagascar reste encore éloigné, particulièrement dans le contexte actuel de crise sociale et politique traversées par le pays.

Les résultats des examens microscopiques ont permis de mettre à jour les données sur l'épidémiologie du paludisme. Si le paludisme "recule" sur les Hautes Terres et leurs marges, la situation est inquiétante notamment sur la côte Est. *A posteriori*, les résultats de cette enquête ont permis de comprendre la logique de la survenue de l'épidémie du paludisme sur la côte Est en 2012. D'autant plus que l'introduction des moustiquaires imprégnées d'insecticides aurait entraîné une perte partielle ou un retardement de l'immunité naturelle antipaludique dans l'ensemble de la population. La détection de *Plasmodium sp* par PCR à partir

des échantillons de sang prélevés sur papier buvard – et conservés à l'IPM – complètera cette enquête MIS 2011.

Impact

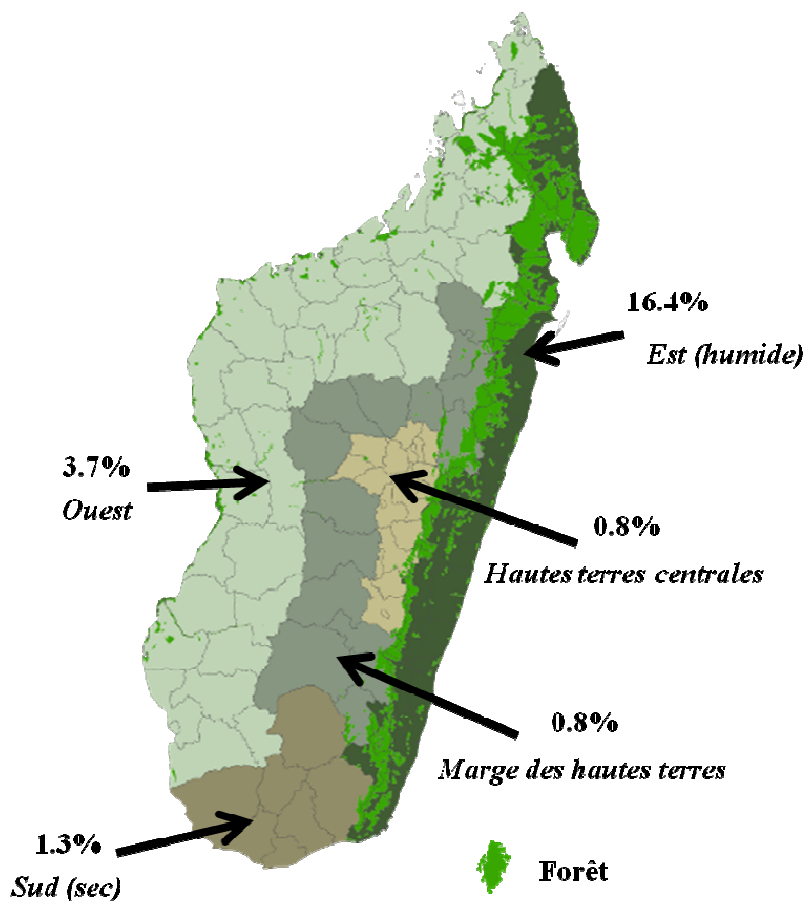
La révision de la politique nationale de lutte contre le paludisme en 2012 tient compte de ces données parasitologiques générées par l'Enquête sur les Indicateurs du Paludisme 2011. Aussi, le Ministère de la Santé a appuyé une demande de financement qui doit permettre à l'IPM de mener une enquête afin d'identifier les déterminants pouvant expliquer l'échec/réussite de la lutte contre le paludisme selon les régions.

Publications

- Madagascar 2011. Enquête sur les Indicateurs du Paludisme 2011. <http://www.measuredhs.com/publications/publication-mis9-mis-final-reports.cfm>

Communications orales ou affichées : néant

Prévalence du paludisme chez les enfants de moins de 5 ans à Madagascar en 2011 dans les différentes zones opérationnelles



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'épidémiologie, rsitraka@pasteur.mg - Léonorin MAHARAVO , Unité d'épidémiologie, mleonorin@pasteur.mg - Harija MANDROSOVOLOLONA , Unité d'épidémiologie, 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 : 01/08/2011	Date fin: 30/08/2012	Durée (mois) : 12	
Financements : Institut Pasteur Madagascar			
Mots clés : Agrégats spatiaux, flux, tuberculose, Antananarivo			Budget total : 3075 €

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 du centre de traitement par les malades 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 leur parcours de 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 intéressant alors 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 d'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, et leurs CAP vis-à-vis de leur maladie qui motivent leur choix de recherche de soins et d'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 ou faible agrégation spatiale, soit 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 et discussion

Nous avons observé 1 108 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

Les enquêtes CAP sont en cours pour étudier la perception des malades et de la population par rapport à la tuberculose.

Impact

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 model 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 d'identifier des faiblesses 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 : néant

Communication affichée : néant.

Séroprévalence de la grippe A(H1N1)pdm à Moramanga			PrevGriPand
Correspondant : Hugues CORDEL	Email : hugues.cordel@gmail.com	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 30/04/2012
Co-investigateurs de l'IPM			Lieux des travaux :
<ul style="list-style-type: none"> - Jean-Michel HERAUD, Unité de virologie, jmheraud@pasteur.mg - Arnaud ORELLE, Unité de virologie, aorelle@pasteur.mg - Maherisoa RATSITORAHINA, Unité d'épidémiologie, mahery@pasteur.mg - Soatiana RAJATONIRINA, Unité d'épidémiologie, soatiana@pasteur.mg 			Moramanga, Madagascar
Date début : 01/07/2011	Date fin: 30/11/2011	Durée (mois) : 03	
Financements : CDC			
Mots clés : Séroprévalence, grippe pandémique, Madagascar			Budget total : 3000 €

Contexte & justification

Selon les données du réseau de surveillance sentinelle des fièvres et des maladies à potentiel épidémique à Madagascar, la grippe (H1N1)pdm est apparue le 12/08/2009 par un cas importé. A partir du 08/10/2009, les premiers cas autochtones sont apparus. A Moramanga, la première circulation du virus a été observée au cours de la semaine 51 en 2009. Cependant, il existe peu de données sur l'importance de la pandémie dans les pays en développement.

Objectifs

Estimer la séroprévalence du virus H1N1pdm et ses facteurs associés dans la zone de Moramanga.

Méthodes

Il s'agit d'une enquête transversale réalisée en juin 2010 dans les 13 Fokontany de la Commune Urbaine de Moramanga. La méthode d'échantillonnage des sujets était celle du sondage en grappe à deux degrés. L'identification des grappes a été réalisée par tirage au sort à probabilité proportionnelle aux effectifs démographiques dans les Fokontany de la ville selon les données de recensement de 2002. A un questionnaire décrivant les caractéristiques socio-économiques du foyer était associé un questionnaire pour chaque individu. Une fiche décrivant chaque épisode fébrile apparu lors des 6 derniers mois était également remplie. Des prélèvements sanguins ont été effectués afin de pouvoir réaliser la sérologie de la grippe. En juillet 2011, les individus prélevés en 2010 ont été réinterrogés par rapport aux facteurs de risque de grippe grave comme l'existence de comorbidités (cardio-vasculaires, métaboliques,...), les notions de séjours et voyages, les contacts de la vie quotidienne (activités de groupe, type de rassemblement,..) l'utilisation des moyens de prophylaxie contre la grippe (lavage des mains, vaccination....). L'étude de l'association entre ces facteurs et la séroprévalence à virus H1N1pdm a été effectuée à l'aide d'une analyse par régression logistique à effets aléatoires pour tenir compte de l'effet de grappe.

Résultats et discussion

288 foyers incluant 963 personnes ont participé à l'enquête initiale. Sur les 325 individus prélevés : 16,6% (IC 95% : 12,6-20,7) étaient séropositifs au virus H1N1pdm. Les personnes séropositives à H1N1pdm avaient un âge médian de 40 ans, la répartition des cas positifs ne différait pas selon le sexe. 33% (18/54) des patients avec une sérologie positive A(H1N1)pdm avaient déclaré avoir eu un syndrome fébrile dans les 6 derniers mois. Il y aurait donc 67% de formes asymptomatiques. La moitié des personnes avec une sérologie positive déclaraient avoir voyagé. Parmi les personnes prélevées, 297 ont pu être réinterrogées en 2011. Les facteurs de risque d'une séropositivité au virus H1N1 pdm ont été l'âge, les adultes étaient plus à risque (OR : 8,7 ; IC 95% : 2,2-34,6), et la fréquentation de l'école (OR :5,2 ; IC 95% :1,4-19,8).

Impact

Cette étude a permis d'identifier le lieu où il pourrait y avoir le plus de risque de transmission de la grippe. Ce résultat pourrait orienter les décideurs par rapport au choix sur l'endroit ou les groupes prioritaires pour mener les campagnes de vaccination de la grippe

Publications : néant

Communications affichées :

- **H Cordel, A Orelle, G Razafitrimo, S Rajatonirina, R Rendremanana, JM Héraud, V Richard.**
Influenza in a semi-rural area in Madagascar. A seroprevalence survey. *Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network Paris, 10 November 2011.*

**Zoonoses des rongeurs :
facteurs environnemental et socio-économique associés aux risques**

PRIZM

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
- **Fanjasoa RAKOTOMANANA**, Unité d'épidémiologie, fanja@pasteur.mg
- **Soanandrasana RAHELINIRINA**, Unité peste, raheli@pasteur.mg
- **Jean-Michel HERAUD**, Unité de virologie, jmheraud@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

Co-investigateurs hors IPM

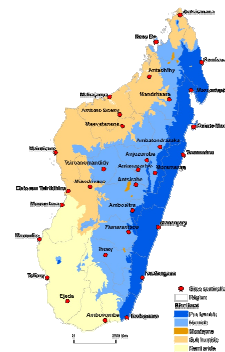
- **Steve GOODMAN**, Vahatra, Madagascar
- **Rasolohery ANDRIAMBOLANTSOA**, Conservation International, Madagascar
- **Matthew BAYLIS**, University of Liverpool, UK

Date début : **01/08/2011** Date fin : **31/07/2016** Durée (mois) : **60**

Financement : **Wellcome Trust Fellowship 2011- pour Sandra Telfer**

Mots clés : **Maladie zoonotique, changement environnemental, hantavirus, peste, leptospirose, typhus murine**

Lieux des travaux :
27 sites sentinelles de surveillance des fièvres et Moramanga



Budget total : **227 941 €**

Contexte & justification

La plupart des maladies émergentes sévissent dans les pays en développement avec une forte proportion de maladies zoonotiques véhiculées par les rongeurs. Ces infections peuvent se propager rapidement dans les zones fortement peuplées et il y a un grand risque de propagation des infections à d'autres zones. La nature commensale et la distribution généralisée des rongeurs facilitent le transfert d'une infection entre animaux sauvages, bétails et humains. La menace est particulièrement importante dans les pays en développement où de nombreuses zoonoses sont largement sous-déclarées même presque inconnues, pourtant, elles pourraient être la cause d'une morbidité importante. La vulnérabilité de la population à des maladies est par ailleurs influencée par des facteurs environnementaux et socio-économiques. Il est fort probable que le changement climatique et l'exploitation de l'environnement sont associés à un risque accru. Cette étude est focalisée sur 4 maladies à mode de transmission différente dont la peste, la leptospirose, le typhus murin et la fièvre hémorragique virale. Elle cherche à identifier les facteurs de risque et à caractériser la propagation de l'infection au sein de la communauté humaine et selon l'environnement. Elle repose sur l'analyse des données disponibles de la surveillance de la peste murine et humaine et des données collectées dans le cadre de ce projet.

Objectifs

- Enquête sur l'effet du climat, l'habitat et le paysage sur la dynamique des pathogènes responsables de ces maladies dans la population de rongeurs.
- Etude de l'importance relative des facteurs environnementaux, comportementaux et socio-économique sur le risque d'exposition de l'homme à ces pathogènes.
- Développement de modèles spatiaux pour identifier les populations à haut risque.

Méthodes

Etude au niveau national

Il s'agit d'une enquête sur la prévalence de ces infections au sein de la population murine et leur exposition chez l'homme. Vingt-sept sites sentinelles avec échantillonnage en zone urbaine et rurale ont fait l'objet de cette étude au niveau national et sur une période de deux ans. Pour minimiser la variation saisonnière, l'enquête a été entreprise entre avril et octobre de chaque année. La sélection dans les zones rurales a été faite dans un rayon de 5 à 15km à partir du site sentinelle de surveillance des fièvres et maladies émergentes et dans un rayon de 800m du site sentinelle pour les zones urbaines. Trente personnes par site ont fait l'objet d'une enquête et d'un prélèvement sanguin. Des piégeages de rongeurs ont été faits dans les maisons et dans les régions environnantes, y compris les rizières, les marchés et les abattoirs avec au moins 30 rongeurs par site. Des échantillons biologiques (sang, rate, tissus) et des ectoparasites (puce et tiques) ont été collectés sur les rongeurs capturés.

Etude focalisée à Moramanga

Pour examiner la variation spatiale et temporelle et le risque de l'infection à plus petite échelle spatiale, il est prévu une enquête et échantillonnage dans le District de Moramanga principalement dans 3 domaines : zone urbaine (Moramanga), zone avec déboisement faible (Andasibe) et zone à taux de déforestation élevé (Ambohibary).

Résultats

La réalisation en ce début du projet concerne l'étude au niveau national et consiste à la sélection des sites, la finalisation du questionnaire, l'étude pilote à Anjozorobe et l'enquête dans 3 sites sentinelles (Mahajanga, Ambatoboeny et Tsiroanomandidy).

La diversité et l'abondance des petits mammifères variaient entre les sites avec dominance du rat noir, *Rattus rattus*, dans la plupart des sites. Le rat d'égout, *Rattus norvegicus*, a été trouvé dans les 3 sites, en abondance dans 2 sites urbains. La musaraigne, *Suncus murinus*, a été trouvée dans 2 sites (Mahajanga et Ambatoboeny).

Publications / Communications : aucune de ce projet en 2011

**Recombinaison entre poliovirus et entérovirus humain de type C :
un nouveau modèle d'évolution et d'émergence****RecPolioCoxEmerge**

Correspondant :

**Richter
RAZAFINDRATSIMANDRESY**Email :
richter@pasteur.mgTéléphone :
+261 20 22 412 72Date de rédaction
11/06/2012

Co-investigateurs hors IPM

Dr Francis DELPEYROUX, Institut Pasteur, Paris, France

Lieux des travaux :

**Toliara, Taolagnaro
Mahajanga
Antsiranana**Date début : **01/01/2010**Date fin : **31/12/2012**Durée (mois) : **36**

Financements :

AIRD, Marseille, France, Contrat : ANR-09-MIEN-019Budget total :
46 800 €Mots clés : **Recombinaison, poliovirus, HEV C, emergence, evolution**

Contexte et justification

Un faible taux de couverture vaccinale par le vaccin polio oral (OPV) permet la circulation et la dérive génétique des souches atténuées du vaccin, favorisant ainsi l'émergence de souches pathogènes dérivées du vaccin (cVDPVs). Ces cVDPVs ont causé ces dernières années des épidémies de poliomyélite paralytique dans dix pays en voie de développement, notamment à Madagascar en 2002 et 2005. Il est important de pouvoir prévoir et prévenir ces épidémies iatrogènes. Curieusement, la plupart des cVDPVs sont des souches recombinantes entre poliovirus (PV) et d'autres entérovirus proches, probablement des coxsackievirus A (CAV). Des études ont permis de mettre en évidence la co-circulation à Madagascar de PV et de nombreux sérotypes et génotypes de CAV ainsi que leur évolution par recombinaison génétique permettant ainsi l'émergence de nouvelles souches pathogènes recombinantes (cVDPVs). Les particularités du milieu malagasy constituent un nouveau modèle d'écosystème, d'évolution et d'émergence virale, illustrant comment un agent pathogène viral majeur peut émerger d'une population virale dense et diversifiée.

Objectif

Comparer les sérotypes d'entérovirus détectés dans la partie Sud (Taolagnaro et Toliara) et Nord (Mahajanga et Antsiranana) de Madagascar. En effet, par le passé, nous avons pu détecter des VDPVs dans le Sud mais jamais dans la partie Nord de Madagascar.

Matériels et méthodes

Des selles provenant de différentes collections (2002, 2004 et 2005) disponibles à l'IPM et provenant des zones d'études ont été utilisées pour ce projet. Deux missions en mai 2011 à Toliara et Taolagnaro (Région Sud) et deux missions en juillet et août 2011 à Mahajanga et Antsiranana (Région Nord) ont aussi permis de collecter plus de 1 300 selles. Après isolement sur cellules, les virus récoltés ont été analysés par séquençage de la région VP1 et de la partie 2C du génome des virus.

Résultats et discussion

Près de 900 selles ont été testées jusqu'à présent. Les analyses de séquences ont permis la mise en évidence de 3 VDPVs de type 2 sur des selles en provenance de Toliara (figure 1, isolats VDPV 2011). Ces virus sont des virus recombinants avec le virus CA17 (Coxsackie A) dans la partie 2C du génome.

Génétiquement, ces virus ont perdu leur site d'atténuation de la neurovirulence. Cependant, des tests phénotypiques doivent être réalisés (inoculation sur souris transgénique) afin de caractériser le phénotype neurovirulent de ces souches.

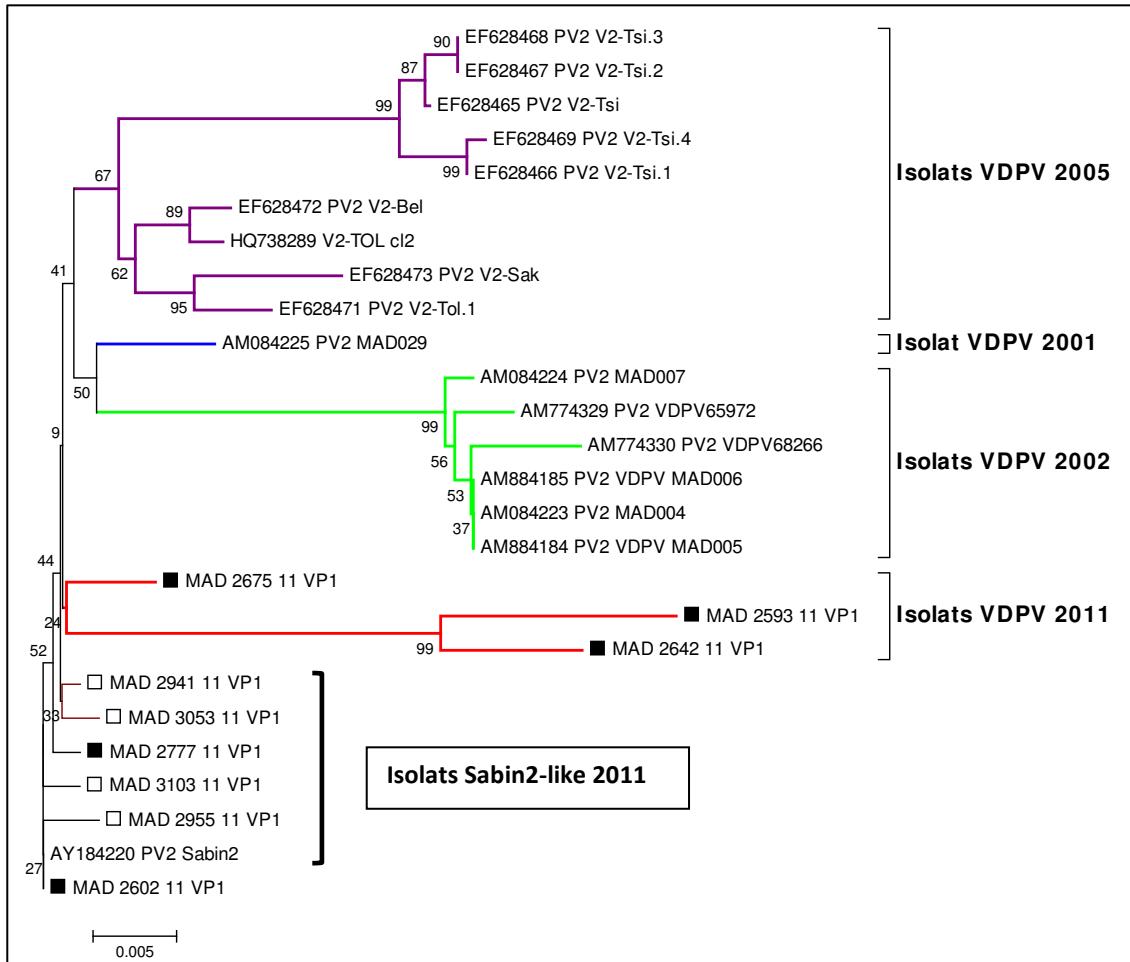
Conclusion

Les premiers résultats nous ont permis de mettre en évidence la circulation de VDPVs dans la région de Toliara.

Impact

Ces résultats ont motivé le déclenchement d'une riposte de la part du Ministère de la Santé Publique de Madagascar. En effet, nos études phylogénétiques sur ces isolats VDPVs montraient une circulation de ces virus depuis un certain nombre d'années s'expliquant par une couverture vaccinale incomplète dans cette zone. En conséquence, le Ministère de la Santé Publique, appuyé par le bureau régional de l'Organisation Mondiale de la Santé et l'UNICEF, ont mis en place rapidement une campagne de vaccination dans les districts concernés en décembre 2011.

Figure 1: Arbre phylogénétique des souches de VDPV de type 2 de 2001 à 2011 et quelques souches de PV2 isolées en 2011.
Les souches avec les carrés sont des souches isolées à Taolagnaro en 2011 alors que celles avec des carrées pleins sont isolées à Toliara en 2011



Surveillance de la résistance de <i>Plasmodium</i> sp aux antipaludiques (Réseau national d'Etude de la Résistance - paludisme)			RER
Correspondant : Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA	Email : milijaon@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 29/08/2012
Co-investigateurs de l'IPM - Voahangy ANDRIANARANJAKA , Unité paludisme, vandrianaranjaka@pasteur.mg - Laurence RANDRIANASOLO , Unité d'épidémiologie, laurence@pasteur.mg			Lieux des travaux : Moroni, Comores
Co-investigateurs hors IPM - Pascal RINGWALD , OMS, Genève, Suisse - Rahamatou SILAI , Programme National de Lutte contre le Paludisme, Moroni, Union des Comores			Farafangana, Madagascar
Date début : 25/01/2010	Date fin : 30/07/2012	Durée (mois) : 36	
Financements : Réseau International des Instituts Pasteur, Paris, France. référence du contrat : ACIP A16/2008 Fonds mondial, Genève, Suisse, référence du contrat : MDG-304-GO5 M OMS, Genève, Suisse. référence du contrat : HQGMP1003469			Budget total : 42 271 €
Mots clés : Paludisme, antipaludique, <i>Plasmodium</i>, résistance, Madagascar, Comores			

Contexte & justification

Les combinaisons thérapeutiques à base de dérivés d'artémisinine – communément connus sous le sigle ACT – utilisées à des fins curatives jouent un rôle clé dans la lutte contre le paludisme dans la sous région sud-ouest de l'Océan Indien. Ainsi, il est crucial de surveiller la sensibilité/résistance des parasites à ces médicaments.

Objectifs

Evaluer l'efficacité thérapeutique des ACT dans le traitement du paludisme non-complicé chez des patients consentants.

Méthodes

L'efficacité thérapeutique de la combinaison artésunate + amodiaquine (ASAQ) a été évaluée chez les écoliers de 5 à 14 ans après le dépistage actif du paludisme dans la commune de Vohitromby, Farafangana, Madagascar de juin à juillet 2011. ASAQ a été administrée selon la recommandation de la politique nationale de traitement antipaludique à Madagascar (première dose observée ; et les deux autres doses en ambulatoire). L'efficacité thérapeutique de la combinaison artémether + lumefantrine (AL) a été évaluée dans l'Union des Comores de décembre 2010 à mai 2011 chez les enfants impaludés (symptomatiques) de moins de 12 ans. Les réponses aux traitements ont été évaluées après un suivi de 28 jours.

Résultats et discussion

Sur les 230 écoliers examinés à Vohitromby, les tests de diagnostic rapide du paludisme positifs étaient de 100 (43,5%) [IC95% : 36,9 – 50,2%]. La recherche de *Plasmodium* sp en microscopie a été positive chez 85 élèves (moyenne d'âge : 8,5 ± 1,8 ans ; moyenne des parasitemies : 531,3 ± 1244,8 trophozoïtes/µl de sang). Ces élèves impaludés ont été traités et suivis conformément au protocole. L'évaluation de la réponse brute au traitement à J28 (sans correction par PCR) sur la base de la microscopie a montré une bonne efficacité de ASAQ en ambulatoire avec un taux de réponse clinique et parasitologique adéquat à 95,3% [IC95% : 88,4 – 98,7%]. Aucun échec thérapeutique précoce n'a été enregistré. Ces résultats sont en phase avec ceux obtenus chez des malades traités et suivis dans le centre de santé de base de Farafangana à la même époque. Les patients inclus (moyenne d'âge : 13,3 ± 12,4 ans ; moyenne des parasitemies : 11 980,0 ± 27 478,2 trophozoïtes/µl de sang) ont été suivis jusqu'à J28. Quarante trois patients sur les 69 avaient des charges parasitaires >1000 trophozoïtes /µl de sang. L'évaluation de la réponse brute au traitement à J28 (sans correction par PCR) sur la base de la microscopie a montré une bonne efficacité de ASAQ en ambulatoire. Les 69 malades ont complété le suivi. Aucun échec thérapeutique n'a été enregistré (100% de réponse clinique et parasitologique adéquate).

Les résultats du diagnostic du paludisme ont montré des taux élevés de paludisme confirmé aussi bien dans le centre de santé (22,8% des cas de fièvres) [IC95% : 18,3 – 27,8 %] que chez les écoliers à Farafangana. C'était une situation alarmante et qui était presque généralisée sur la côte Est. Des ruptures de stock en ASAQ ont été notées dans les sites où travaillait notre équipe. Les responsables ont été informés. La situation s'est aggravée en janvier et février 2012 avec une recrudescence épidémique du paludisme sur la côte sud-est de Madagascar.

Dans l'Union des Comores, l'évaluation de l'efficacité thérapeutique de AL a été conduite par l'équipe du programme national de lutte contre le paludisme de l'Union des Comores. L'équipe de l'IPM a assuré la supervision de l'étude, les PCR et le contrôle de qualité des examens microscopiques. Au moment de la mission de supervision, 303 patients de moins de 12 ans ont été inclus dans l'étude, traités et suivis jusqu'à J28 dont 106 de la Grande Comores, 102 d'Anjouan et 95 de Mohéli. La parasitémie de ces patients a été de 500 à 200 000/µl de sang. Un patient de Grande Comores a été perdu de vue à J7. En analyse par protocole, le taux de réponse clinique et parasitologique adéquate brute (RCPA) après traitement par AL est de 99,4% (300/302). Après correction par PCR, ce taux est à 99,7% (301/302). Ces résultats indiqueraient une bonne efficacité de AL.

Dans les deux études, le typage des marqueurs de résistance portant entre autres sur *pfprt* et *pfdhfr/pfdhps* complètera la surveillance de la résistance de *P. falciparum* respectivement à la chloroquine (abandonnée depuis 2005 dans les deux pays) et à l'association sulfadoxine-pyriméthamine (recommandée pour le traitement intermittent préventif du paludisme des femmes enceintes dans les deux pays).

Impact

Nos études ont confirmé l'efficacité thérapeutique des ACT recommandés respectivement par les politiques nationales de traitement contre le paludisme à Madagascar et dans l'Union des Comores. Elles justifient encore les choix des traitements antipaludiques dans le cadre des politiques de santé qui visent l'élimination du paludisme dans ces pays.

Publications : néant

Communications orales ou affichées : néant.

**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

6/09/2012

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: **Octobre 2012**

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 dont le bacille pesteux tue 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. Cette étude entre dans le cadre de la thèse de Mme V Andrianaivoarimanana, sous la direction du Dr R Jambou.

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 et discussion

Lors de la primo-infection, le taux de mortalité dépend de la dose inoculée avec 0% pour 15cfu et 13% pour 150cfu. 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, figure 2) 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 de terrain. Les phénotypes sensibles (zones non endémiques de peste) et résistants (zone d'endémie pesteuse) persistent dans les générations F1 des rats (figure 1) et correspondent à des productions d'anticorps anti-F1 différentes. La conservation des phénotypes et réponses chez les générations F1 à partir des rats sauvages, suggère une base génétique.

La pression de sélection exercée par les pathogènes peuvent induire des changements évolutifs rapides chez leurs hôtes. Dans cette étude, le phénotype résistant des rats de zone endémique a été maintenu au sein de la deuxième génération. Le niveau de résistance des rats noirs (supérieur à 50%) pourrait permettre la persistance de l'endémie dans la grande île.

Impact

Ces études confirment la survie d'une partie des populations de rats après inoculation de *Y. pestis*, permettant 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.

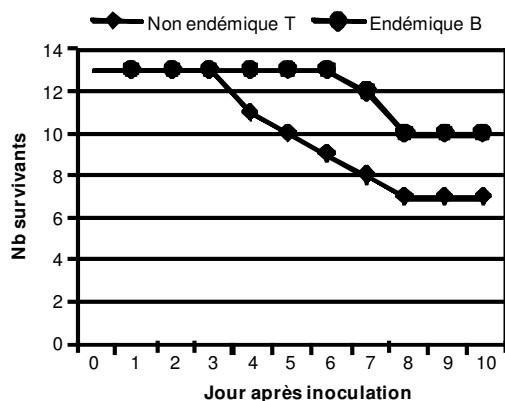


Figure 1 : Survie des rats F1 de Toamasina (T) et de Betafo (B)

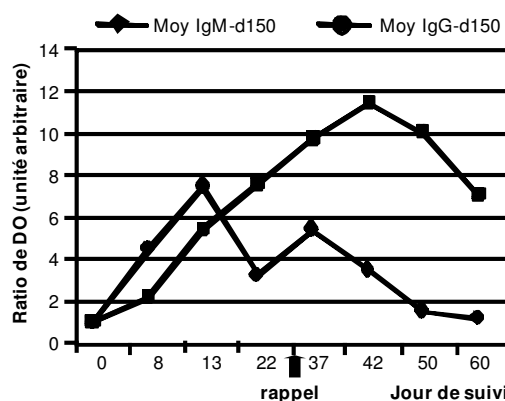


Figure 2 : Cinétique en anticorps IgM et IgG (dose 150) avant et après rappel

Publication de l'année

- **Andrianaivoarimanana V, Telfer S, Rajerison M, Ranjalahy M, Andriamiarimanana F, Rahaingosoamamitiana 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) : e38630.

Communications affichées

- **Andrianaivoarimanana V, Telfer S, Rajerison M, Ranjalahy M, Andriamiarimanana F, Rahaingosoamamitiana C, Rahalison L, Jambou R.** Immune Responses to Plague Infection in Wild *Rattus rattus*, in Madagascar : a Role in Foci Persistence? Scientific Meeting of the Young researchers of RIIP (10/11/11, Paris) et 60th Annual Meeting of American Society of Tropical Medicine and Hygiene (4-8/12/11/, Philadelphia).

Etiologies des Infections respiratoires aiguës hospitalisées (SARI)			SDRA
Correspondant : Jean-Michel HERAUD Soatiana RAJATONIRINA	Email : jmheraud@pasteur.mg soatiana@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 5/06/2012
Co-investigateurs de l'IPM : - Julia GUILLEBAUD , Unité de virologie, gjulia@pasteur.mg - Norosoia RAZANAJATOVO , Unité de virologie, norosoia@pasteur.mg			Lieux des travaux : Antananarivo (CENHOSOA)
Co-investigateurs hors IPM : - Services du Centre Hospitalier Soavinandriana (CENHOSOA) - Services du Centre Hospitalier de District 2 de Moramanga			Moramanga (CHD-2)
Date début : 01/11/2010	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 aiguës sévères (SARI) en termes de morbidité et de mortalité est peu connu à Madagascar et de façon plus générale dans les pays en développement, aussi est-il important de mettre en place une surveillance 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 d'en analyser l'épidémiologie (clinique, facteurs de risque, etc...).

Méthodes

Deux sites hospitaliers (Centre Hospitalier 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 sont effectués et envoyés au CNRG et au CBC de l'IPM pour y être analysés.

Résultats et discussion

De novembre 2010 à décembre 2011, 229 patients ont été recrutés. La majorité des inclusions, 81,7% (187/229), sont des cas pédiatriques (âge < 15 ans) dont 74,7% (171/229) sont âgés de moins de 5 ans. La moyenne d'âge est de 10,1 ans [IC95% : 7,6–12,7] allant de 1 jour de vie à 75 ans. La durée moyenne d'hospitalisation est de 8,5 jours [IC95% : 7,5–9,4] allant de 1 à 79 jours. On a pu enregistrer durant cette période 22 aggravations, et 9 décès dont 6 chez des individus âgés de moins de 15 ans.

Au moins un pathogène a été identifié chez 207 (92,8%) patients, aboutissant au diagnostic de 272 infections virales chez 181 (81,1%) patients et de 161 infections bactériennes chez 121 patients (54,3%). Des coïnfections sont retrouvées chez 45,3% (101/223) des cas.

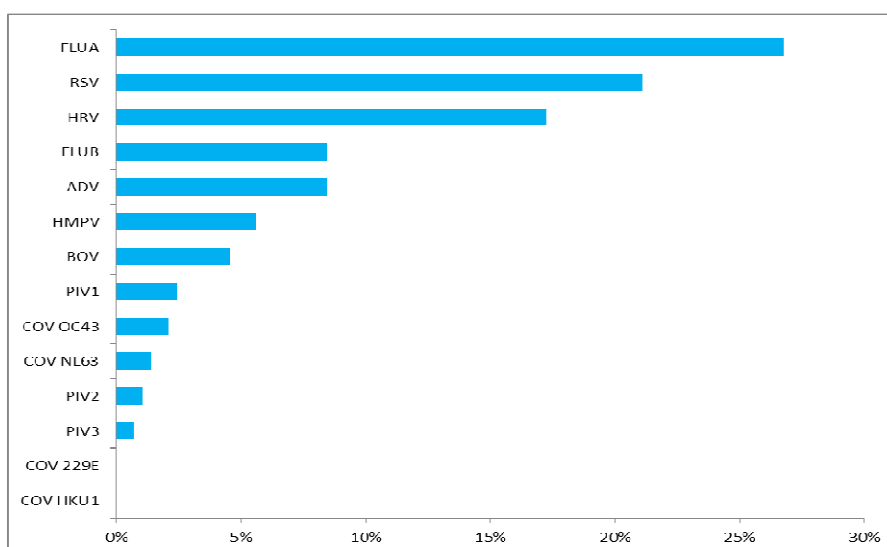
La grippe de type A (FLUA), les Virus Respiratoires Syncytiaux (RSV) et les Rhinovirus (HRV) sont les virus majoritairement retrouvés chez les patients hospitalisés pour SARI (figure 1). Il est à noter que la majorité des cas de SARI sont des enfants de moins de 5 ans pour lesquels de nombreux virus sont diagnostiqués, avec une prédominance du RSV suivi du FLUA et du HRV. Ces résultats sont en adéquation avec ceux publiés en 2011 dans la revue PLoS One qui indique que les ILI d'origines virales sont plus fréquentes chez les moins de 5 ans avec une prédominance du RSV (Razanajatovo NH. *et al.* 2011). Concernant les infections bactériennes, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* représentent les principales bactéries rencontrées chez les patients inclus.

Cette première étude permet de mieux caractériser les virus respiratoires et les bactéries associés aux infections respiratoires graves.

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 IRAS, de prévention et de contrôle à Madagascar (en fonction des étiologies et des facteurs de risques).

Figure 1 : Résultats de la surveillance virologique des cas (n=181) de SDR pour l'année 2011



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. 1-3 février 2012, Nairobi, Kenya.

- Rajatonirina S, Razanajatovo N, Ratsima E, Orelle A, Ratovoson R, Andrianirina Z, Andriatahina T, Ramparany L, Herindrainy P, Randrianirina F, Héraud JM, Richard V. Épidémiologie des maladies respiratoires chez les enfants hospitalisés âgés de moins de 5 ans à Antananarivo, Madagascar. XVIIIe Actualités du Phare. 13-14 septembre 2012, Marseille, France.

Réseau de surveillance sentinelle des maladies à potentiels épidémiques à Madagascar

Sentinelles

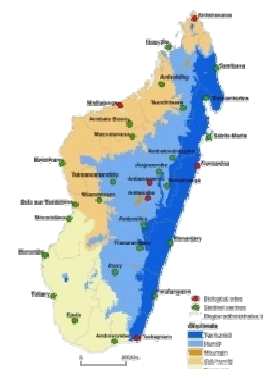
Correspondant : **Laurence RANDRIANASOLO** Email : laurence@pasteur.mg Téléphone : +261 20 22 412 72

Date de rédaction
29/04/2012

Co-investigateurs de l'IPM

- **Mbolatiana RAVELOARIMANANA**, Unité d'épidémiologie, mbolatiana@pasteur.mg
- **Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA**, Unité paludisme, milijaona@pasteur.mg
- **Jean-Michel HERAUD**, Unité de 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) via RTI International**
- **Subcontract number : 18-330-0210502**
- **President's Malaria Initiative (PMI) CoAgreement CDC- 1 U01 GH000077-01**

Budget total :
526307\$

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 suscitait 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 justifie 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'agit d'un réseau de surveillance sentinelle complémentaire aux systèmes de surveillance de routine du ministère de la santé.

Objectifs

Disposer d'un système sentinelle d'alerte précoce afin de déclencher une riposte rapide : un système qui permet 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 (CSB). Au niveau des CSB, 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 s'agit d'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 la réception dans une base de données et analysées en temps quasi-réel à la recherche de modifications de tendances. Ce système est couplé à 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 et discussion

La surveillance sentinelle est constituée par 17 centres hospitaliers et 34 CSB repartis sur toutes les zones bioclimatiques de Madagascar. Trois nouveaux CSB viennent en appui au réseau de surveillance sentinelle en 2011 : Morombe, Mandritsara et Ambositra. Au niveau du réseau de CSB, le syndrome fébrile représente 9,9% des 255 398 consultants. La part du paludisme, de suspicion d'arboviroses, de syndrome grippal et de syndrome diarrhéique représentent respectivement 12,4% - 4,1% - 32,7% et 9,5 % des fièvres. Le taux d'utilisation de test de diagnostic rapide du paludisme est de 97,8% des fièvres. Au niveau du réseau de centres hospitaliers, le syndrome fébrile représente 20,9% des admissions à l'hôpital. Le paludisme, le SDRA et les fièvres hémorragiques constituent respectivement 5% - 0,9% et 0,1% de ces admissions. Aucun cas suspect de grippe aviaire n'a été déclaré au cours de l'année 2011.

Surveillance sentinelle des maladies à potentiels épidémiques à Madagascar, 2011

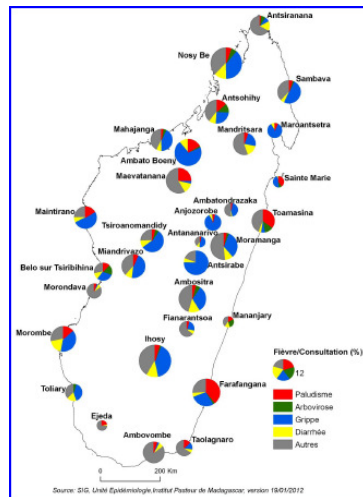


Figure 1 : Réseau des centres de santé de base

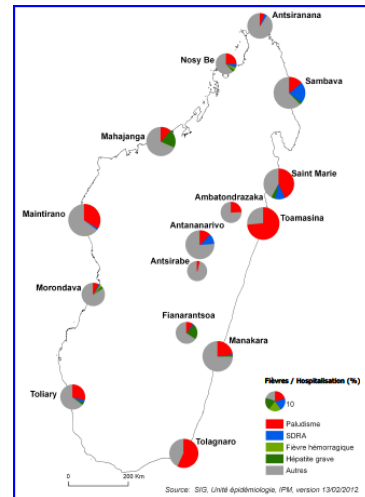


Figure 2 : Réseau des centres hospitaliers

Impact

Ce réseau sentinelle de surveillance permet d'objectiver des phénomènes anormaux pouvant menacer la santé des populations. Neuf alertes ont été détectées : 4 pour la grippe, 3 pour les arboviroses, 1 pour le paludisme et 1 pour le SDRA. Les examens biologiques montrent la circulation de virus du chikungunya, de la dengue et des virus grippaux (saisonnier et A/H1N1pdm). Il a permis le contrôle au niveau local par le district sanitaire de 88,9% de ces alertes en 2011.

Publications

- **Rajatonirina S, Héraud JM, Randrianasolo L, Razanajatovo N, Ramandimbisoa T, Ratsitorahina M, Richard V.** Pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus outbreak among boarding school pupils in Madagascar : compliance and adverse effects of prophylactic oseltamivir treatment. *J Infect Dev Ctries* 2011; 5(3) : 156-62.

Communications orales ou affichées

- **Randrianasolo L.** Surveillance du paludisme en milieu hospitalier à Madagascar : aujourd'hui et demain. Cours international "Atelier Paludisme" 8^{ème} édition, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, 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
1/03/2011

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) : **12**

Financement :
Institut Pasteur, 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 générera 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

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

Méthodes

Les sites d'étude comprennent la forêt d'Ankazomivady et de Lakato. 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 sont

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

1- Dans la forêt de **Lakato**, sept genres et onze espèces de micromammifères ont été capturés : *Eliurus tanala*, *Hemicentetes semispinosus*, *Microgale sp*, *M. taiva*, *M. talazaci*, *M. principula*, *M. longicaudata*, *Nesomys rufus*, *Setifer setosus*, *Suncus murinus* et *Rattus rattus*, avec une moyenne de 6 individus capturés par nuit piège. Au total 35 individus ont été capturés. 20 puces du genre *Synopsyllus* et une du genre *Paractenopsyllus* ont été collectées. L'identification des espèces est programmée dans le cadre d'un DEA. L'indice pulicidien est de 0,6. La séroprévalence de la peste est de 50% chez les microgales et de 66,6% chez *Suncus murinus*. *Yersinia pestis* circulerait au sein de la population de micromammifères par l'existence de quelques espèces de *Nesomys*, *Microgale*, *Eliuris*, *Setifer setosus* positifs soit au TDRA (Test Diagnostic Rapide Antigène), soit au test Elisa direct de détection d'anticorps anti-F1 de la peste.

2- Dans la forêt **d'Ankazomivady**, six genres et onze espèces de micromammifères ont été capturés : *Eliurus minor*, *Hemicentetes nigriceps*, *Microgale parvula*, *M. cowani*, *M. dobsoni*, *M. principula*, *M. longicaudata*, *M. gymnorhyncha*, *Setifer setosus*, *Tenrec ecaudatus* et *Rattus rattus*, avec une moyenne de 30 individus capturés par nuit piège. Au total, 114 individus ont été capturés dont 50 *Eliurus minor*. 273 puces ont été collectées dont 63 du genre *Synopsyllus*, 30 du genre *Dinopsyllus* et 180 du genre *Paractenopsyllus*. L'indice pulicidien est de 2,4.

Impact

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 actualiser 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 de l'Université d'Antananarivo avec 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.

Système de Suivi Démographique et Sanitaire à Moramanga (Madagascar)			SSDS
Correspondant : Lina RAKOTOSON	Email : holiarisoa@pasteur.mg	Téléphone : + 261 20 22 412 72	Date de rédaction 2/05/2012
Co-investigateurs de l'IPM - Rindra RANDREMANANA , Unité d'épidémiologie, rrandrem@pasteur.mg - Anny M RANDRIAMORAMANANA , Unité d'épidémiologie, anny@pasteur.mg - Reziky T MANGAHASIMBOLA , Unité d'épidémiologie, reziky@pasteur.mg			Lieux des travaux : District Moramanga
Date début : 19/07/2010 Date fin : Activité continue Durée (mois) :			
Financement : Institut Pasteur de Madagascar NSA			Budget total : estimée à 100 000 €/an
Mots clés : Madagascar, suivi, démographie, sanitaire			

Contexte & justification

La surveillance des naissances et des décès est souvent négligée dans les pays en développement et ces deux événements démographiques sont le plus souvent mal documentés dans les registres et les systèmes statistiques. A Madagascar, à cause de certaines faiblesses du recensement et de l'état civil (faible enregistrement, irrégularité entre 2 recensements), la connaissance des tendances démographiques est parcellaire. A cette méconnaissance s'ajoute un manque d'informations sur l'état de santé des populations dû aux dysfonctionnements du système de santé (manque de ressources financière et humaine, faiblesse du système d'information). Le système de suivi démographique et sanitaire (SSDS) est une alternative aux manques d'informations nécessaires à la planification du développement et plus généralement au suivi/évaluation des projets de santé et de leurs impacts sur la population.

Objectifs

Le but principal du SSDS de Moramanga est de créer une plateforme démographique qui contribue aux différentes études et évaluations en santé de l'Institut Pasteur de Madagascar. Les différents objectifs sont : 1) fournir des informations longitudinales précises et fiables sur la population des villages observés pour le calcul des taux d'incidence de morbidité ou de mortalité dans cette population ; 2) obtenir une base de sondage pour les études sur la population; 3) participer à l'amélioration des connaissances sur les habitudes des populations et sur leur état de santé ; 4) 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 :

1. Le recensement initial : réalisé par des agents enquêteurs. Les données relatives aux ménages et aux individus font l'objet de questionnaires séparés.

2. Les données recueillies durant le recensement initial sont axées sur la composition des ménages (chef de ménage, liens avec le chef de ménage, etc.), des notions socio-culturelles (religion,...), la démographie (âge, sexe et statut matrimonial), les conditions socio-économiques (scolarité, emploi, etc.), ainsi que les conditions d'hygiène (sources d'eau potable, infrastructures sanitaires, etc.), les biens possédés et les habitudes alimentaires. Lorsqu'ils sont enregistrés, chaque ménage et chaque individu se voient assigner un identifiant unique dans son village et dans son ménage. 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.

La collecte longitudinale de données se poursuit sous la forme de visites périodiques des ménages enregistrés.

Le suivi démographique est fait une fois par an. Le premier suivi a commencé en février 2011. 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. Tous les événements démographiques sont enregistrés dans des questionnaires spécifiques. Durant le suivi, les agents enquêteurs enregistrent les nouveaux membres d'un ménage ou les ménages nouvellement fondés. Ce système permet d'inclure ou d'exclure une personne dans les données d'un SSDS. L'inclusion se fait par une naissance ou une immigration, et l'exclusion se produit avec un décès ou une émigration.

Résultats et discussion

Au 30/04/2012, 3 538 ménages et 14 351 individus ont été recensés. 52% sont des femmes et 48% des hommes. La population de moins de 5 ans représente 14,2% de l'ensemble, alors que la population de 5 à 14 ans représente 25,9%. 57,6% de la population a entre 15 et 64 ans et seulement 2,4% a 65 ans et plus. Cette population est relativement jeune avec environ 40% de moins de 15 ans. Les chefs de ménage sont dans 22,7% des cas des femmes et dans 77,3% des cas des hommes.

La taille moyenne d'un ménage est de 4 personnes. Cet indicateur est de 3,8 en milieu urbain et 4,2 en milieu rural. On trouve en général 1 ménage par bâtiment. 63% des chefs de ménage sont propriétaires et 78% des ménages habitent dans des maisons individuelles. Les murs sont constitués de briques en zone urbaine et en terre en zone rurale; le toit est généralement en tôle en zone urbaine et en chaume en zone rurale. La cuisine se fait soit dans une des pièces de vie de la maison (31% des ménages), soit à l'extérieur sous un abri (38%). Les habitants d'un ménage partagent en moyenne 2 pièces. Concernant les latrines, 15% des ménages n'en disposent pas, et 66% en ont à l'extérieur partagées avec d'autres ménages.

Concernant la scolarité, 92,1% des hommes et 91,6% des femmes de plus de 15 ans ont fréquenté l'école primaire ; 41,1% des hommes et 38,7% des femmes de cette même population sont arrivés jusqu'au secondaire. Concernant la profession, 60% des adultes ont un emploi, ils travaillent principalement en tant que salariés permanents dans des entreprises privées¹ (42%) ou sont des travailleurs indépendants (31%).


Impact

Le suivi démographique et sanitaire de la population à Moramanga permet de fournir des données d'une excellente qualité du fait de son exhaustivité. Les données collectées dans le cadre du SSDS sont indispensables pour d'autres études épidémiologiques et ont été déjà utilisées dans d'autres études en cours à Moramanga. La documentation des causes de décès de la population contribue à une meilleure compréhension de l'épidémiologie et de la santé publique, elle permet aux décideurs d'évaluer l'état de santé d'une population ainsi que l'efficacité des interventions visant à l'améliorer, ainsi d'établir les priorités et d'étudier les tendances temporelles en matière de mortalité selon des causes spécifiques.

Publication : néant

Communications orales ou affichées : néant

¹ Les individus salariés dans les entreprises privées travaillent généralement en tant que chauffeur, gardien, ouvrier. Les travailleurs indépendants sont le plus souvent des commerçants, agriculteurs et/ou éleveurs, charpentier...

Surveillance & Suivi - évaluation des indicateurs entomologiques du Paludisme			SURVENT-PAL
Correspondant : Nohal ELISSA	Email : nelissa@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 590 04	Date de rédaction 1/03/2011
Co-investigateurs de l'IPM - Jocelyn RATOVONJATO , Unité d'entomologie médicale, ratov@pasteur.mg - Vincent RICHARD , Unité d'épidémiologie, vrichard@pasteur.mg - Rindra RANDEMANANA , Unité d'épidémiologie, rrandrem@pasteur.mg			Lieux des travaux : Moramanga, Madagascar
Co-investigateurs hors IPM - Raharimanga RAKOTOSON , PNLP - Ministère de la Santé Publique, Madagascar			
Date début : 01/04/2011	Date fin : 31/03/2012	Durée (mois) : 12 mois	
Financements : RTI, USA, 18-330-0210502			Budget total : 13 510,97 €
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*, *An. funestus* et *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

1- fournir des indicateurs pour le suivi des actions de lutte contre le paludisme; 2- mise en place et évaluation de la faisabilité d'un système de surveillance entomologique fondée sur la collaboration du personnel existant dans les structures sanitaires locales après la formation de ces personnels dans les techniques entomologiques de bases et les aspects logistiques connexes (méthodes de capture, identification des vecteurs, etc.....).

Site d'étude

Le site pilote de l'IPM à Moramanga a été sélectionné pour la mise en place de ce système de surveillance entomologique. Il représente une zone de transition entre les Hautes Terres Centrales et la côte Est. Plusieurs vecteurs y sont retrouvés. D'autre part, des études multidisciplinaires y sont menées. L'étude a été effectuée dans trois villages (Ambohinierenana, Ambohitranivo et Saharevo) de la commune rurale d'Ambohibary (District de Moramanga). Ces 3 villages ont été choisis suite à une investigation préliminaire en janvier 2011.

Méthodes

De juillet à décembre 2011 : 1- Plusieurs méthodes de captures à l'intérieur (**I**) et à l'extérieur (**E**) des maisons ont été suivies : a) captures par piège lumineux (**PL**) adjacent à un lit occupé sous moustiquaire non imprégnée ; b) captures sur hommes (**H**) dans plusieurs maisons de chacun des villages. Des captures sur hommes ont aussi été réalisées dans les rizières (**HERIZ**) autour des villages concernés.

2- Identification et conservation des vecteurs individuellement dans une plaque de microtitration à sec.

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

4- Evaluation des indices sporozoïtiques et analyse des repas sanguins par ELISA.

Résultats & discussion

19 nuits de captures ont été effectuées dans les 3 villages, soit une séance de capture par village par mois sauf pour le mois de décembre à Saharevo où deux séances de nuit ont été effectuées. 5 012 moustiques composés de 5 genres et 26 espèces ont été capturés dans les trois villages : 1 517 à Ambohinerenana, 1 569 à Ambohitranivo et 1 926 à Saharevo. Les *Culex* représentent 58% des captures, les *Anopheles* 32,3%, les *Aedes*, *Coquilletidia* et *Mansonia* totalisant moins de 10% des captures.

Les captures par HE ont été les plus rentables avec une moyenne de 73% de moustiques capturés. La différence entre les méthodes de captures est remarquable puisque les PLE ont eu un rendement moyen de 13%, les captures en intérieur allant de 1% pour les HI à 5% pour les PLI. 25 espèces ont été capturées par HE contre 18, 15, 13 et 11 par PLE, HERIZ, HI et PLI respectivement. 6 espèces ont été capturées seulement sur homme, 1 capturée seulement par PL, les autres étant capturées sur homme et par PL avec une attractivité préférentielle pour l'homme.

637 anophèles appartiennent à l'une des trois espèces suivantes : *An. arabiensis*, *An. gambiae* et *An. mascarensis* représentant 66%, 1% et 32% des vecteurs identifiés (1% du complexe *An. gambiae* n'ayant pu être identifié par PCR). Le plus grand nombre d'*An. arabiensis* a été capturé dans le village d'Ambohitranivo (nb = 223) avec un maximum d'individus au mois de décembre (nb = 74) dans ce même village, *An. mascarensis* étant majoritaire à Saharevo (nb = 164).

Dans cette étude, tous les vecteurs sont plutôt exophages avec 62, 75, 83 et 77% des *An. arabiensis*, *An. gambiae*, *An. gambiae sl* et *An. mascarensis* respectivement piquant à l'extérieur des maisons et 32, 25, 17 et 13% de ces mêmes espèces piquant autour des rizières.

L'analyse des repas sanguins a montré qu'*An. arabiensis* tend à l'anthropophilie tandis que *An. mascarensis* est plutôt zoophage : 74% des *An. arabiensis* ont pris leur repas sanguin sur homme contre 67% des *An. mascarensis* qui l'ont pris sur des bovins. Le seul *An. gambiae* dont le repas sanguin a été analysé s'est gorgé sur homme.

Aucun anophèle n'a été trouvé porteur de *Plasmodium*.

La répartition des vecteurs est très différente d'un village à l'autre : dominance d'*An. arabiensis* à Ambohitranivo et celle d'*An. mascarensis* à Saharevo. L'augmentation observée du nombre de vecteurs pour le mois de décembre est concomitante au début de la saison des pluies dont l'arrivée a été tardive cette année. A noter que cette augmentation est très nette dans le village d'Ambohitranivo. Par ailleurs, en comparant ces données avec celles obtenues dans la même région en 2003, la disparition d'*An. funestus* a été observée, ce qui pourrait être due à l'efficacité des interventions de lutte antivectorielle entreprises dans cette région.

La mise en place du système de surveillance basée sur la collaboration avec le personnel existant sans les structures sanitaires locales n'a pu être réalisée. Effectivement, afin de collecter les données, la nécessité d'une expertise entomologique s'est avérée essentielle : l'identification et la dissection des vecteurs ne peuvent être effectuées que par un personnel rodé à ces techniques. D'autre part, le personnel de santé n'a pu être disponible pour effectuer des travaux supplémentaires (en plus de leurs tâches quotidiennes).

Impact

La corrélation entre données entomologiques et données de cas de paludisme humain permettra de mieux apprécier les progrès du programme de lutte contre le paludisme (PNLP).

Publication : néant

Communications orale ou affichée : néant.

Diversité génétique et réponse de l'hôte			TBGEN
Correspondant : Voahangy RASOLOFO	Email : vrasolof@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 2/05/2012
Co-investigateurs de l'IPM Vaomalala RAHARIMANGA , Unité d'épidémiologie, rvmalala@pasteur.mg			Lieux des travaux : IPM, Antananarivo, Madagascar
Co-investigateurs hors IPM - Caroline DEMANGEL , Unité d'immunobiologie de l'Infection, Institut Pasteur France - Roland BROSCHE, Roxane SIMEONE , Unité de Pathogénomique Microbienne Intégrée, Institut Pasteur à Paris, France - Laurent ABEL , Hôpital Necker INSERM U550, Paris, France			Institut Pasteur, Paris, France
Date début : 01/01/2007 Date fin : 31/12/2012 Durée (mois) : 60			
Financements : Institut Pasteur, PTR 202			
Mots clés : M. tuberculosis, 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

Un des objectifs secondaires de l'étude sur la détermination des bases moléculaires de la prédisposition génétique de l'hôte à la tuberculose (PTR202 "*Genetics of host predisposition of infectious diseases*", sous-programme "*Mycobactéries*" coordonné par Laurent Abel (cf. Rapport 2010) 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 leur contacts familiaux inclus de septembre 2009 à juin 2010 dans l'étude sur la susceptibilité génétique 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. La réponse en cytokines chez les sujets est analysée en fonction du génotype des souches *M. tuberculosis*.

Résultats et 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 des spoligotypes des souches *M. tuberculosis* est en cours. D'autres marqueurs génétiques seront envisagés pour l'analyse.

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 : néant

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 2/05/2012
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 , 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 : 01/01/2010		Date fin : 31/12/2012	Durée (mois) : 36
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 2011)

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 nécessaire 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 de *M. tuberculosis* 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 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 pour recherche de polymorphisme (SNPs) dans les gènes acquis par HGT.

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

- Etude fonctionnelle des gènes intéressants. Deux approches pourront être suivies : 1) clonage de gènes acquis par HGT et transformation d'une souche non virulente (par exemple BCG); 2) pour chaque gène d'intérêt, choix de souches cliniques représentatives avec gène sauvage et souches avec gène

modifié. La virulence des souches recombinantes et des isolats cliniques sélectionnés sera étudiée *in vitro* dans des modèles cellulaires.

- En parallèle, les équipes de l'IPP et du CNRS étudieront des souches mutantes dont les gènes d'intérêt sont inactivés sur des modèles cellulaires et souris. L'analyse des gènes sélectionnés au cours de l'étude sera faite en termes de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles par l'équipe de l'INSERM.

Résultats et discussion

350 souches cliniques provenant de différents cas (nouveaux cas, échecs, rechutes) ou différents sites cliniques (pulmonaires, extrapulmonaires) ont été typées et classées en familles génétiques par spoligotyping. La mise en place du génotypage des SNPs est en cours.

Parmi les 48 îlots génomiques acquis par HGT, décrits par Becq et al (2007), 14 ont été trouvés polymorphes (par PCR) chez les souches cliniques. D'autres gènes identifiés par l'équipe de P. Deschavanne comme transmis par HGT, les loci Rv2023, Rv1507a, Rv3389 et Rv1089a, ont été par ailleurs choisis pour cette étude. L'analyse par PCR de ces gènes n'a pas révélé de polymorphisme de taille chez 142 souches cliniques étudiées.

Pour étudier les polymorphismes (SNPs) à l'intérieur des régions HGT et chez les souches MDR, les génomes complets de 9 souches cliniques MDR de génotypes divers ont été séquencés par séquençage haut débit de nouvelle génération (NGS) grâce au partenariat avec l'Unité de Génétique Mycobactérienne (UGM, IP Paris). L'analyse des séquences est en cours à l'IPM.

Impact

- Au niveau scientifique, influence du génotype (ou du polymorphisme de certains gènes) sur le degré de virulence des souches cliniques.

Publications : néant

Communications orales ou affichées :

- **Rasolofo Razanamparany V.** Etat d'avancement des travaux sur le polymorphisme des gènes acquis par HGT chez les souches cliniques de BK. 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". Téléconférence, 23 juin 2011.

- **Rasoahanitralisoa LC.** Génotypage des souches du complexe *Mycobacterium tuberculosis* circulant à Madagascar par la méthode 24 MIRU-VNTR. Mémoire de DEA de Biochimie Appliquée aux Sciences Médicales, Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo. Mars 2011.

- **Ho-Wing Razafimbola L.** Génotypage des souches cliniques du complexe *Mycobacterium tuberculosis* circulant à Madagascar par la méthode 24 MIRU-VNTR. Mémoire de stage de Licence de Chimie Biologie. Faculté de Sciences et Technologie, Université Paris Est Créteil. Septembre 2011.

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 2/05/2012
Co-investigateurs de l'IPM - Noël H. RATOSONIRINA , Unité des mycobactéries, harijaona@pasteur.mg - Fanjasoa RAKOTOMANANA , Unité d'épidémiologie, 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 : 01/01/2011	Date fin : 31/12/2013	Durée (mois) : 36	
Financements : Bourse du Gouvernement Français			
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 2^{nde} 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 malgaches.

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.

Résultats et discussion

- Base de données comprenant la collection d'un millier de souches cliniques *M. tuberculosis* de l'IPM, 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.
- Mise au point de la méthode de PCR-HRM pour la détection des résistances 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.

Caractérisation moléculaire et analyse phylogénétique des souches de <i>Vibrio nigripulchritudo</i> isolées des crevettes de Madagascar			Vibrio
Correspondant : Alain Moïse ONIHARY	Email : moise@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 2/05/2012
Co-investigateurs de l'IPM Iony Manitra RAZANAJATOVO , Laboratoire d'épidémiologie-surveillance des pathologies de la crevette, IPM, ionyr@pasteur.mg			Lieux des travaux : Laboratoire d'Epidémiologie-Surveillance Institut Pasteur de Madagascar
Date début : 09/05/2011	Date fin : 31/03/2012	Durée (mois) : 10	
Financements : Projet interne – Institut Pasteur de Madagascar			Budget total : 4180 €
Mots clés : <i>Vibrio nigripulchritudo</i>, Multilocus Sequence Typing			

Contexte & justification

Les vibrioses ont été responsables de mortalité massive de différentes espèces de crevettes de cultures du monde, entraînant de pertes économiques d'envergure (Lightner & Lewis, 1975 ; Anderson I.G., 1988 ; Goarant *et al.*, 2000). En 1993, *Vibrio nigripulchritudo* a été associé au "Syndrome 93" et en 1998, il était reconnu comme agent étiologique du "Summer syndrome" des crevettes d'espèce *Litopenaeus stylirostris* de la Nouvelle-Calédonie (Costa *et al.*, 1998 ; Goarant *et al.*, 2006a). De même, l'espèce est responsable d'épidémie de vibriose chez les crevettes d'aquaculture *Penaeus japonicus* causant une mortalité de masse journalière au Japon (Sakai *et al.*, 2007).

L'industrie crevettière malgache est relativement jeune et vise un marché haut de gamme (Label rouge, agriculture biologique), ce qui représente une source importante de devises pour Madagascar. Cependant, la présence de *Vibrio nigripulchritudo* a été détectée récemment à Madagascar lors des épisodes de mortalité chez les crevettes de culture. Des études sur des infections expérimentales et sur la caractérisation moléculaire des isolats de *Vibrio nigripulchritudo* calédoniens ont démontré l'existence des pathotypes hautement pathogènes (Reynaud *et al.*, 2008). S'il en est de même pour Madagascar, la présence de *V. nigripulchritudo* représenterait une menace pour la filière sachant que cette espèce était responsable de la mortalité massive de différentes espèces de crevettes dans certains pays producteurs, entraînant d'importantes pertes économiques. Ces observations soulignent l'intérêt de la caractérisation moléculaire des souches de *V. nigripulchritudo* malgaches et l'étude de l'émergence des nouvelles souches afin d'acquérir une meilleure compréhension de l'épidémiologie de cette espèce et de pouvoir proposer une surveillance sanitaire adéquate et d'éventuelles contremesures.

Objectifs

Caractériser des isolats de *Vibrio nigripulchritudo* malagasy et les comparer entre eux et avec ceux de la Nouvelle Calédonie et de la littérature. La surveillance de l'épidémiologie de cette espèce permettrait de détecter l'émergence de nouvelles souches.

Méthodes

Typage moléculaire par Multilocus Sequence Typing (MLST) qui consiste au séquençage de six gènes de ménage (650 pb pour *toxR*, 800 pb pour *rctB*, 900 pb pour *recA* et *rpoD*, 1300 pb pour *gyrB* et 1500 pb pour *16S rRNA*) permettant la reconstitution d'un arbre phylogénétique.

Résultats & discussion

Parmi les 20 isolats de *V. nigripulchritudo* de la collection du LES, 16 souches ont été typées et 4 n'ont pas permis d'amplification de fragments d'ADN par PCR à partir des 6 gènes cibles utilisés en MLST. Ces dernières feront l'objet d'une identification moléculaire définitive par l'analyse des séquences de leur *16S rRNA*.

- (1) L'analyse MLST montre que : l'alignement et la topologie de l'arbre des séquences calédoniennes sont identiques aux résultats obtenus par Goarant *et al.*, (2006b). On retrouve 97% d'homologie entre les séquences concatémérisées des 24 souches étudiées les plus divergentes.
- (2) Les souches malagasy présentent un minimum de 97% d'homologie entre les séquences des 16 souches étudiées les plus divergentes. Le gène présentant le plus de polymorphisme en séquence

nucléotidique est *gyrB*, avec au minimum 96% de similarité contre 96,7% pour *rctB*, 97% pour *recA* et *rpoD*, 97,5% pour *toxR* et 98,5% pour *16S rRNA*.

L'arbre phylogénétique (figure 1)

L'analyse de la structuration génétique des isolats malagasy montre deux groupes distincts : le premier groupe (box rouge) est formé par la plupart des souches d'étude et présente un très faible degré de variabilité génétique avec une divergence inférieure à 1%. Le second groupe est constitué par les souches restantes avec un degré de variabilité génétique plus importante, qui peut aller jusqu'à 3% de divergence.

La topologie de l'arbre phylogénétique montre que les souches malagasy forment un groupe génotypique distinct, sauf pour la souche 5742 qui se range parmi les isolats non-pathogènes calédoniens déterminés par Goarantet *al.*, (2006b). On constate aussi que les souches 3027 et 3047 forment un clade à part et divergent des souches de *V. nigripulchritudo* malagasy et calédoniennes.

En comparaison avec les isolats calédoniens, les isolats malagasy forment un groupe à part, indiquant une structuration génétique différente en rapport avec la distribution géographique.

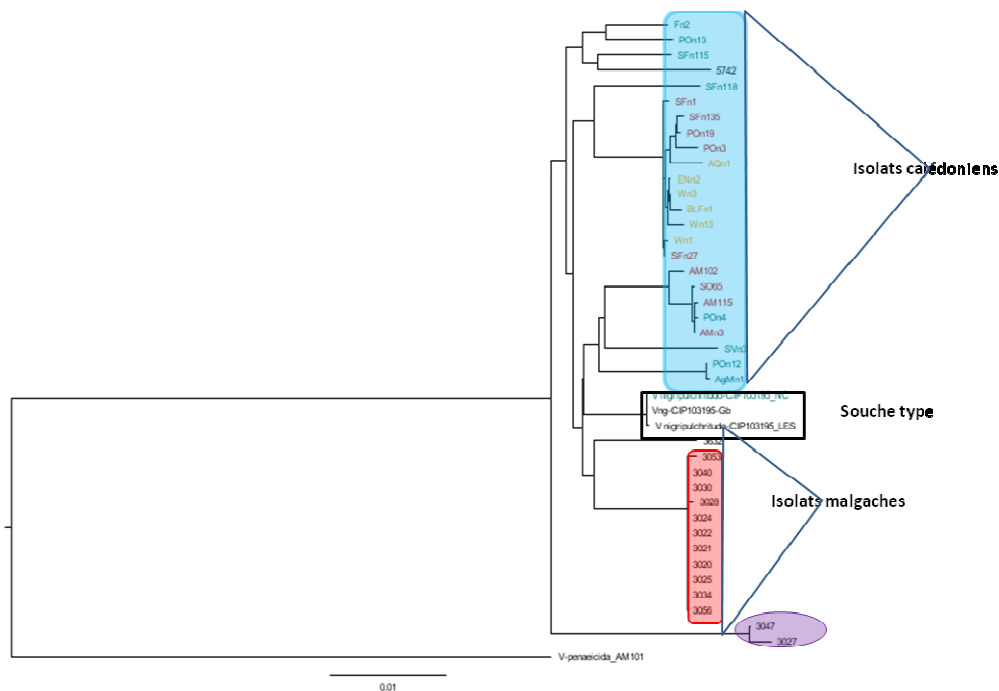


Figure 1 : Arbre phylogénétique obtenu après l'étude MLST, construit à partir des séquences concatémérisées des six gènes *16S rRNA*, *recA*, *rpoD*, *rctB*, *gyrB* et *toxR* totalisant 3430 pb.

Impact

L'analyse de la variabilité génétique est intéressante pour identifier les bases et supports génétiques de la virulence des souches de *Vibrio nigripulchritudo* malagasy. La détection de *V. nigripulchritudo* à Madagascar constitue une menace pour la filière. La présente étude est utile à la surveillance des épidémies liées à ce pathogène. En effet, son contrôle efficace requerrait une connaissance précise des caractéristiques et de la dynamique de ce pathogène. Les techniques moléculaires telles que le MLST est un outil d'épidémiologie moléculaire qui peut permettre de distinguer les isolats pathogènes.

Publications

Mémoire de Diplôme d'Etude Approfondie (DEA)
Une publication en cours de rédaction.

Communication affichée

Razanajatovo I, Hoarau J, Chungue E. Non-lethal screening method for the surveillance of *Vibrio nigripulchritudo* outbreak. Poster soumis au "Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network", Paris, France, 10 novembre 2011.

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

Date de rédaction
14/02/2012

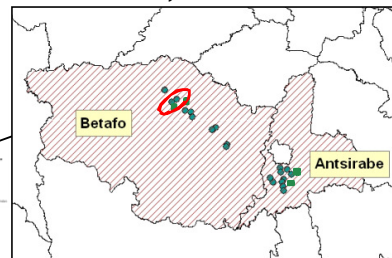
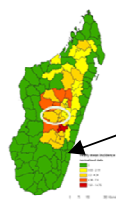
Co-investigateurs de l'IPM

- **Minoarisoa RAJERISON**, Unité peste, mino@pasteur.mg
- **Nohal ELISSA**, Unité d'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 : **01/08/2007** Date fin : **31/07/2012** Durée (mois) : **60**

Financement : **Wellcome Trust Fellowship**

Budget total : **163 535 €**

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

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 immunitaire 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.

Objectifs

- 1) Identifier les facteurs qui ont des effets sur la variation temporelle et spatiale de l'hôte (rat) et sur l'abondance des vecteurs.
- 2) 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.
- 3) Examiner la variation spatiale et temporelle de la résistance à l'infection dans les populations de rats sauvages.

Méthodes

Abondance de petits mammifères et puces

Le travail de terrain a été mené dans le district de Betafo et Antsirabe en utilisant le protocole standard de piégeage de rongeurs. Quatre villages ont fait l'objet de suivi de 2009 à 2011. Des puces ont été collectées pour l'étude génétique et des échantillons de sérum de petits mammifères ont été prélevés pour les analyses sérologiques.

Structure génétique des puces

Des séquences microsatellites ont été développées pour les deux principales puces vectrices à Madagascar, *Xenopsylla cheopis* et *Synopsyllus fonquerniei*. Les produits de PCR réalisés en 2011 ont été envoyés à un laboratoire spécialisé pour l'analyse de la taille des fragments. Six cent soixante-trois (663) *X. cheopis* ont été génotypées à 11 loci et 618 *S. fonquerniei* à 13 loci. Cent onze (111) *X. cheopis* supplémentaires provenant de 6 autres sites et 30 *S. fonquerniei* de 2 autres sites ont également été génotypées.

Expériences de résistance

Sur des rats collectés dans les villages du District de Betafo, une infection expérimentale a été effectuée avec une gamme de doses allant de 15 à $13,5 \cdot 10^4$ bactéries. Les rats infectés ont été suivis pendant 25 jours. Des échantillons de sang ont été prélevés à différents moments. La méthode statistique "Modèles Linéaires Généralisés (GLM)" avec termes d'erreurs appropriées a été utilisée pour analyser le taux d'infestation de puces, la séroprévalence et le taux de mortalité suite à une infection par *Y. pestis*.

Résultats et discussion

L'abondance des rats et des puces varie dans le temps et dans l'espace avec un pic en juillet pour les rats. Bien que *S. fonquerniei* ait montré un cycle saisonnier distinct avec un pic en septembre, elle est présente sur les rats dans tous les villages de l'étude quelque soit la saison. Le modèle temporel pour

X. cheopis a été moins distinct, elle est significativement présente en avril et décembre. Pour les rats et les deux espèces de puce, l'abondance a été généralement plus élevée à Betafo qu'à Antsirabe. *X. cheopis* a montré plus de variation spatiale que *S. fonquerniei*. En effet, *X. cheopis* est absente dans 4 villages sur les 24 suivis. L'étude longitudinale a montré une variation saisonnière similaire avec une variation spatiale de l'abondance de *X. cheopis*, trouvée nombreuse dans un village. La variation spatiale de *X. cheopis* et la variation temporelle de *S. fonquerniei* avec un pic en septembre suggèrent que *S. fonquerniei* pourrait être impliquée dans l'initiation des épidémies annuelles de peste dans les populations de rats qui précède souvent la saison de peste humaine (octobre - mars), et que *X. cheopis* pourrait agir en prolongeant la saison de transmission de la peste. Les modèles épidémiologiques sont en cours de développement afin de déterminer l'importance de ces cycles saisonniers dans la persistance de la peste. L'affectation des génotypes sur la base des résultats de l'analyse de la taille des fragments d'ADN sur les puces est en cours, de même que l'analyse des résultats des études sur la résistance des rats. Ces deux parties pourraient apporter respectivement des informations sur la structure spatiale des puces et la variation spatiale de la résistance des rats.

Impact

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

Publications / Communications : aucune de ce projet en 2011.

ACTIVITES DE DIAGNOSTIC ET DE SANTE PUBLIQUE

Table des matières des 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	123
Etude des helminthiases à Madagascar	Helminthes	125
Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques	LACP	127
Laboratoire d'épidémiologie-surveillance de la santé des crevettes	LES	130
Laboratoire d'hygiène des aliments et de l'environnement	LHAE	132
Investigations d'une épidémie de peste humaine à Ambohimangakely (banlieue d'Antananarivo)	PESTEPI-ABK	134
Surveillance des paralysies flasques aiguës et de la poliomyélite à Madagascar	PFA	136
Surveillance de la rage à Madagascar	SuRage	138
Surveillance de la grippe et des infections respiratoires à Madagascar	SurGIR	140
Surveillance des arboviroses à Madagascar	SurvArbo	142
Surveillance de la rougeole à Madagascar	SurveRo	144

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.

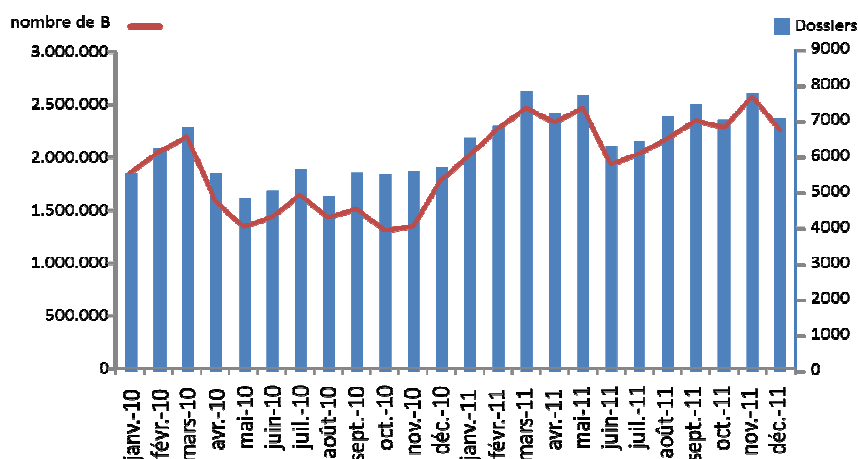
Le plateau technique comprend 5 secteurs :

- 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 élargie 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.

Centre international de vaccination			CIV
Correspondant : Ravoniaina RAMIANDRASOA	Email : vaccins@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 4/09/2012
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 et exigées pour les voyages internationaux.

Faits marquants de l'année

Une amélioration technique pour la conservation des vaccins a été apportée pour l'année. En effet, le CIV a bénéficié de l'installation de COBALT, un système d'enregistrement permanent centralisé des variations thermiques des enceintes climatiques.

Tableaux d'activité synthétique annuelle

Tableau I : **Nombre de vaccins administrés au CIV**

Nature du vaccin	Nom générique du vaccin	Nombre vaccinations	%
Avaxim	Anti hépatite A	154	1,59
Avaxim pédiatrique	Anti hépatite A	222	2,29
Meningo A+C	Anti méningococcique A et C	646	6,65
Pneumo 23	Anti pneumococcique	398	4,10
ROR	Anti rougeoleux Ourlien Rubéoleuse	1337	13,77
Verorab	Anti rabique (préventif)	380	3,91
Infanrix Hexa	Anti diphtérique Tétanique Coquelucheuse Poliomyélitique Haemophilus Influenzae B Hépatite B	370	3,81
Tetavax	Anti tétanique	176	1,81
Typhim Vi	Anti typhique Anti diphtérique	906	9,33
Dultavax	Tétanique Poliomyélitique	718	7,39
Vaxigrip	Anti grippal	2126	21,89
Pentaxim	Anti diphtérique Tétanique Coquelucheuse Poliomyélitique Haemophilus Influenzae B	536	5,52
Euvax B pédiatrique	Anti hépatite B	706	7,27
Euvax B adulte	Anti hépatite B	1016	10,46
Varilrix	Anti varicelle	19	0,20
Total		9 710	100

Tableaux de résultats annuels

Tableau II : Vaccinations internationales

Nature du vaccin	Nom générique du vaccin	2009	2010	2011
Vaccin amaril stabilisé	Anti fièvre jaune	1474	1465	1709

Tableau III : Test IDR à la tuberculine

Nature du produit	Nom générique du produit	2009	2010	2011
Tubersol	Tuberculine	673	669	662

Mise en perspective sur l'impact de l'activité

Le CIV propose la vaccination anti amarile exigé lors des voyages internationaux. Il assure déjà la vaccination anti pneumococcique qui sera bientôt introduite dans le PEV.

Publications : Néant

Communications orales ou affichées : Néant.

Correspondant : **Voahangy RASOLOFO** Email : vrasolof@pasteur.mg Téléphone : +261 20 22 412 72
Responsables de l'activité :
Herimanana RAMAROKOTO, Unité des mycobactéries, herimana@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).

Fait marquant de l'année

Départ à la retraite du médecin-chef du CNRM.

Tableaux d'activité synthétique annuelle

- Prélèvements reçus

Organisme demandeur	Nombre	Pourcentage
CBC (IPM)	1169	75%
Personnel IPM	45	2,9%
PNLT	345	22,1%
Total	1559	

- Microscopie

Type d'échantillons	Négative	Positive (%)	Total
Pulmonaire	1238	160 (11,4)	1398
Extrapulmonaire	152	3 (1,9)	155
Total	1390	163 (10,5)	1553

- Culture sur milieu de Löwenstein-Jensen

Type d'échantillons	Négative	Positive (%)	En cours	Total
Pulmonaire	356	137 (26,2)	30	523
Extrapulmonaire	130	10 (6,7)	9	149
Total	486	147 (21,9)	39	672

- Identification

Type d'échantillons	<i>M. tuberculosis</i>	Mycobactérie atypique	Total
Pulmonaire	122	5	127
Extrapulmonaire	15	0	15
Total	137	5	142

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	7	59	72
Résistants à au moins 1 antibiotique	3	2	14	19
MDR²	1	0	3	4

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	Nouveau cas	Cas récurrent
Sensibles	4	58
Résistants à Ofloxacine	0	1
Total	4	59

Mise en perspective sur l'impact de l'activité

En tant que centre de référence et dans le cadre de ses activités pour le PNLT, le laboratoire de l'IPM va participer à la mise en place du test moléculaire GeneXpert (Cepheid) dans quelques centres de santé du pays et à la formation du personnel. Cette technologie sera utilisée 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);
- pour le dépistage précoce des MDR, pour le projet de prise en charge des patients tuberculoses à bacilles MDR (TB-MR) afin de prévenir la propagation de ce type de bacilles et réduire la morbidité due à la TB-MR.

Publications

- **Dubois Cauwelaert N, Ramarokoto H, Ravololonandriana P, Richard V, Rasolofo V.** DNA extracted from stained sputum smears can be used in the MTBDR_{plus} assay. *J Clin Microbiol* 2011; **49**(10) : 3600-3.

Communications orales ou affichées

- **Rasolofo Razanamparany V.** Issues in implementing new TB diagnostic tools in Madagascar: what solutions? World TB Day Conference "Contribution of Scientific Research in the Fight against Tuberculosis". Inst Trop Medicine, Antwerp, Belgium, 22 mars 2011.

- **Rasolofo Razanamparany V, Dubois N, Ramarokoto H, Ravololonandriana P, Richard V.** Diagnostic moléculaire des résistances aux antituberculeux en périphérie : utilité des lames de microscopie. Séance plénière de l'Académie Nationale des Arts des Lettres et des Sciences. Antananarivo, 24 novembre 2011.

Correspondant : **Minoarisoa RAJERISON** Email : mino@pasteur.mg Téléphone : +261 20 22 412 72 Date de rédaction : **27/8/2012**

Responsables de l'activité :

- **Minoarisoa RAJERISON**, Unité peste, mino@pasteur.mg
- **Samuel ANDRIANALIMANANA**, LCP/SLMEN/MSP, asamuel@pasteur.mg

Mots clés : **Peste, surveillance**

Contexte

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 intéressant 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 2011

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 bioterroriste. Vu le potentiel épidémique de la maladie, la disponibilité d'un outil performant, simple, utilisable sur le terrain est très important pour un diagnostic présomptif de la peste. Le plateau technique et l'expertise pour le développement et la production de ce genre de test sont disponibles au sein de l'Unité Peste. Pendant l'année 2011, 2 700 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 en 2011. Pendant l'année 2011, 2 700 bandelettes de détection d'antigène F1 de *Y. pestis* ont été produites pour assurer l'approvisionnement permanent des centres de santé des foyers de peste à Madagascar et en Afrique, le diagnostic de confirmation au LCP et la surveillance des rongeurs en 2011. Le CCOMS a reçu un financement de l'OMS pour la production, la fourniture de bandelettes et de kits de prélèvement pour les pays Africains, ainsi que pour l'amélioration de la présentation du test dans le cadre d'un 3Agreement for Performance of Work3 (APW-OMS).

L'année 2011 a été marquée par le renforcement du CCOMS par la formation d'un responsable, désigné comme biologiste sur la peste, membre de l'équipe de réponse rapide. En effet, c'est une préparation des membres de l'équipe face à une situation d'urgence (de la préparation des formalités administratives, les matériels, la sécurité jusqu'au rendu des rapports d'intervention). Cette orientation a été réalisée sous l'égide de l'OMS Afro avec des experts du GOARN et des Nations Unies et s'est tenue en Addis-Abeba du 22 au 26 août 2011.

Dans le cadre du renforcement de la surveillance de la peste en Afrique, l'OMS et le CCOMS ont activement essayé de rassembler les différentes disciplines pour s'assurer que les personnels impliqués dans la surveillance de la peste en région Afrique puissent acquérir plus de compétences en matière de surveillance et de contrôle de cette maladie. La fin de l'année 2011 a été marquée par le début de l'organisation d'un atelier de formation sur la surveillance et le contrôle des réservoirs et vecteurs de la peste avec l'OMS et le "National Resource Institute" (NRI) de l'Université de Greenwich.

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.

Mise en perspective sur l'impact de l'activité

La population des zones pesteuses ont aussi bénéficié de l'appui de l'OMS sur la fourniture de bandelette pour la prochaine saison pesteuse 2012. Étant donné que le budget alloué par le Gouvernement Malagasy au LCP ne couvre pas en totalité les activités de santé publique, l'apport de l'OMS sur la production de test de diagnostic rapide permet d'approvisionner les Centres de Santé de Base (CSB) de Madagascar.

Publication de l'année

- **Kacki S, Rahalison L, Rajerison M, Ferroglio E, Bianucci R.** Black Death in the rural cemetery of Saint-Laurent-de-la-Cabrerisse Aude-Languedoc, southern France, 14th century : immunological evidence. *J Archaeological Science* 2011; **38** : 581-587.

Communications orales

- **Andrianalimanana S, Rajerison M, Ratsitorahina M, Rahelinirina S, Ratovonjato J, Elissa N.** Epidémie de peste à Ambohimangakely en janvier 2011. Colloque Conjoint Parasitologie-Célébration Vet 2011 "Circulation des zoonoses et des parasitoses dans l'océan Indien" du 9,10,11 novembre 2011 à Antananarivo.

- **Rahelinirina S, Léon A, Hartskeerl RA, Duplantier JM, Rahalison L, Cornet M.** Mise en évidence et premiers isolements de souches de *Leptospira sp.* chez les rongeurs de Madagascar. Colloque Conjoint Parasitologie-Célébration Vet 2011 "Circulation des zoonoses et des parasitoses dans l'océan Indien" du 9,10,11 novembre 2011 à Antananarivo.

- **Rajerison M.** Développement de tests de diagnostic basé sur le principe de l'immunochromatographie. Journée de la Faculté des Sciences à Antananarivo. Juillet 2011.

Communication affichée

- **Andrianaivoarimanana V, Telfer S, Rajerison M, Ranjalahy M, Andriamiarimanana F, Rahaingosoamamitiana C, Rahalison L, Jambou R.** Immune Responses to Plague Infection in Wild *Rattus rattus*, in Madagascar : a Role in Foci Persistence. "Scientific Meeting of the Young researchers of RIIP du 10/11/11, à Paris". Et lors du 60th Annual Meeting-American Society of Tropical Medicine and Hygiene du 4 au 8/12/11/, Philadelphia.

Centre de traitement anti-rabique			CTAR
Correspondant : Ravoniaina RAMIANDRASOA	Email : vaccins@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 3/09/2012
Responsables de l'activité : William RAKOTOMALALA , Service médical, malala@pasteur.mg			
Mots clés : Rage, vaccination anti rabique			

Contexte & justification

Suivant la convention 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

Le Centre de traitement anti rabique de l'IPM a collaboré avec le Ministère de la Santé Publique pour l'ouverture de deux nouveaux centres (Moramanga et Mandritsara) portant ainsi le nombre de centre de traitement anti rabique à 27 sur tout le territoire malagasy.

Il a également participé au sommet AFRO REB du 23 au 25 mai 2011 avec le point focal Rage du Ministère de la Santé Publique.

En juin 2011, le groupe rage est créé, un groupe de réflexion réunissant tous les acteurs intervenant dans la lutte contre la rage à Madagascar. Ce groupe a organisé la célébration de la journée mondiale de la lutte contre la rage à l'IPM en septembre 2011, réunissant pour la première fois les responsables de tous les ministères et autres entités chargés de la lutte (Ministère de la Santé Publique, Ministère de l'élevage, OMS, IPM).

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 traités
	Protocole Thaïlandais	Protocole O.M.S		
Avec sérothérapie	674	3	0	677
Sans sérothérapie	4836	18	71	4925
Total	5510	21	71	5602

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	1649	29,5
Domestique (propriétaire connu)	3222	57,5
Domestique abattu ou mort de "maladie"	730	13,4
Total	5601	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	2009	2010	2011
IPM	5948	6235	9147
Autres CTAR	9780	11390	17452
Total	15728	17625	26599

Mise en perspective sur l'impact de l'activité

L'octroi d'un financement par la BAD pour l'achat de vaccins et sérums anti rabiques permettra à l'IPM et au Ministère de la Santé Publique de financer l'amélioration de la lutte antirabique à Madagascar et d'ouvrir de nouveaux CTAR.

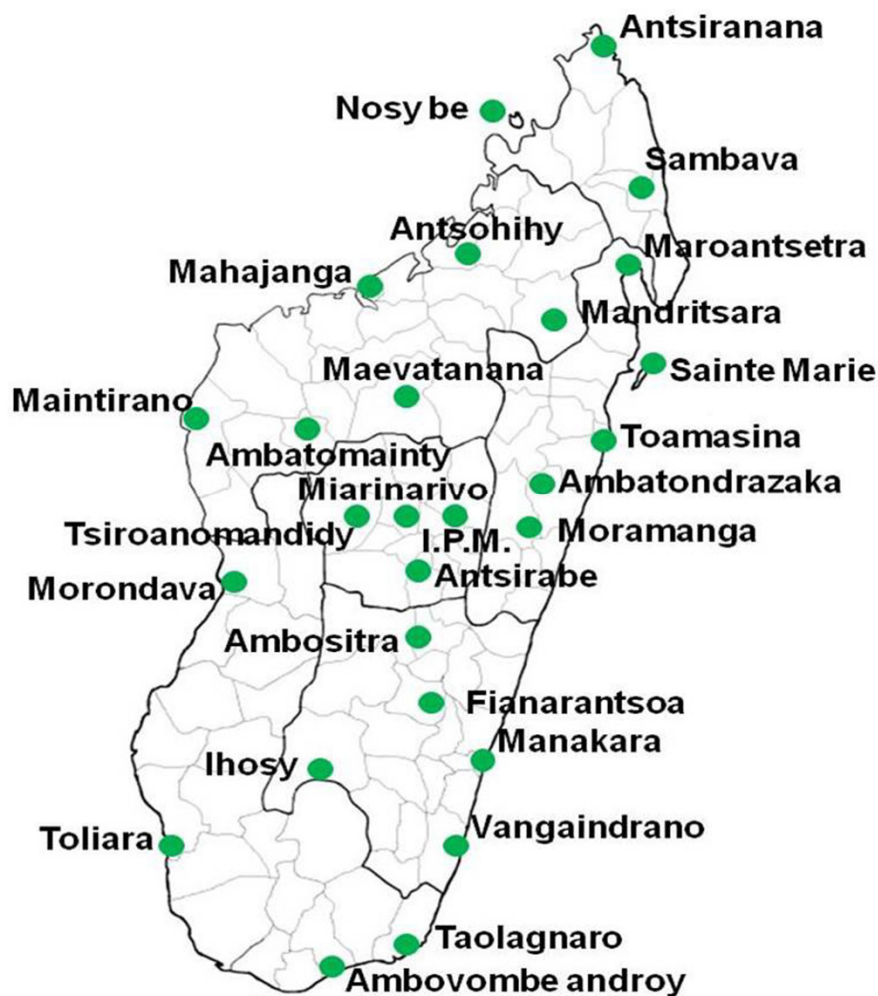
Publications : Néant

Communications orales ou affichées :

- **William Rakotomalala**. Le point sur la situation de la Rage à Madagascar. 3^{ème} Rencontre AfroREB, 23-25 mai 2011, Casablanca, Maroc.

- **Ravoniaina Ramiandrasoa**. La Rage en bref. Journée mondiale de la lutte contre la rage 2011, 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 4/09/2012
Responsables de l'activité : William RAKOTOMALALA , Service médical, malala@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

La mise en place de la fiche d'analyse des risques pour chaque poste de travail a été initiée en 2011.

Tableaux d'activité synthétique annuelle

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

Type de consultation	Nombre de patients
Consultations générales	3 404
Visite systématique	218
Visite d'embauche	36
Visite de reprise	4
Consultations pour accident à l'exposition au sang	5
Consultations pour accident de travail	3

Tableau II : **Suites des différentes consultations**

Suites des différentes consultations	Nombre de cas
Arrêt de travail	175
Repos médical	395
Bilans paracliniques	444
Consultations spécialisées	514
Soins spécialisés	49
Explorations et radiologie	108
Hospitalisations	23

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	694	20,39	Stomato	205	6,02
Gastro-entéro	313	9,20	Maladies métaboliques	113	3,32
Hémato	6	0,18	Traumato	56	1,65
ORL	319	9,37	Appareil locomoteur	27	0,79
Ophtalmo	161	4,73	Planning familial	4	0,12
Neuro	45	1,32	Gynéco obstétrique	233	6,84
Uro	34	1,00	Endocrino	36	1,06
Rhumato	119	3,50	Dermato	168	4,94
cardio	432	12,69	Allergo	123	3,61
Maladie du système	11	0,32	Parasitoses	71	2,09
Maladies éruptives et fièvres	61	1,79	Autres	154	4,52
Chirurgie	19	0,56	Total	3404	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.

Surveillance de la peste humaine à Madagascar en 2011**EPI-PESTE**

Correspondant :

Minoarisoa RAJERISON

Email :

mino@pasteur.mg

Téléphone :

+261 20 22 412 72

Date de rédaction

27/08/2012

Responsables de l'activité

- **Samuel ANDRIANALIMANANA**, LCP/SLMEN/MSP, asamuel@pasteur.mg
- **Soanandrasana RAHELINIRINA**, LCP/Unité peste, raheli@pasteur.mg
- **Vincent RICHARD**, Unité d'épidémiologie, vrichard@pasteur.mg
- **Maherisoa RATSITORAHINA**, Unité d'épidémiologie, mahery@pasteur.mg
- **Elissa NOHAL**, Unité d'entomologie médicale, nelissa@pasteur.mg
- **Jocelyn RATOVOVONJATO**, Unité d'entomologie médicale, ratovo@pasteur.mg
- **Mamy RATSIMBA**, LCP

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

Contexte & justification

Introduite sur les hautes terres en 1921, la peste reste encore un problème de santé publique à Madagascar. La surveillance de cette maladie s'inscrit plus largement dans la surveillance internationale prescrite par le Règlement Sanitaire International (RSI) et est comprise dans le Programme National Peste. En effet, tout cas suspect, en principe accompagné de prélèvements provenant des formations sanitaires périphériques, doit être référé au Laboratoire Central Peste (LCP). Le LCP s'occupe de la confirmation des cas sous la supervision technique de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM). Le diagnostic de confirmation y est réalisé par le Test de Diagnostic Rapide de Détection d'Antigène F1 (TDRA) et la bactériologie (culture et inoculation à la souris). Les informations sur la fiche de déclaration officielle des cas suspects de peste sont saisies dans une base de données informatisée (Logiciel ACCESS) nous permettant d'analyser la situation épidémiologique de la peste à Madagascar.

Faits marquants de l'année 2011

Au niveau national, 648 cas notifiés ont été notifiés en 2011 par 29 Districts Sanitaires. Parmi ces cas notifiés, les formes buboniques représentaient 82%, les formes pulmonaires 13% et 5% étaient de formes non précisées. Vingt cinq (25) cas n'étaient pas accompagnés de leur prélèvement et étaient classés comme des cas suspects, selon la définition de l'OMS. Sur les 623 accompagnés de prélèvement, 392 ont été définis comme des cas confirmés (3 par séroconversion et 219 par isolement de souches et 170 par TDRA). Les isolats de l'année 2011 étaient tous sensibles aux 6 antibiotiques (Streptomycine, Gentamycine, Tétracycline, Sulfaméthoxazole-trimetoprim, Chloramphénicol, Ampicilline) préconisés par le Programme National pour le traitement de la peste.

La situation épidémiologique de la peste humaine à Madagascar en 2011 a été marquée par une augmentation du nombre de cas déclarés (648 vs 324), une augmentation des indicateurs tels que le taux de la forme pulmonaire (13% vs 11%) et le taux de létalité (18% vs 9%) par rapport aux données de l'année précédente. Deux épidémies particulières ont marqué l'année 2011 et ont fait l'objet d'investigation. L'une concerne la ré-émergence de la peste dans la Commune Rurale d'Ambohimangakely, District Antananarivo-Avaradrano après 7 ans de silence. L'autre porte sur l'émergence de la peste à Ambilobe, zone en dehors des deux foyers historiques, en janvier 2011 aboutissant à 15 décès sur les 19 cas suspects rapportés.

Synthèse des investigationsTableau I : **Résultats des analyses biologiques lors de l'investigation chez l'homme à Ambilobe**

Statut	ELISA	PCR	TDR	Bactériologie	Conclusions
Cas déclarés	3+/3	1+/3	2+/3	0/3	3 C
Contacts	4+/51	NA	2+/2	0/2	6 P

C : Confirmé, P : Probable, NA : non analysé

Tableau II : Résultats des analyses biologiques des rongeurs d'Ambilobe et Ambohimangakely

Indicateurs	RR	MM	SM	RN	Total capture	SP globale	IP global
AMBILOBE							
Nombre rat capturé	50	3	3	6	62	0%	0
Puce/Nb rat	0/50	0/3	0	0			
SP/espèces	0/50	0		0			
TDRA broyât rate	0/50	0		0			
AMBOHIMANGAKELY							
Espèce [Nb (%)]	21	20	2	18	61	29%	6,9**
Puce/Nb rat	67/21	10/20	0/2	344/18			
Séropositifs/testés	9/21	8/20	0/2	1/18			
TDRA broyât rate	11/21	1/20	1/2	4/18			
Portage de <i>Y. pestis</i>	1/11*	0	0	0			

*seuls les positifs en TDR sont testés en bactériologie, ** : Nombre total de puces sur total de rats capturés

Evolutions des indicateurs peste au cours des 5 dernières années

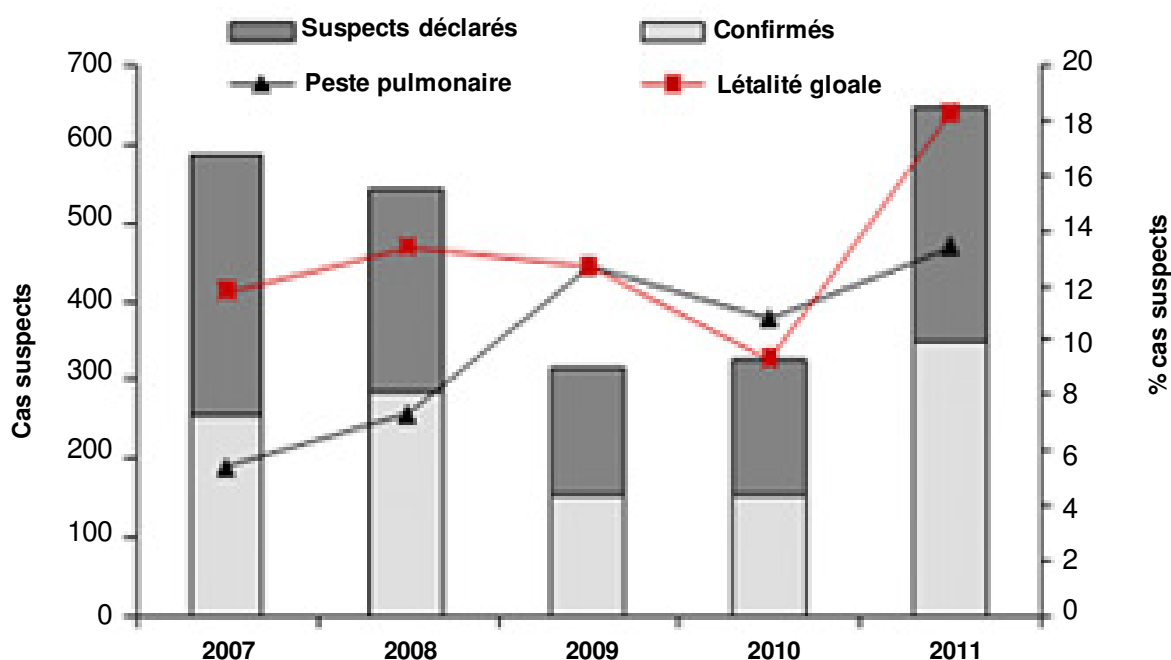


Figure 1 : Evolution des indicateurs de peste humaine à Madagascar

Impacts et Perspectives

Face à ces épidémies particulières, aux augmentations des indicateurs peste et pour mieux préparer la lutte et la riposte contre la peste, deux groupes ont été créés.

- Le Groupe Intersectoriel d'Appui dans la Lutte contre la Peste (GIALP). Ce groupe a un rôle consultatif pour le Programme Peste et regroupe plusieurs entités ministérielles, des partenaires techniques et financiers du Ministère de la Santé.

- La Brigade Anti-Rat (BAR), au sein de l'Equipe Centrale et du DRS Analamanga. Elle a pour rôle d'assurer la surveillance de la peste murine et a bénéficié d'une formation théorique et pratique à l'IPM.

En perspectives, des activités de surveillance murine en zone à risque, surtout en zone urbaine, seront relancées.

Correspondant :
Vololomboahangy
RAVAOALIMALALA

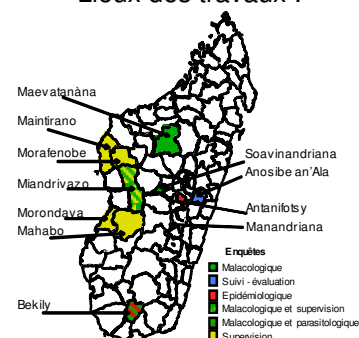
Email : andriv@pasteur.mg
 Téléphone : +261 20 22 412 72

Date de rédaction
16/03/2012

Responsables de l'activité :

Pascaline RAVONIARIMBININA, Laboratoire central bilharziose,
 pascaline@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, dans le cadre de la lutte contre les Maladies Tropicales Négligées (MTN).

Faits marquants de l'année

- Participation à l'élaboration du plan directeur sur les MTN.
- Participation à la formation des formateurs sur la Distribution de Masse de Médicaments Généralisée et Intégrée (DMMGI) des districts de Maevatanàna, Tsaratanàna, Kandrehy, région de Betsiboka et des districts de Mahajanga I, Mahajanga II, Marovoay, Ambatoboeny, Mitsinjo et Soalala, région de Boeny.
- Participation à des supervisions de la DMMGI dans les régions de Melaky et de Menabe.

Tableaux d'activité synthétique annuelle

1- Enquêtes épidémiologiques. Une évaluation rapide de la situation de la schistosomiase uro-génitale a été menée à Bekily dans la région Androy, en collaboration avec l'association Médecins Sans Frontières (MSF) en octobre 2011, ce district étant connu endémique à la bilharziose intestinale. Une autre enquête épidémiologique a été menée à Antanifotsy, région Vakinankaratra pour connaître la situation de la schistosomiase en novembre 2011.

2- Enquêtes parasitologiques. Une enquête parasitologique a été menée pour le suivi et évaluation de la DMM à Manandriana, région Amoron'i Mania en avril et à Anosibe an'Ala, région Alaotra Mangoro en mai 2011. Il s'agit d'un suivi respectivement après un et deux tours de DMM contre la bilharziose et plusieurs tours de DMM contre les géohelminthiases. Ces enquêtes ont été menées dans des écoles primaires.

3- Enquêtes malacologiques. Une étude de la transmission de la schistosomiase a été menée à Ampify, région Itasy en août 2011, où on a pu récolter *Biomphalaria pfeifferi* hôtes intermédiaires de *S. mansoni*; à Miandrivazo, région Menabe en juin 2011; Maevatanàna, région Betsiboka en juillet 2011; et à Bekily, région Androy en octobre 2011, où on a retrouvé *Bulinus obtusispira*, hôtes intermédiaires de *S. haematobium*.

Les tests d'émission de cercaires ont été positifs pour *B. pfeifferi* et négatifs pour *B. obtusispira*.

Tableaux de résultats annuels pouvant avoir un intérêt en santé publique

Au total, 2 401 personnes (élèves, instituteurs et famille) ont participé aux enquêtes épidémiologiques. Les résultats présentés ci-dessous sont uniquement ceux des élèves âgés de 6 à 18 ans.

Schistosomiase

District	Nombre écoles visitées (nombre personnes)	Prévalence Schistosomiase intestinale à <i>S. mansoni</i> (minima – maxima)	Prévalence Schistosomiase uro-génitale à <i>S. Haematobium</i> (minima – maxima)
Bekily	17 (936)	24% (0 - 65%) <10% dans 5 écoles >10% et <50% dans 9 écoles >50% dans 3 écoles	32% (0 - 87%) <10% dans 6 écoles >10% et <50% dans 4 écoles >50% dans 7 écoles
Antanifotsy	8 (390)	0,3% (0 - 2%), 1 cas probablement importé	0%
Manandriana	9 (522)	35% (11 - 57%) <10% dans 0 école >10% et <50% dans 7 écoles >50% dans 2 écoles	0,4% (0 - 3%), 1 cas probablement importé
Anosibe an'Ala	8 (480)	38% (5 - 84%) <10% dans 2 écoles >10% et <50% dans 3 écoles >50% dans 3 écoles	0%

La prévalence globale de la schistosomiase intestinale a diminué pour les deux districts suivis après traitement. Elle est passée de 51% à 35% pour Manandriana après un tour de traitement (2009) par praziquantel et de 54% à 38% pour Anosibe an'Ala après deux tours de traitement (2008 et 2009). Les intensités des infections moyennes (moyenne arithmétique - [IC 95%]) à *S. mansoni* chez les positifs restent élevées : 465 [376-554] œufs par gramme de selles (opg) pour Manandriana, 559 [432-686] pour Anosibe an'Ala et 258 [202-314] pour Bekily.

Les intensités des infections moyennes à *S. haematobium* sont de 149 [133-167] œufs pour 10ml d'urines pour Bekily.

Géohelminthiases

District	Effectifs enquêtés	Prévalence Ascariase (minima – maxima)	Prévalence Trichocephalose (minima – maxima)	Prévalence Ankylostomiase (minima – maxima)
Bekily	935	0,4% (0 - 6,5%)	1,2% (0 - 8%)	0,7% (0 - 5%)
Antanifotsy	390	43 à 91 % <20% dans 0 école >20% et <50% dans 2 écoles >50% dans 6 écoles	4 à 71% <20% dans 7 écoles >20% et <50% dans 0 école >50% dans 1 école	0
Manandriana	522	43% (10 - 68%) <20% dans 1 école >20% et <50% dans 5 écoles >50% dans 3 écoles	0	2% (0 - 3%)
Anosibe an'Ala	480	55% (32 - 70%) <20% dans 0 école >20% et <50% dans 3 écoles >50% dans 5 écoles	42% (22 - 64%) <20% dans 0 école >20% et <50% dans 5 écoles >50% dans 3 écoles	28% (13 - 57%) <20% dans 2 écoles >20% et <50% dans 5 écoles >50% dans 1 école

Les intensités des infections moyennes à *Ascaris lumbricoides* sont de 138 [41-235] opg pour Bekily, 13 998 [11115-16881] pour Antanifotsy, 4 327 [3745-4910] pour Manandriana et 3 409 [2987-3830] pour Anosibe an'Ala.

Les intensités des infections moyennes au *Trichuris trichura* sont de 410 [10-810] opg pour Bekily, 238 [149-329] pour Antanifotsy, et 572 [452-691] pour Anosibe an'Ala.

Les intensités des infections moyennes à l'*Ankylostoma* sont de 93 [20-165] opg pour Bekily, 237 [27-447] pour Manandriana et 424 [352-496] pour Anosibe an'Ala.

Mise en perspective sur l'impact de l'activité

Les intensités des infections aux schistosomiases et aux géohelminthiases restent élevées malgré les traitements par praziquantel et mebendazole. Aussi, la périodicité annuelle du traitement par praziquantel devrait être respectée et 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
9/09/2012

Responsable de l'activité :

Clairette RAHARISOLO VOLOLONANTENAINA, Responsable technique du LACP du CBC,
 claire@pasteur.mg

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 faisant des échanges et des discussions des cas difficiles. Comme nous ne pratiquons pas encore la technique de l'immunohistochimie, tous les cas difficiles nécessitant des avis et des études immunohistochimiques sont envoyés dans des laboratoires en France.

Faits marquants de l'année

Globalement, les activités du LACP ont augmenté en 2011 par rapport à l'année précédente. Le nombre de demandes est de 5 280 en 2011 vs 4 287 en 2010, soit une augmentation de 23%, ce qui équivaut à une augmentation de 29% du nombre de B : 441 620 vs 343 010 B en 2010 (figure 1). Ces demandes correspondent à 5 447 prélèvements (tableau I). Notons qu'une demande d'examen en anatomopathologie peut comporter un ou plusieurs prélèvements ou examens. Nous avons diagnostiqué 327 cas de cancer en 2011 vs 227 cas en 2010. Ce qui marque l'année 2011 est l'augmentation du nombre des pathologies tumorales diagnostiquées, plus particulièrement les cancers du sein et les demandes de récepteurs hormonaux.

Tableaux d'activité synthétique annuelle

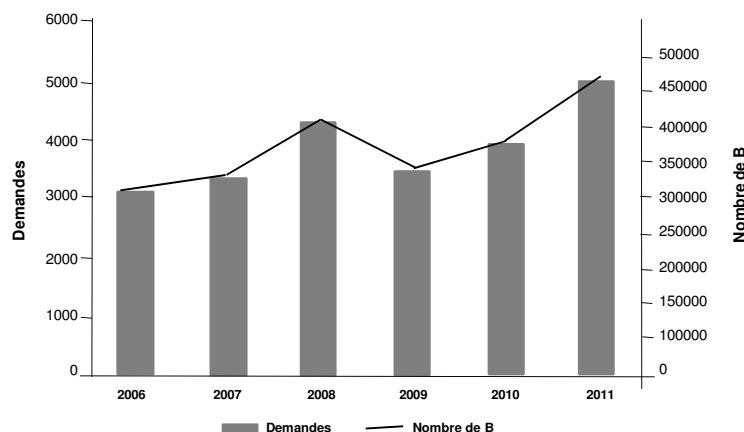


Figure 1 : Evolution des activités depuis 2006 à 2011

Tableau I : Demandes d'examen

Demandes d'examen	N	%
Frottis cervicaux utérins	3483	66
Examens anatomopathologiques	1380	26
Cytologies diverses	413	8
Cytologie hormonale	4	
Total	5280	

Tableau II : Types de prélèvements

Types de prélèvements	N	B	%
Frottis cervicaux utérins	3483	208 980	47
Pièces opératoires	821	110 270	25
Biopsies	560	58 970	13
Liquides divers, ponction	413	42 600	10
Exérèses biopsiques	166	19 920	5
Cytologie hormonale	4	880	0
Total	5 447	441 620	

Tableaux des résultats annuels ayant un intérêt en santé publique

Examens anatomopathologiques

Sur 1 380 demandes d'examen anatomopathologique, une pathologie tumorale a été observée dans 496 cas soit 36% de tous les diagnostics. Avec 327 cas diagnostiqués, les tumeurs malignes représentent 66% des pathologies tumorales et 24% de l'ensemble de tous les diagnostics (tableau III). Le sein, le col utérin, le segment colorectal et les ganglions lymphatiques sont les localisations des cancers les plus fréquentes dans notre série (figure 2).

La moitié des 134 prélèvements mammaires communiqués incluant les biopsies, les pièces de mammectomie et de tumorectomie avec ou sans curage ganglionnaire, et les blocs envoyés par d'autres collègues pathologistes, montre un cancer (tableau IV). Le cancer du sein représente 21% des cancers tout âge et sexe confondus soit 68 cas. Les 90% de ces cas sont des cancers invasifs de haut grade histopronostique (61 cas). L'âge moyen au moment du diagnostic est de 49 ans. Actuellement, les demandes de récepteurs hormonaux deviennent de plus en plus fréquentes. Les 3/4 des cancers infiltrants diagnostiqués au niveau du sein ont fait l'objet d'une recherche des récepteurs hormonaux.

Pour le col de l'utérus, 120 prélèvements incluant des biopsies, des pièces d'hystérectomie totale et de cônisation ont été communiqués. Un cancer invasif a été trouvé sur 48 prélèvements de prélèvements de col soit 40% (tableau V). Le cancer du col est au deuxième rang des cancers tout âge et sexe confondus avec un taux de 15% (48/327 cas). L'âge moyen au moment du diagnostic est de 52 ans.

En 2011, les cas difficiles envoyés en expertise pour avis et étude immunohistochimique représentent 8% (113/1380 cas) de tous les cas traités, parmi lesquels 52 cas soit 46% sont des cancers infiltrant du sein.

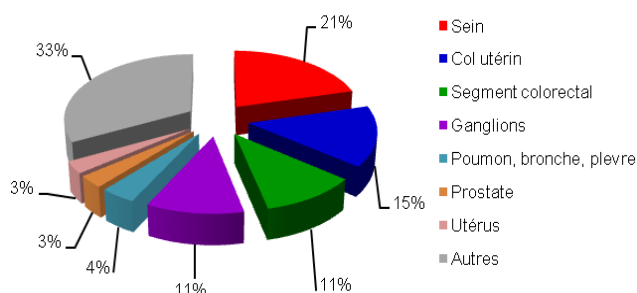


Figure 2 : Distribution des localisations des cancers diagnostiqués en 2011

Tableau III : Diagnostics en anatomopathologie

Diagnostics	nombre	%
Pathologie non tumorale	777	56
Tumeur maligne primitive	295	21
Tumeur bénigne	166	12
Non pathologique	53	4
Tumeur maligne métastatique	32	2
Non concluant	41	3
Lésions précancéreuses (col utérin)	16	1
Total	1380	

Tableau IV : pathologies mammaires

Pathologies du sein	n	%
Cancer	68	51
Dystrophie	36	27
Tumeur bénigne	28	21
Inflammation	2	1
Total	134	

Tableau V : Pathologies du col utérin

Pathologie du col	n	%
Cancer invasif	48	40
Inflammation	30	25
Dystrophie	19	16
Lésions dues au HPV	9	8
Lésions de haut grade	7	5
Tumeur benign	2	2
Non pathologique	5	4
Total	120	

Les 3^{èmes} localisations des cancers les plus observées dans notre série sont le segment colorectal et les ganglions. Ils ont le même taux à 11%. Pour les ganglions, les cancers primitifs font 60% soit 22 cas et les tumeurs secondaires 40% avec 14 cas.

Frottis cervicaux utérins (FCU)

Ils représentent 66% de nos recrutements (tableau I). Cette activité est assurée par le Docteur Narindra Rakotonanahary. La classification de Bethesda 2001 a été utilisée pour les comptes rendus (tableau V).

Tableau VI : Résultats des FCU

Diagnostics	nombre	%
Frottis inflammatoires	2016	61
Frottis normaux	1161	35
Lésions précancéreuses	72	2
Frottis cancéreux	34	1
Total	3283	

Cytologies diverses

En tout, ces liquides sont au nombre de 413 (tableau I). Ils comprennent des liquides de lavage bronchio-alvéolaire (102 cas), les liquides d'épanchements pleuraux (73 cas), des liquides d'ascites (40 cas), des liquides de cytoponction mammaire (33 cas) et d'autres liquides divers (112 cas).

Assurance qualité

- Rédaction, avec l'aide du Responsable Qualité, du mode opératoire de la transmission, de la réception, du contrôle et de l'enregistrement des prélèvements, des lames et/ou blocs.
- Etablissement des registres de transmission des prélèvements, de la réception et du suivi de la technique
- Supervision du :
 - 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) sur les thèmes suivants :
 - Test sur l'étude cytologique du lavage bronchioalvéolaire (LBA)
 - Test sur peau inflammatoire
 - Test Compte rendu pour carcinome invasif de l'estomac
 - Test Compte rendu pour carcinome invasif du col utérin

Perspective sur l'impact de l'activité

L'importance des demandes de récepteurs hormonaux sur les cancers invasifs du sein a marqué cette année, en plus des cas difficiles qui nécessitent des études immunohistologiques. Pour répondre à ces demandes, nous allons instaurer les techniques de l'immunohistochimie dans le laboratoire. Cette nouvelle technique aidera à réduire le délai de rendu des résultats dans les cas difficiles, à apporter plus de précision et de fiabilité à nos diagnostics et à augmenter nos activités.

Un projet de recherche concernant le génotypage et séquençage du papillomavirus sur les cancers du col diagnostiqués dans le laboratoire, financé par l'IPM, débutera cette année.

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 2/05/2012
Responsables de l'activité :			
- Eliane CHUNGUE (jusqu'en janvier 2012), echungue@pasteur.mg			
- puis 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 crevettière, 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 puis officiellement nommé laboratoire officiel en septembre 2010.

Faits marquants de première année d'exercice hors subvention

- Signature de l'accord de prestation de service, notamment de fourniture d'analyses pour la réalisation du plan national de surveillance des maladies listées de l'OIE, à savoir WSSV, TSV, YHV le 10 Octobre 2011 et démarrage des analyses des prélèvements faits en 2009 sur le site AQUAMEN en novembre 2011.

- Assurance qualité : Le cours de l'année 2011 a été marquée par l'application de notre démarche qualité dans des contextes réels par exemple sur le système d'administration des analyses du Plan National de surveillance, des Ring-tests (ou Evaluation Inter-laboratoire) et autres ; ce qui a permis d'apprécier l'organisation établie et d'y apporter les mesures correctives nécessaires pour que le laboratoire soit à la mesure des exigences des normes.

L'acquisition récente des Normes expérimentales sur les méthodes d'analyse en santé animale a permis de recadrer les méthodes de validation de techniques déjà mises en place, dans les termes des exigences et recommandations en vigueur.

- Mise au point d'une technique d'extraction d'ADN de crevettes à partir de tissus paraffinés, permettant la détection directe des pathogènes bactériens par des techniques de biologie moléculaire : Les réglementations sur les produits chimiques importés et l'éloignement des sites rendent l'approvisionnement en éthanol difficile même si l'éthanol est un excellent conservateur de matériel biologique pour des techniques de biologie moléculaire. Les pièces à analyser sont fixées avec du Davidson's fixative et sont destinées aux analyses histopathologiques. Afin de détecter et de confirmer directement par PCR un pathogène bactérien sur coupe histopathologique d'un tissu de crevette diagnostiquée «malade» ou à partir d'extrait d'ADN de tissus emparaffinés, des essais ont été effectués sur des pièces de crevettes antérieurement diagnostiquées infectées par *Vibrio nigripulchritudo* et *Vibrio harveyi*.

Entre la méthode kit High Pure PCR Template kit (Roche) et le Kit IQ2000, la méthode utilisant le kit Roche donne de meilleur produit d'extraction car les PCR semblent plus sensibles avec une concentration minimale de détection de 4 ng/réaction contre 40 ng/réaction avec le kit IQ2000 (Intelligene farming). Toutefois, ce travail doit être poursuivi avec un plus grand nombre d'échantillons pour avoir une évaluation statistique de l'efficacité de la méthode mise au point.

Mise en perspective sur l'impact de l'activité

Le projet avait été construit sur les bases d'un business plan incluant i) la participation de la filière pour leurs besoins 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.

Le contrat d'exécution du plan national se traduit par des commandes d'analyses. Les premières commandes ont été reçues en octobre 2011 suite à l'annonce de l'épidémie de mortalités causée par WSSV. La réalisation des analyses a été démarrée pour statuer que le pays est indemne des maladies listées par l'OIE, et pour assurer la sécurité de la filière.

Communication affichée

Razanajatovo I, Hoarau J, Chungue E. Non-lethal screening method for the surveillance of *Vibrio nigripulchritudo* outbreak. Poster soumis au "Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network", Paris, France, 10 novembre 2011.

Publications : Néant

Communications : Néant.

Correspondant : **Alexandra BASTARAUD** Email : lhae@pasteur.mg Téléphone : +261 20 22 412 72 Date de rédaction : **9/05/2012**

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.

Accrédité COFRAC (portée disponible sur www.cofrac.fr) pour ses deux domaines d'activité, il reste un partenaire privilégié pour le contrôle sanitaire des eaux de distribution et des eaux embouteillées.

Plateforme technique, il assoit désormais son expertise dans le diagnostic des bactéries pathogènes majeures transmises par l'eau ou les aliments, *Salmonella*, *shigella*, *campylobacter*, *vibrio*, tout en continuant à développer ses activités d'analyses de routine en sécurité alimentaire et en suivi sanitaire des eaux. Conjointement avec le CBC, il est Centre National de Référence salmonelle, shigelle et *vibrio cholerae*. Dans ce cadre, il réalise les sérotypages des salmonelles pour les isolats cliniques et intervient parallèlement lors des investigations de toxi-infections alimentaires collectives (TIAC).

Faits marquants de l'année

Le LHAE poursuit sa mission de laboratoire officiel auprès de l'Autorité Sanitaire Halieutique (ASH). L'année 2011 a été marquée par la mise en œuvre effective d'une méthode interne de détection des vibrios potentiellement entéropathogènes. L'identification phénotypique et les facteurs de pathogénicité sont confirmés par caractérisation moléculaire. Le laboratoire a pu ainsi répondre à la volonté des Autorités de mettre en place un plan national de surveillance de vibrios entéropathogènes sur les produits halieutiques.

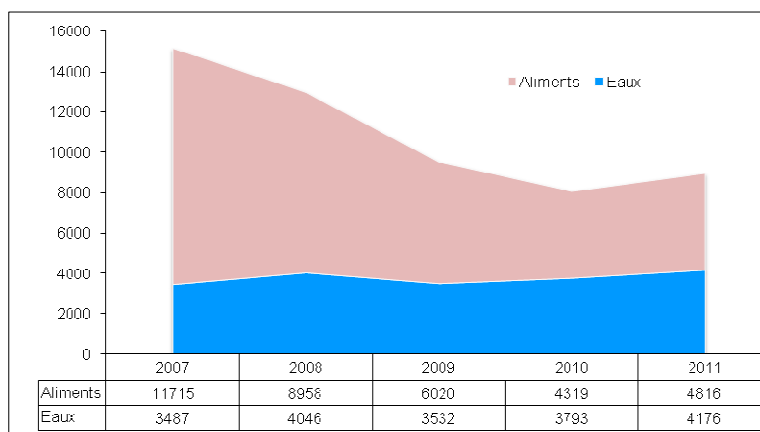
Hormis le renforcement de ses capacités techniques dans la détection des dangers biologiques, le laboratoire propose désormais aux industriels la détection rapide des aflatoxines totales ou B1 (Kit commercial immuno-enzymatique). Il a par ailleurs fait l'inventaire des techniques de dosage ou de détection pour les biotoxines marines, les mycotoxines, l'histamine, les entérotoxines de staphylocoques ou le métabisulfite de sodium et s'apprête à développer pendant les deux prochaines années ce secteur d'activité.

Fin 2011, le laboratoire a fait l'acquisition d'équipements lui permettant de prendre en charge une centaine d'échantillons d'eau par jour pour l'évaluation des paramètres physico-chimiques de base : minéralisation globale, équilibre calco-carbonique et caractéristiques organoleptiques. Le laboratoire continue à renforcer son positionnement dans le contrôle de la qualité de l'eau de consommation.

Tableaux d'activité synthétique annuelle

Le laboratoire a réalisé en 2011, 36 432 diagnostics et traité 9 035 échantillons. Depuis deux ans, il maintient son niveau d'activité grâce à la progression continue des analyses d'eau et des produits alimentaires non halieutiques.

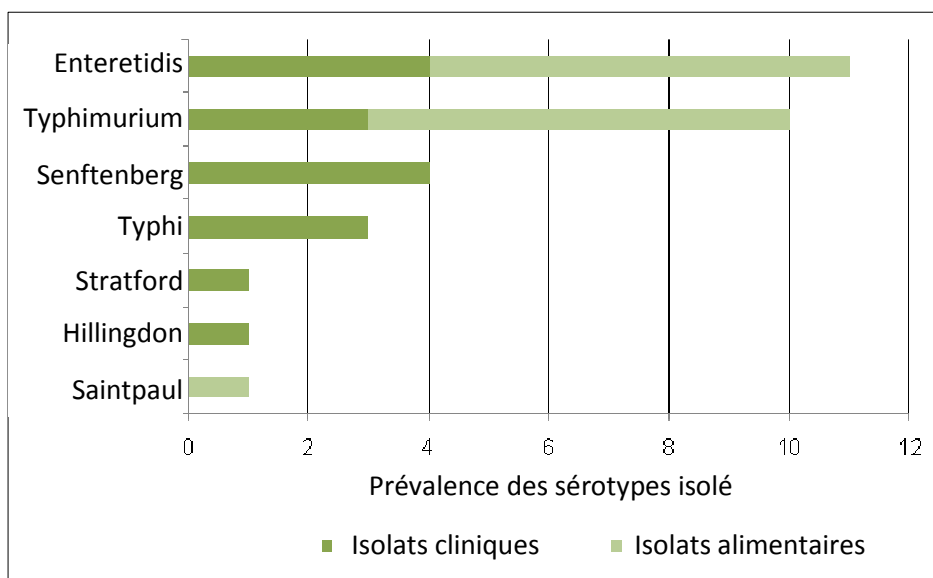
Figure 1 : Répartition des échantillons par secteur d'activité de 2007 à 2011



Tableaux de résultats annuels pouvant avoir un intérêt en santé publique

Dans le cadre de ses missions de CNR, le laboratoire a sérotypé **31** souches du genre *Salmonella* dont 16 proviennent d'isolats cliniques. Cela représente 3 fois plus qu'en 2010. Cette différence est liée à l'augmentation du sérovar *Typhimurium* dans les isolats cliniques ou alimentaires (1 contre 13). Le sérovar *Enteritidis* représente toujours un tiers des souches sérotypées.

Figure 2 : Souches de *salmonella* sérotypées en 2011



Près de 4 000 recherches de *Salmonella spp.* ont été effectuées sur les produits alimentaires dont la moitié sur les produits halieutiques. Le laboratoire a réalisé **18** isolats dont les origines sont diverses.

Tableau I : Origine des isolats alimentaires et sérovvars associés

Origine	Nombre	Sérovar de <i>Salmonella</i>
Œufs en coquilles	2	<i>Enteritidis</i>
Poulet	3	<i>Enteritidis</i>
Pâtisseries	2	<i>Typhimurium</i>
Matières premières (cuisine collective)	1	<i>Enteritidis</i>
Produits de la mer	1	<i>Saintpaul</i>
3 cas de Toxi-Infections Alimentaires		
Mayonnaise (80 malades)	1	<i>Enteritidis</i>
Préparations froides et plats chauds (500 malades)	4	<i>Typhimurium</i>
Préparations types sandwiches et hamburger	4	<i>Typhimurium</i>

L'absence de dépistage systématique au niveau de la filière aviaire empêche la maîtrise des infections par *Salmonella spp.* des élevages et limite les possibilités de prévention des TIAC chez les consommateurs.

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 du pays. Il collabore 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 d'une épidémie de peste humaine à Ambohimangakely
(banlieue d'Antananarivo)**

PESTEPI-ABK

Correspondant : Nohal ELISSA	Email : nelissa@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 590 04	Date de rédaction 11 au 14/01/2011
--	-------------------------------	----------------------------------	--

Co-investigateurs de l'IPM

- **Jocelyn RATOVOVONJATO**, Unité d'entomologie médicale, ratov@pasteur.mg
- **Minoarisoa RAJERISON**, Unité peste, mino@pasteur.mg
- **Soanandrasana RAHELINIRINA**, Unité peste, raheli@pasteur.mg
- **Maherisoa RATSITORAHINA**, Unité d'épidémiologie, mahery@pasteur.mg

Co-investigateurs hors IPM

- **Samuel ANDRIANALIMANANA**, PNLP(este) MSanP, asamuel@pasteur.mg
- **Mamy RATSIMBA**, PNLP(este) Ministère de la Santé Publique (Madagascar)

Mots clés : **Investigation, épidémie, peste, Ambohimangakely, Madagascar**

Contexte & justification

La survenue de 5 cas suspects de peste bubonique vers la fin du mois de décembre 2010 - début janvier 2011 a fait l'objet d'une alerte du CSB II d'Ambohimangakely - SS Antananarivo Avaradrano - District d'Analamanga. Il s'agissait de 5 personnes dont 2 membres d'une même famille, habitant le Fokontany d'Antanambao, l'évolution de l'état clinique d'un sujet s'est traduite par un décès. Dans le cadre de cette épidémie et en accord avec le Comité de Pilotage Peste, des échantillonnages de réservoirs, de vecteurs et d'animaux sentinelles dans quelques Fokontany de la commune avaient été effectués avec pour objectifs de disposer d'indicateurs de risque épidémique de peste et de juger du risque d'extension de la maladie vers le centre-ville.

Objectif principal

Mettre à disposition des autorités des informations supplémentaires leur permettant de mettre en route des mesures préventives adéquates pour éviter l'apparition des cas secondaires de peste humaine et l'extension de l'épidémie vers le centre-ville ou vers les autres villages avoisinants.

Objectifs spécifiques

1- Déterminer la densité de la population de réservoirs ; 2- Collecter et identifier les puces trouvées sur des micromammifères, les puces libres à l'intérieur des maisons et les puces des animaux domestiques ; 3- Evaluer les indicateurs de risque épidémique (taux de portage de *Yersinia pestis* chez les rongeurs, séroprévalence chez les rongeurs et chez les chiens, indice pulicidien, sensibilité des puces aux insecticides) ; 4- Identifier les zones à risque.

Méthodologie

Des captures de rongeurs et petits mammifères selon un protocole standard ont été effectuées dans le village, où des cas humains avaient été déclarés pendant cette épidémie, et ses limitrophes (en direction du centre-ville).

Les puces testées sont des *Xenopsylla cheopis* collectées sur des rats capturés à l'aide des pièges type BTS et des pièges Sherman, placés à l'extérieur, à l'intérieur des maisons et dans les bas-fonds.

Les puces collectées ont été mises en élevage afin d'obtenir le nombre suffisant de puces nécessaire à la réalisation des tests. Cinq insecticides appartenant à trois familles ont été testés : la deltaméthrine 0,05% (pyréthrinioïde), insecticide utilisé pour lutter contre la peste urbaine à Madagascar ; le bendiocarbe 0,1% et le propoxur 0,1% (carbamates), le premier étant utilisé contre les vecteurs du paludisme à Madagascar, le second, actuellement utilisé par le Ministère de la Santé pour la lutte contre les vecteurs de la peste en milieu urbain ; le malathion 5% et le fénitrothion 1% (organophosphorés) pour tester de nouvelles familles d'insecticides au cas où une résistance aux deux autres familles est décelée. La méthodologie utilisée pour le test de sensibilité des puces est celle de l'OMS.

Résultats

Les résultats de ces investigations ont montré la circulation de *Y. pestis* à Ambohimangakely et le risque élevé d'extension de la peste dans les Fokontany proches.

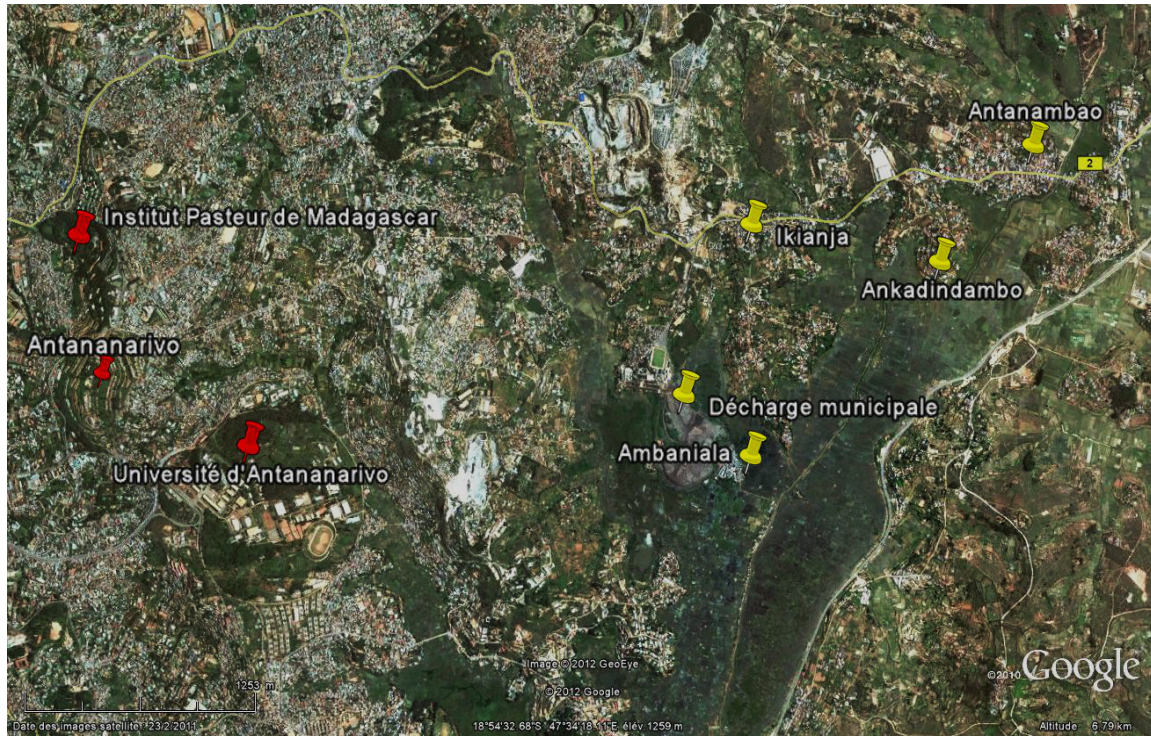
La résistance de *X. cheopis* (vecteur de l'agent pathogène de la peste) aux pyréthrinioïdes et carbamates testés a été observée dans tous les sites investigués lors de cette épidémie. Même si ces résultats ne concernent que la commune d'Ambohimangakely, l'utilisation de ces deux familles d'insecticides pour la lutte contre la peste n'est plus recommandée à Antananarivo et les communes environnantes. La tolérance de *X. cheopis* aux insecticides de la famille des organophosphorés est confirmée.

Impact

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.

Publications : Rapports transmis au Ministère.

Communications orales ou affichées : néant



1253 m

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 (mois) : 12			
Financements : Organisation Mondiale de la Santé (renouvellement annuel)			Budget total : 8 215 €
Mots clés : Surveillance, Poliovirus, PFA			

Contexte et 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 détectées 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 qualités (isolements des poliovirus sur cellules et détection viral par la PCR en temps réel).

Résultats synthétiques annuels

En 2011, le laboratoire a analysé 598 échantillons de selles issus de 300 cas de PFA provenant de l'Union des Comores (7) de Maurice (2) et de Madagascar (291) (tableau I). Les Seychelles n'ont pas notifié de cas pendant l'année de 2011. Pour Madagascar, 2 cas n'ont pas eu de 2^{ème} prélèvement.

Aucune selle de l'île Maurice n'a été trouvée positive. Pour l'Union des Comores, 2 Entérovirus non polio (ENPV) ont été isolés à partir des 2 selles d'un seul cas. A Madagascar, 54 ENPV ont été isolés dans 54 selles de 32 cas, et des poliovirus (PV) de type 1, 2 et 3 (de type vaccinal) ont été isolés dans des selles provenant respectivement des districts de Betafo (Antananarivo), Manakara (Fianarantsoa) et Beroroha (Toliara). Enfin, un virus "non entérovirus" a été isolé dans une selle d'un cas provenant de Betafo (Antananarivo).

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 de bonnes conditions (tableau II). Ceci peut s'expliquer dans certains cas, par des difficultés d'acheminement des prélèvements vers le laboratoire. Suite à des améliorations techniques, nous avons pu augmenter le taux d'isolement d'ENPV (9%) pour s'approcher du seuil de 10% et plus attendu. Il est à noter que seulement 88 districts à Madagascar (79%) sur les 111 ont signalé au moins un cas.

Pendant l'année 2011, le laboratoire a réussi les tests d'évaluations (proficiency test) pour l'isolement viral (score de 100%) et pour la détermination intra-typique des virus par la technique de RT-PCR en temps réel (score de 95%).

Tableau I : Répartition des cas de PFA et des souches isolées par pays en 2011

Pays	Cas	Selles	Cas et selles positifs	Types [†]
Union des Comores	7	14	1 cas / 2 selles	2 ENPV
Madagascar	291	580	36 cas / 58 selles	1 Sabin 1 ; 1 Sabin 2 ; 1 Sabin 3 ; 54 ENPV ; 1
Maurice	2	4	0	0
Seychelles	0	0	0	0

[†]ENPV : entérovirus non poliomyélique ; NEV : non entérovirus

Tableau II : Performance de la surveillance des PFA à Madagascar (2008-2011)

Critères	Performance attendue	2008	2009	2010	2011
Nombre de cas de PFA	176	183	210	210	291
Nombre d'échantillons analysés	352	364	419	417	580
Echantillons adéquats	≥ 80%	97%	96%	95%	95%
Réception au labo ≤ 3 jours	≥ 90%	54%	64%	60%	58%
Bonnes conditions [†]	≥ 90%	92%	91%	88%	80%
Rendu des résultats ≤ 14 jours	≥ 80%	91%	96%	95%	88%
Enterovirus non polio isolés	≥ 10%	5%	6%	6%	9%
Poliovirus isolés	-	1*	5**	0	3***
Envoi des souches de poliovirus ≤ 7 jours vers le labo régional	≥ 90%	100%	NA	NA	NA
Résultat "Proficiency test"	≥ 90%	100%	95%	100%	100%

[†] Température ≤ + 8°C et absence de fuite de conteneur

* Un PV2 vaccinal provenant du district de Beroroha (Toliara)

** Un PV3 vaccinal district de Vatmandry (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).

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

Communications orales

- **Razafindratsimandresy R.** Surveillance des cas de paralysies flasques aiguës à Madagascar pendant l'année 2011 et surveillance des cas suspects de rougeole à Madagascar pendant l'année 2011. Revue Nationale PEV, Antananarivo, Madagascar, 10 septembre 2011.

- **Byabamazima C, Razafindratsimandresy R, Katsande R, Mataruse N, Muitherero C, Mwenda J, Mumba M.** IVD Polio, Measles & New Vaccines Surveillance Labs, Eastern & Southern Africa (ESA). EPI Managers meeting, Harare, Zimbabwe, 22-23 March 2011.

- **Razafindratsimandresy R.** Surveillance des cas de paralysies flasques aiguës à Madagascar pendant l'année 2010 et surveillance des cas suspects de rougeole à Madagascar pendant l'année 2010. Revue Nationale PEV, Antananarivo, Madagascar, 17-18 février 2011.

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 2011, le LNR a reçu 129 prélèvements, 1 prélèvement n'a pas pu être traité de par son état. Par rapport à l'année 2010, le nombre de prélèvements reçus et traités au LNR rage a triplé (figure 1). L'essentiel des prélèvements reçus au laboratoire sont d'origine canine, mais on note une très nette augmentation du nombre de prélèvements d'origine humaine (tableau 1)

Figure 1 : Nombre de prélèvements reçus au LNR rage de l'IPM entre 2009 et 2011

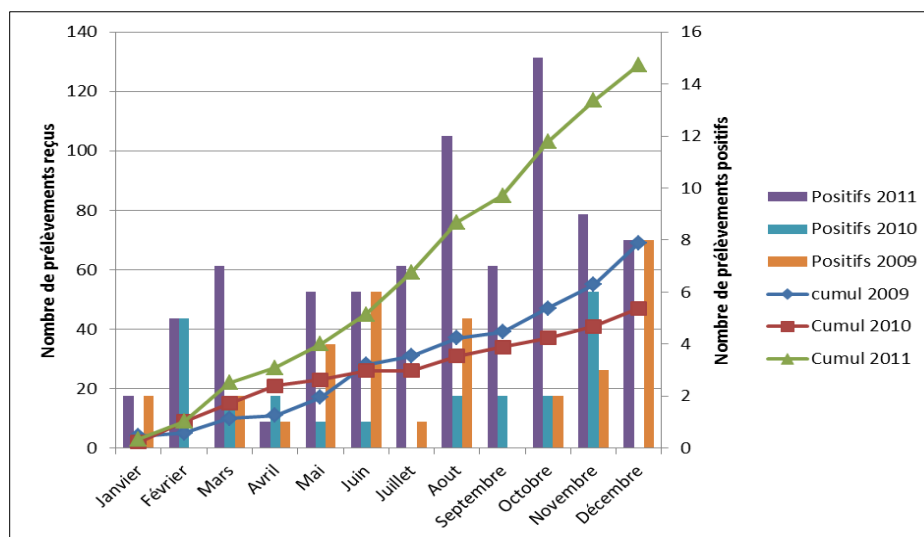


Tableau I : Nombre de cas de rage confirmés au LNR, selon les espèces

Espèces	Positifs	Négatifs	Total
Chiens	68	30	98
Hommes	11	00	11
Chats	03	07	10
Bovins	03	01	04
Rats	00	04	04
Lémuriens	00	01	01
Total	85	43	128

Conclusion

Les données de laboratoire ne permettent pas d'avoir une vue d'ensemble sur le territoire car 90% des prélèvements proviennent de la commune urbaine d'Antananarivo. Un groupe de travail rage composé de biologistes, d'épidémiologistes, 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.

Publications

- **Reynes JM, Andriamandimby SF, Razafitrimo GM, Razainirina J, Jeanmaire EM, Bourhy H, Héraud JM.** Laboratory surveillance of rabies in humans, domestic animals, and bats in Madagascar from 2005 to 2010. *Adv Prev Med* 2011; 2011 : 727821. Epub 2011 Aug 21.

Surveillance de la grippe et des infections respiratoires à Madagascar

SurGIR

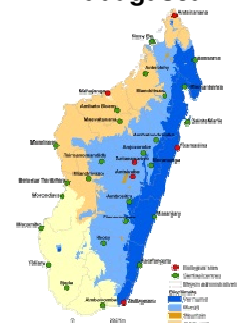
Correspondant : **Jean-Michel HERAUD** Email : jmheraud@pasteur.mg Téléphone : +261 20 22 412 72

Date de rédaction
5/06/2012

Co-investigateurs de l'IPM
- **Julia GUILLEBAUD**, Unité de virologie, gjulia@pasteur.mg
- **Noroso RAZANAJATOVO**, Unité de virologie, noroso@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



Budget total :
980 000 €

Date début : **01/09/2009** Date fin : **31/08/2013** Durée (mois) : **48**

Financements :
CDC Atlanta, US. CoAg n°U51/IP000327
Sanofi-Pasteur, France

Mots clés : **Grippe, ILI, SARI, Surveillance Virologique**

Contexte & justification

Le laboratoire de la grippe de l'Institut Pasteur de Madagascar (IPM) 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

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

À ce jour, le système de surveillance sentinelle de la grippe se compose de 33 sites impliqués dans la surveillance des infections pseudo-grippales (ILI) et 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 & discussion

En 2011, le CNRG a traité 97,6% (1481/1518) prélèvements de patients présentant un syndrome pseudo-grippal (taux de non-conformités = 2,4%). L'essentiel des prélèvements reçus au CNRG (83,4%) provient du réseau sentinelle de surveillance des fièvres (tableau I). Sur l'ensemble de Madagascar, le taux de positivité pour la grippe est de 33,3%, mais ce taux varie de 12,5% (Tsaralalàna) à 44,7% (Taolagnaro). 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 autre que la grippe.

Concernant les cas de SARI, les 17 sites de surveillance ont déclarés 1 050 cas SARI (contre 550 en 2010). Aucun cas suspect d'infection par le virus A/H5N1 n'a été notifié.

En 2011, sur l'ensemble de Madagascar, l'activité grippale a été observée de la semaine 1 à la semaine 33 avec un pic de circulation pendant à la semaine 5 (Figure 1). Le sous-type A/H3N2 a majoritairement circulé durant les premières semaines de l'année remplacé ensuite par des virus grippaux de type B (Lignée Victoria). A partir de la semaine 25, ce sont des virus pandémiques (A/H1N1pdm) qui ont pu être détectés. A Antananarivo, un second pic de circulation a été observé durant la semaine 21.

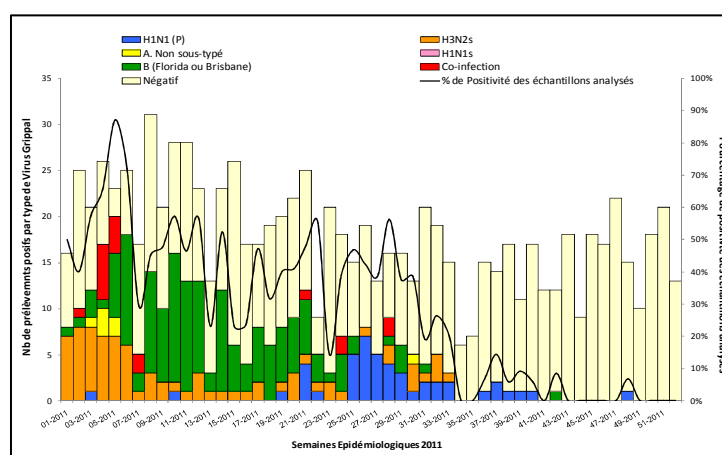
Tableau I : Résultats des sous-types de virus grippaux détectés ou isolés selon leur origine géographique au cours de l'année 2011

Site	Prélèvements analysés	B	A			Total Positifs	% de positivité
			H1N1pdm	H3N2	NS ⁽¹⁾		
OSTIE Behoririka ⁽²⁾	172	32	7	16	1	56	32,6
Andohatapenaka ⁽²⁾	36	1	2	4	1	8	22,2
Manjakaray ⁽²⁾	127	27	16	10	0	53	41,7
Tsaralalàna ⁽²⁾	40	2	2	1	0	5	12,5
Mahajanga	189	28	4	4	2	38	20,1
Antsirabe	201	40	12	28	1	81	40,3
Taolagnaro	38	13	0	3	1	17	44,7
Toamasina	70	5	1	3	1	10	14,3
Antsiranana	53	7	1	9	0	17	32,1
Autres Sites Sentinelles	309	43	25	31	7	114	36,9
<i>Hors Sites Sentinelles</i>	<i>246</i>	<i>29</i>	<i>10</i>	<i>31</i>	<i>24</i>	<i>94</i>	<i>38,2</i>
Total 2011	1481	227	80	140	38	493	33,3

⁽¹⁾ : Grippe A non sous-typable

⁽²⁾ : Sites sentinelles appartenant à La Communauté Urbaine d'Antananarivo (CUA)

Figure 1 : Résultats hebdomadaires de la surveillance biologique de la Grippe à Madagascar



Conclusion

L'extension de la surveillance de la grippe à Madagascar qui repose maintenant sur 33 sites permet de suivre la situation virologique et épidémiologique de la Grippe à Madagascar.

La signature en novembre 2011 d'une convention entre l'IPM et le Ministère de la Santé Publique sur la mise en place de sites de diagnostic de la grippe au sein des CHU de Mahajanga et Toamasina montre la volonté de l'IPM de développer encore plus les capacités de diagnostic au niveau du pays. Les formations et l'installation des laboratoires sont prévues durant le premier semestre 2012.

Impact

Ces données recueillies toute 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.

Communications orales ou affichées

- **Randrianarivo-Solofoniaina AE.** Madagascar Influenza Surveillance Data 2010 to 2011. 3rd Annual African Network for Influenza and Epidemiology (ANISE) Meeting. 1-3 février 2012, Nairobi, Kenya.
- **Rajatonirina S, Randrianasolo L, Orelle A, Razanajatovo NH, Raelina YN, Ravolomanana L, Rakotomanana F, Ramanjato R, Randrianarivo-Solofoniaina AE, Héraud JM, Richard V.** Innovative SMS based Influenza-Like-Illnesses surveillance, Madagascar : 2008-2010. 3rd Annual African Network for Influenza and Epidemiology (ANISE) Meeting. 1-3 février 2012, Nairobi, Kenya.
- **Rajatonirina S, Héraud JM, Orelle A, Randrianasolo L, Razanajatovo N, Raelina Rajaona Y, Randrianarivo-Solofoniaina AE, Raharinandrasana H, Rakotosolofo B, Rakotomanana F, Richard V.** The spread of influenza A(H1N1)pdm09 virus in Madagascar through sentinel surveillance network and associated excess mortality in Antananarivo. Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network. 10 November 2011, Paris, France.

Surveillance des arboviroses à Madagascar**SurvArbo**

Correspondant :

**Soa Fy
ANDRIAMANDIMBY**

Email :

soafy@pasteur.mg

Téléphone :

+261 20 22 412 724

Date de rédaction

6/06/2012

Co-investigateurs de l'IPM

- Laurence RANDRIANASOLO, Unité d'épidémiologie, laurence@pasteur.mg

Co-investigateurs hors IPM

- Armand-Eugène RANDRIANARIVO-SOFOLONIAINA, DVSSE**- Luc Herman RANDRIANIRINA**, DULMN,**- Ministère de la Santé Publique Antananarivo, Madagascar**Date début : **01/07/2010**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)

Lieux des travaux :

**Madagascar
Toamasina,
Mahajanga,
Antsiranana,
Taolagnaro,
Mananjary**

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 locale, 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 2011, le LNR a reçu 377 prélèvements dont 190 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 75% proviennent du site sentinelle de Toamasina qui est le seul site à envoyer une moyenne de 5 prélèvements par semaine.

Une épidémie de Chikungunya localisée sur la côte Sud Est de Madagascar (Vohipeno) a pu être mise en évidence. Au niveau régional, le LNR a reçus 22 prélèvements en provenance de l'Union des Comores qui se sont avérés positifs en CHIK et en DEN. Il est à noter que nous n'avons pas pu émettre de conclusion pour une majorité des prélèvements suspects (statuts indéterminés=67,9%) 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 2011**

	Transmetteurs	Prélèvements précoces	Prélèvements tardifs	Virus détectés (Sérologies positives) ¹	Statut indéterminé (%)
Sites sentinelles biologiques	Toamasina	125	35	0	70 (56,0)
	Antsiranana	41	3	0	38 (92,7)
	Mahajanga	13	7	0	10 (76,9)
	Taolagnaro	2	0	0	2 (100)
Sites sentinelles cliniques	Mananjary	26	0	1 CHIKV	25 (96,2)
	Farafangana	11	0	0 (1 CHIK)	10 (90,9)
	Maevatanana	1	0	0	0
	Moramanga	1	0	0	0
	Vohipeno	15	0	4 CHIKV (5 CHIK)	6 (40,0)
	Mandritsara	1	0	0	1 (100)
	Nosy Be	20	0	0	20 (100)
Hors sites sentinelles	Comores	22	0	9 CHIKV (1 DEN)	12 (60)
	Autres	95	0	1 CHIKV (1 CHIK)	70 (73,7)
Total Patients		377		15 CHIKV (7 CHIK, 1 DEN)	256 (67,9)

¹CHIKV = Infection aiguë 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 Vohipeno et confirmer la circulation de Chikungunya et de Dengue aux Comores

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.

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) : 12	
Financements : Organisation Mondiale de la Santé (renouvellement annuel)			Budget Total : 6 394 €
Mots clés : Surveillance, rougeole			

Contexte et 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 2011, le laboratoire a reçu 506 échantillons de sérum. Les conditions de réception des prélèvements étaient très bonnes puisque 91,5% des prélèvements ont été reçus à une température comprise entre 0 et +8°C. En revanche, les objectifs de performances relatives à la réception des échantillons dans les 3 jours qui suivent le prélèvement ainsi que le taux d'adéquation des échantillons (prélèvements de sérums entre le 4ème et 28ème jours post-éruption) sont encore très en dessous des objectifs attendus (67% au lieu de 90%).

Sur le plan épidémiologique, l'âge médian des patients suspects était de 18,5 ans (0 à 60 ans) avec un sex-ratio (M:F) de 0,9. Deux cent vingt-trois des 506 patients (44,1%) avaient des antécédents de vaccination contre la rougeole. Cent soixante-sept prélèvements (33%) ont été collectés dans les 3 jours qui suivent l'éruption et 339 (67%) dans les 4 à 28 jours.

Trois districts des régions de Fianarantsoa, Mahajanga et Toliara sur 111 districts n'ont rapporté aucun cas. Il faut souligner que l'absence de cas rapporté ne signifie pas l'absence de circulation du virus de la rougeole.

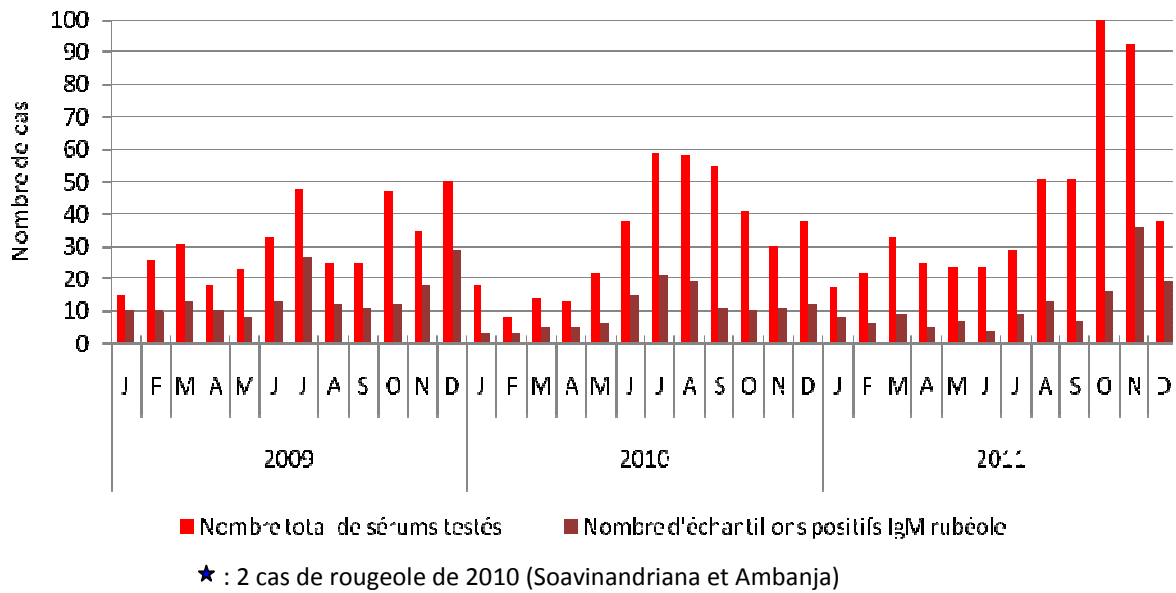
La recherche d'IgM anti-rougeole a été négative pour 505 des 506 échantillons. Pour ces échantillons, la recherche d'IgM anti-rubéole a été positive pour 139, négative pour 312 et douteux pour 54. Les 54 échantillons "douteux" pour la rubéole ont été testés une seconde fois (sur le même prélèvement) et le résultat a été confirmé (douteux). Nous n'avons pas eu de prélèvement tardif pour ces 54 cas.

Pour 1 échantillon, les résultats de la recherche d'IgM anti-rougeole et d'IgM anti-rubéole ont été douteux. Cet échantillon a été prélevé entre les 4^{ème} et 28^{ème} jours 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 98% des cas pour la recherche d'IgM anti-rougeole. Pendant l'année 2011, 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 2009 – Décembre 2011)



Conclusion

La surveillance de la Rougeole à Madagascar est fonctionnelle. Cependant, comme pour la surveillance des PFA, 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 positif (9 cas positifs depuis 2005).

Communications orales

- **Razafindratsimandresy R.** Surveillance des cas de paralysies flasques aiguës à Madagascar pendant l'année 2011 et surveillance des cas suspects de rougeole à Madagascar pendant l'année 2011. Revue Nationale PEV, Antananarivo, Madagascar, 10 septembre 2011.

- **Razafindratsimandresy R.** Surveillance des cas de paralysies flasques aiguës à Madagascar pendant l'année 2010 et surveillance des cas suspects de rougeole à Madagascar pendant l'année 2010. Revue Nationale PEV, Antananarivo, Madagascar, 17-18 février 2011.

**PUBLICATIONS,
COMMUNICATIONS,
THÈSES & MÉMOIRES**

Table des matières des publications, communications, mémoires et thèses

<i>Publications</i>	150
<i>Communications orales</i>	153
<i>Communications affichées</i>	155
<i>Mémoires et thèses</i>	157

Publications en 2011

1. **Abadia E, Zhang J, Ritacco V, Kremer K, Ruimy R, Rigouts L, Gomes HM, Elias AR, Fauville-Dufaux M, Stoffels K, Rasolofo-Razanamparany V, Garcia de Viedma D, Herranz M, Al-Hajoj S, Rastogi N, Garzelli C, Tortoli E, Suffys PN, van Soolingen D, Refrégier G, Sola C.** The use of microbead-based spoligotyping for *Mycobacterium tuberculosis* complex to evaluate the quality of the conventional method : providing guidelines for Quality Assurance when working on membranes. *BMC Infect Dis* 2011 Apr 28;11:110.
2. **Andriamandimby SF, Marianneau P, Rafisandratantsoa JT, Rollin PE, Héraud JM, Tordo N, Reynes JM.** Crimean-Congo hemorrhagic fever serosurvey in at-risk professionals, Madagascar, 2008 and 2009. *J Clin Virol* 2011; **52** : 370-2.
3. **Andrianaranjaka V, Ranarivelo LA, Dadare A, Raherinjafy R, Rabearimanana S, Ramarosandratana B, Tafangy P, Randrianariveolosia M.** Further evidence for malaria elimination failture on the island of Sainte Marie (Madagascar). *BMC Proc* 2011; **5**(Suppl 1) : P14.
4. **Andriantsoanirina V, Durand R, Pradines B, Baret E, Bouchier C, Ratsimbaoa A, Ménard D.** In vitro susceptibility to pyrimethamine of DHFR I164L single mutant *Plasmodium falciparum*. *Malar J* 2011; **10** : 283.
5. **Appelhans MS, Smets E, Razafimandimbison SG, Haevermans T, van Marle EJ, Couloux A, Rabarison H, Randrianariveolosia M, Keßler PJA.** Phylogeny, evolutionary trends and classification of the Spathelia–Ptaeroxylon clade: morphological and molecular insights. *Ann Bot* 2011; **107**(8).
6. **Bessaud M, Joffret ML, Holmblat B, Razafindratsimandresy R, Delpeyroux F.** Genetic relationship between cocirculating human enteroviruses species C. *PLoS One* 2011; **6**(9) : e24823.
7. **Bialuk I, Whitney S, Andresen V, Florese RH, Nacsá J, Cecchinato V, Valeri VW, Héraud JM, Gordon S, Parks RW, Montefiori DC, Venzon D, Demberg T, Guroff MR, Landucci G, Forthal DN, Franchini G.** Vaccine induced antibodies to the first variable loop of human immunodeficiency virus type 1 gp120, mediate antibody-dependent virus inhibition in macaques. *Vaccine* 2011; **30** : 78-94.
8. **Breurec S, Fall C, Pouillot R, Boisier P, Brisse S, Diene-Sarr F, Djibo S, Etienne J, Fonkoua MC, Perrier-Gros-Claude JD, Ramarokoto CE, Randrianirina F, Thiberge JM, Zriouil SB; Working Group on *Staphylococcus aureus* Infections, Garin B, Laurent F.** Epidemiology of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* lineages in five major African towns : high prevalence of Panton-Valentine leukocidin genes. *Clin Microbiol Infect* 2011; **17**(4) : 633-9.
9. **Breurec S, Zriouil SB, Fall C, Boisier P, Brisse S, Djibo S, Etienne J, Fonkoua MC, Perrier-Gros-Claude JD, Pouillot R, Ramarokoto CE, Randrianirina F, Tall A, Thiberge JM, Working Group on *Staphylococcus aureus* infections, Laurent F, Garin B.** Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lineages in five major African towns : emergence and spread of atypical clones. *Clin Microbiol Infect* 2011; **17**(2) : 160-5.
10. **Carod JF, Ratsitorahina M, Raheirmandimby H, Hincky Vitrat V, Ravaoalimalala Andrianaja V, Contet-Audonneau N.** Outbreak of Tinea capitis and corporis in a primary school in Antananarivo, Madagascar. *J Infect Dev Ctries* 2011; **5**(10) : 732-736.
11. **Carroll SA, Reynes JM, Khristova ML, Andriamandimby SF, Rollin PE, Nichol ST.** Genetic evidence for Rift Valley fever outbreaks in Madagascar resulting from virus introductions from the East African mainland rather than enzootic maintenance. *J Virol* 2011; **85**(13) : 6162-7.
12. **Chevalier V, Rakotondrafara T, Jourdan M, Héraud JM, Andriamanivo HR, Durand B, Ravaomanana J, Rollin PE, Rakotondravao R.** An unexpected recurrent transmission of Rift Valley fever virus in cattle in a temperate and mountainous area of Madagascar. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; **5** : e1423.
13. **Culleton R, Coban C, Zeyrek FY, Cravo P, Kaneko A, Randrianariveolosia M, Andrianaranjaka V, Kano S, Farnert A, Arez AP, Sharp PM, Carter R, Tanabe K.** The origins of African *Plasmodium vivax*; insights from mitochondrial genome sequencing. *PLoS One* 2011; **6** : e29137.
14. **Doi M, Tanabe K, Tachibana S, Hamai M, Tachibana M, Mita T, Yagi M, Zeyrek FY, Ferreira MU, Ohmae H, Kaneko A, Randrianariveolosia M, Sattabongkot J, Cao YM, Horii T, Torii M, Tsuboi T.** Worldwide sequence conservation of transmission-blocking vaccine candidate Pvs230 in *Plasmodium vivax*. *Vaccine* 2011; **29** : 4308-15.
15. **Dubois Cauwelaert N, Ramarokoto H, Ravololonandriana P, Richard V, Rasolofo V.** DNA extracted from stained sputum smears can be used in the MTBDRplus assay. *J Clin Microbiol* 2011; **49**(10) : 3600-3.
16. **Franchard T, Guebey R, Razafimahefa J, Andriantseho M, Rasamoelina H, Jambou R.** Can we eradicate Cysticercosis? *BMC Proc* 2011; **5**(Suppl 1) : P56.

17. **Gordon SN, Cecchinato V, Andresen V, Héraud JM, Hryniewicz A, Parks RW, Venzon D, Chung HK, Karpova T, McNally J, Silvera P, Reimann KA, Matsui H, Kanehara T, Shinmura Y, Yokote H, Franchini G.** Smallpox vaccine safety is dependent on T cells and not B cells. *J Infect Dis* 2011; **203** : 1043-53.
18. **Herindrainy P, Randrianirina F, Ratovoson R, Ratsima Hariniana E, Buisson Y, Genel N, Decré D, Arlet G, Talarmin A, Richard V.** Rectal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing gram-negative bacilli in community settings in Madagascar. *PLoS One* 2011; **6**(7) : e22738.
19. **Jeanmaire EM, Rabenarivahiny R, Biarmann M, Rabibisoa L, Ravaomanana F, Randriamparany T, Andriamandimby SF, Diaw CS, Fenzara P, de La Rocque S, Reynes JM.** Prevalence of Rift Valley fever infection in ruminants in Madagascar after the 2008 outbreak. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011; **11**(4) : 395-402.
20. **Jambou R, El-Assaad F, Combes V, Grau GE.** In vitro culture of Plasmodium berghei-ANKA maintains infectivity of mouse erythrocytes inducing cerebral malaria. *Malar J* 2011; **10** : 346.
21. **Jambou R, Le Bras J, Randrianariveolosia M.** Pitfalls in new artemisinin-containing antimalarial drug development. *Trends Parasitol* 2011; **27** : 82-90.
22. **Mestre O, Luo T, Dos Vultos T, Kremer K, Murray A, Namouchi A, Jackson C, Rauzier J, Bifani P, Warren R, Rasolofo V, Mei J, Gao Q, Gicquel B.** Phylogeny of Mycobacterium tuberculosis Beijing strains constructed from polymorphisms in genes involved in DNA replication, recombination and repair. *PLoS One* 2011; **6**(1) : e16020.
23. **Moquet O, Bouchiat C, Kinana A, Seck A, Arouna O, Bercion R, Breurec S, Garin B.** Class D OXA-48 Carbapenemase in Multidrug-Resistant Enterobacteria, Senegal. *Emerg Infect Dis* 2011; **17**(1): 143–144.
24. **Pelleau S, Bertaux L, Briolant S, Ferdig MT, Sinou V, Pradines B, Parzy D, Jambou R.** Differential association of Plasmodium falciparum Na⁺/H⁺ exchanger polymorphism and quinine responses in field- and culture-adapted isolates of Plasmodium falciparum. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; **55**(12) : 5834-41.
25. **Rajatonirina S, Héraud JM, Randrianasolo L, Razanajatovo N, Ramandimbisoa T, Ratsitorahina M, Richard V.** Pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus outbreak among boarding school pupils in Madagascar : compliance and adverse effects of prophylactic oseltamivir treatment. *J Infect Dev Ctries*; 2011; **5**(3) : 156-62.
26. **Ramparany L, Ramirez J, Nizou JY, 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**(3) : 414-7.
27. **Ratovonjato J, Olive MM, Tantely LM, Andrianaivolambo L, Tata E, Razainirina J, Jeanmaire E, Reynes JM, Elissa N.** Detection, isolation, and genetic characterization of Rift Valley fever virus from Anopheles (Anopheles) coustani, Anopheles (Anopheles) squamosus, and Culex (Culex) antennatus of the Haute Matsiatra region, Madagascar. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011; **11**(6) : 753-9.
28. **Razanajatovo NH, Richard V, Hoffmann J, Reynes JM, Razafitrimo GM, Randremanana RV, Héraud JM.** Viral etiology of influenza-like illnesses in Antananarivo, Madagascar; *PLoS One* 2011; **6**(3) : e17579.
29. **Reynes JM, Andriamandimby SF, Razafitrimo GM, Razainirina J, Jeanmaire EM, Bourhy H, Héraud JM.** Laboratory surveillance of rabies in humans, domestic animals, and bats in Madagascar from 2005 to 2010. *Adv Prev Med* 2011: 727821
30. **Said Tohir AH, Richard V, Raharimanga V, Andrianarisoa SH, Ranjalahy GM, Ramarokoto H, Rasolofo V.** Evaluation of an immunochromatographic test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Madagascar. *BMC Res Notes* 2011; **4** : 403.
31. **Taneja N, Nato F, Dartevelle S, Sire JM, Garin B, Thi Phuong LN, Diep TT, Shako JC, Bimet F, Filliol I, Muyembe JJ, Ungeheuer MN, Ottone C, Sansonetti P, Germani Y.** Dipstick test for rapid diagnosis of Shigella dysenteriae 1 in bacterial cultures and its potential use on stool samples. *PLoS One* 2011; **6**(10) : e24830.
32. **Tanabe K, Zakeri S, Palacpac NMQ, Afsharpad M, Randrianariveolosia M, Kaneko A, Marma ASP, Horii T, Mita T.** Spontaneous Mutations in the Plasmodium falciparum Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase (PfATP6) Gene among Geographically Widespread Parasite Populations Unexposed to Artemisinin-Based Combination Therapies. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; **55**(1) : 94–100.
33. **Tohir AH, Rasolofo V, Andrianarisoa SH, Ranjalahy GM, Ramarokoto H.** Validation of an immunochromatographic assay kit for the identification of the Mycobacterium tuberculosis complex. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011; **106**(6) : 777-80.
34. **Van Kerkhove MD, Vandemaele KA, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, Carlino LO, Owen R, Paterson B, Pelletier L, Vachon J, Gonzalez C, Hongjie Y, Zijian F, Chuang SK, Au A, Buda S, Krause G, Haas W, Bonmarin I, Taniguichi K, Nakajima K, Shobayashi T, Takayama Y, Sunagawa T, Héraud JM, Orelle A, Palacios E, van der Sande MA,**

- Wielders CC, Hunt D, Cutter J, Lee VJ, Thomas J, Santa-Olalla P, Sierra-Moros MJ, Hanshaoworakul W, Ungchusak K, Pebody R, Jain S, Mounts AW, WHO Working Group for Risk Factors for Severe H1N1pdm Infection.** Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection : a global pooled analysis. *PLoS Med* 2011; **8** : e1001053.
35. **Vogler AJ, Chan F, Wagner DM, Roumagnac Ph, Lee J, Nera R, Eppinger M, Ravel J, Rahalison L, Rasoamanana BW, Beckstrom-Sternberg SM, Achtman M, Chanteau S, Keim P.** Phylogeography and Molecular Epidemiology of *Yersinia pestis* in Madagascar. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; **5** : e1319.
36. **Willcox M, Benoit-Vical F, Fowler D, Bourdy G, Burford G, Giani S, Graziöse R, Houghton P, Randrianarivojosia M, Rasoanaivo P.** Do ethnobotanical and laboratory data predict clinical safety and efficacy of anti-malarial plants? *Malar J* 2011; **10** Suppl 1 : S7.

Communications orales en 2011

- 1- **Andrianalimanana S, Rajerison M, Ratsitorahina M, Rahelinirina S, Ratovonjato J, Elissa N.** Epidémie de peste à Ambohimangakely en janvier 2011. Colloque Conjoint Parasitologie-Célébration Vet 2011 "Circulation des zoonoses et des parasitoses dans l'océan Indien". Antananarivo (9-11 novembre)
- 2- **Andrianaranjaka V, Randrianariveლოსია M.** Paludisme à *Plasmodium vivax* : que faut-il faire à Madagascar ? Conférence à l'Akademia Malagasy, Séance plénière. Antananarivo (27 janvier).
- 3- **Andrianaranjaka V, Ravaoarisoa E, Forfert N, Razanatsiorimalala S, Raheerinjafy R, Jahevitra M, Randrianariveლოსია M.** Dépistage actif du paludisme chez les écoliers à Madagascar et typage des marqueurs génétiques de la résistance de *Plasmodium falciparum*. Colloque conjoint de Parasitologie / Vet2011. Akademia Malagasy. Antananarivo (9-11 novembre).
- 4- **Garin B.** Résistances des bactéries aux antibiotiques en milieu communautaire. Journée Mondiale de la Santé. Antananarivo (7 avril).
- 5- **Byabamazima C, Razafindratsimandresy R, Katsande R, Mataruse N, Muitherero C, Mwenda J, Mumba M. IVD Polio.** Measles & New Vaccines Surveillance Labs, Eastern & Southern Africa (ESA). EPI Managers meeting. Harare - Zimbabwe (22-23 March).
- 6- **Rahelinirina S, Léon A, Hartskeerl RA, Duplantier JM, Rahalison L, Cornet M.** Mise en évidence et premiers isollements de souches de *Leptospira* sp. chez les rongeurs de Madagascar. Colloque Conjoint Parasitologie-Célébration Vet 2011 "Circulation des zoonoses et des parasitoses dans l'océan Indien". Antananarivo (9-11 novembre).
- 7- **Rajatonirina S, Héraud JM, Orelle A, Randrianasolo L, Razanajatovo N, Raelina Rajaona Y, Randrianarivo-Solofoniaina AE, Raharinandrasana H, Rakotosolofa B, Rakotomanana F, Richard V.** The spread of influenza A(H1N1)pdm09 virus in Madagascar through sentinel surveillance network and associated excess mortality in Antananarivo. Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network. Paris – France (10 novembre).
- 8- **Rajatonirina S, Raharinandrasana H, Rakotosolofa B, Richard V.** Surveillance des décès: intérêt et exemple. 2ème Atelier international de Surveillance et d'investigation d'épidémie Antananarivo (10 mai).
- 9- **Rajatonirina S, Randrianasolo L, Orelle A, Raelina Rajaona Y, Randrianarivo-Solofoniaina AE, Rakotomanana F, Héraud JM, Richard V.** The real time surveillance in Africa. The Madagascar example. Data Management and Basic epidemiologic analysis for influenza. Johannesburg (NICD) (15 novembre).
- 10- **Rajerison M.** Développement de tests de diagnostic basé sur le principe de l'immuno-chromatographie. Journée de la Faculté des Sciences. Antananarivo (15 juillet).
- 11- **Rakotoharinome VM, Olive MM, Ravaomanana J, Rakotondravao R, Andriamanampy N, Rasolofoniaina J, Rafisandrantantsoa JT, Andrianaivolambo L, Ratsimandresy N, Elissa N, Héraud JM, Cardinale E.** Etude sur la Fièvre de la Vallée du Rift à Madagascar: comprendre les mécanismes de persistance et diffusion du virus. Colloque conjoint de Parasitologie/Vet 2011. Antananarivo (9-11 novembre).
- 12- **Rakotoharinome VM, Olive MM, Ravaomanana J, Rakotondravao R, Andriamanampy N, Rasolofoniaina J, Rafisandrantantsoa JT, Jean José Népomichène TN, Andrianaivolambo L, Ratsimandresy N, Elissa N, Héraud JM, Cardinale E.** Etudes sur la Fièvre de la Vallée du Rift à Madagascar : comprendre les mécanismes de persistance et diffusions du virus. Congrès Parasitologie-Vet 2011. Antananarivo (9-11 novembre).
- 13- **Rakotosamimanana N.** Variation in gamma interferon responses to different infecting strains of *Mycobacterium tuberculosis* in acid-fast bacillus smear-positive patients and household contacts. Sixth EDCTP Forum, Addis-Ababa (9-13 octobre).
- 14- **Rakotosamimanana N.** Outils moléculaires au service de la recherche et de la lutte contre la tuberculose. Journée de Biochimie. 50^{ème} anniversaire de la Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo - Département de Biochimie Fondamentale et Appliquée. Antananarivo (15 juillet).
- 15- **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". Antananarivo (8 juillet).
- 16- **Ramparany L.** Atelier "Méthodes en immunodiagnostic" Lymphome et leucémie : différents types de syndrome lymphoprolifératifs. Institut Pasteur de Madagascar. Antananarivo (juin).
- 17- **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. Antananarivo (novembre).
- 18- **Randrianariveლოსია M** (Keynote speaker). Réussir l'élimination du paludisme sous les tropiques : perspectives. Colloque conjoint de Parasitologie / Vet2011. Akademia Malagasy. Antananarivo (9-11 novembre).

- 19- **Randrianarivelosia M.** Recherches opérationnelles sur la sensibilité/résistance de Plasmodium sp aux antipaludiques à Madagascar. Conférence sur la pré-élimination du paludisme à Madagascar. Hôtel Carlton, Antananarivo, 15 au 17 novembre 2011.
- 20- **Randrianarivelosia M.** Mise en commun de moyens et de compétences; et collaboration sans méfiance entre instituts membres de l'AUF dans l'Océan Indien. Conférence thématique "Sciences, vie et société en Afrique: une vision de l'Avenir avec l'AUF" 28-30 mars 2011, Yaoundé, Cameroun.
- 21- **Randrianasolo L.** Surveillance du paludisme en milieu hospitalier à Madagascar : aujourd'hui et demain. Cours international « Atelier Paludisme » 8ème édition, Institut Pasteur de Madagascar, Antananarivo, 2011.
- 22- **Randrianirina F.** IVème 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 élargie SHV-2 et CTX-M 15", 7 juillet 2011.
- 23- **Randrianirina F.** Etiologies des diarrhées infectieuses chez les enfants de moins de 5 ans dans 14 régions de Madagascar, novembre 2011.
- 24- **Rasolofo Razanamparany V, Dubois N, Ramarokoto H, Ravalolonandriana P, Richard V.** Diagnostic moléculaire des résistances aux antituberculeux en périphérie : utilité des lames de microscopie. Séance plénière de l'Académie Nationale des Arts des Lettres et des Sciences. Antananarivo, 24 novembre 2011.
- 25- **Rasolofo Razanamparany V.** Etat d'avancement des travaux sur le polymorphisme des gènes acquis par HGT chez les souches cliniques de BK. 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". Téléconférence, 23 juin 2011.
- 26- **Rasolofo Razanamparany V.** Issues in implementing new TB diagnostic tools in Madagascar: what solutions? World TB Day Conference "Contribution of Scientific Research in the Fight against Tuberculosis". Inst Trop Medicine, Antwerp, Belgium, 22 mars 2011.
- 27- **Rasolofo Razanamparany V.** La tuberculose à Mycobacterium bovis chez les patients tuberculeux à Madagascar. Colloque Conjoint Parasitologie-Célébration Vet 2011 "Circulation des zoonoses et des parasitoses dans l'Océan Indien". Académie Nationale des Arts des Lettres et des Sciences, Tsimbazaza, Antananarivo, 9-11 novembre 2011.
- 28- **Rasolofo Razanamparany V.** Activités de l'Unité des Mycobactéries. Conseil Scientifique de l'Institut Pasteur de Madagascar. Antananarivo, 28-29 novembre 2011.
- 29- **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.
- 30- **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.
- 31- **Ravaoarisoa E, Andrianaranjaka V, Razanatsiorimalala S, Raherinjafy R, Jahevitra M, Randrianarivelosia M.** Diagnostic biologique du paludisme à Madagascar. Colloque conjoint de Parasitologie / Vet2011. Akademia Malagasy, Antananarivo 9-11 novembre 2011.
- 32- **Razafimahefa J, Rakotondrazaka M, Chakir I, Razakandrainibe R, Franchard T, Randrianarison M, Zodaly N, Andriantsheno M, Jambou R.** Performance of serological and PCR examinations of the spinal cord fluid for the diagnostic of neurocysticercosis. Am Soc Trop med hygiene Philadelphie 4-8 dec 2011.
- 33- **Razafindratsimandresy R.** Surveillance des cas de paralysies flasques aiguës à Madagascar pendant l'année 2011 et surveillance des cas suspects de rougeole à Madagascar pendant l'année 2011. Revue Nationale PEV, Antananarivo, Madagascar, 10 septembre 2011.
- 34- **Razanajatovo NH, Nomenjanahary LA, Randrianandrianina FH, Héraud JM.** Détection et caractérisation moléculaire des coronavirus chez les chauves-souris de Madagascar. Colloque conjoint de Parasitologie / Vet 2011, Antananarivo, novembre.
- 35- **Roger M, Foray C, Licciardi S, Maquart M, Halifa M, Olive MM, Girard S, Faharoudine A, Héraud JM, Cardinale E.** Fièvre de la Vallée du Rift dans l'Océan Indien : les Comores : porte d'entrée du virus? Colloque conjoint de Parasitologie / Vet 2011, Antananarivo, 10 novembre 2011.
- 36- **Tantely ML, Andrianaivolambo L, Rakotoniaina JC, Tata E, Razafindrasata F, Fontenille D, Elissa N.** Dynamics and feeding behavior of potential mosquito potentially vectors of Rift Valley fever virus in Madagascar. Journées scientifiques sur les maladies infectieuses dans la région Sud-Ouest de l'Océan Indien : Programme Run-Emerge. La Réunion; novembre 2011.
- 37- **Van Lieshout L, Brienens E, Ziem J, Mendes F, Benítez W, Kaiser M, Canales M, Ramarokoto CE, Downs J, Polman K, Verweij JJ.** Multiplex real-time PCR demonstrates focal distribution of strongyloides stercoralis in different endemic countries. 7th European Congress on Tropical Medicine and International Health. October 3-6 2011. Barcelona-Spain.

Communications affichées en 2011

1. **Andrianaivoarimanana V, Telfer S, Rajerison M, Ranjalahy M, Andriamiarimanana F, Rahaingosoamamitiana C, Rahalison L, Jambou R.** Immune responses to plague infection in wild *Rattus rattus*, in Madagascar : a role in foci persistence? "Scientific Meeting of the Young researchers of RIIP ". Paris – France (10 novembre).
2. **Andrianaivoarimanana V, Telfer S, Rajerison M, Ranjalahy M, Andriamiarimanana F, Rahaingosoamamitiana C, Rahalison L, Jambou R.** Immune Responses to Plague Infection in Wild *Rattus rattus*, in Madagascar : a Role in Foci Persistence. 60th Annual Meeting " Am Soc Trop Med Hygiene". Philadelphia (4-8 décembre).
3. **Andrianaranjaka V, Ravaoarisoa E, Razanatsiorimalala S et al.** Malaria persistence and the emergence of pyrimethamine resistant *P. falciparum* in Sainte Marie (Madagascar) three years after the policy change. Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network. Paris (10 novembre).
4. **Cordel H, Orelle A, Razafitrimo G, Rajatonirina S, Randremanana R, Héraud JM, Richard V.** Influenza in a semi-rural area in Madagascar. A seroprevalence survey. Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network Paris, 10 November 2011.
5. **Razanajatovo I, Hoarau J, Chungue E.** Non-lethal screening method for the surveillance of *Vibrio nigrripulchritudo* outbreak. Poster soumis au "Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network". Paris (10 novembre).
6. **Jean José Népomichène TN, Tantely ML, Andrianaivolambo L, Tata E, Ramihangihajason T, Rakotoniaina JC, Ratovonjato J, Elissa N.** Fièvre de la Vallée du Rift à Madagascar : investigations Entomologiques 2008-2011. Congrès Parasitologie-Vet 2011. Antananarivo (novembre).
7. **Olive MM, Andriamanampy N, Andrianaivo Barivelo TD, Andrianaivolambo L, Nomenjanahary LA, Cardinale E, Chevalier V, Elissa N, Goodman SM, Maquart M, Rafisandrantantsoa JT, Rakotoharinome VM, Rakotondravao R, Randrianandrianiana F, Rasolofoniaina J, Ratsimandresy N, Ravaomanana J, Razafindralambo NK, Reynes JM, Soarimalala V, Héraud JM.** Rift Valley Fever researches in Madagascar: understanding of persistence and spread mechanisms of the virus. Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network. Paris – France (10 novembre).
8. **Olive MM, Andriamanampy N, Andrianaivo Barivelo TD, Andrianaivolambo L, Nomenjanahary LA, Cardinale E, Chevalier V, Elissa N, Goodman SM, Maquart M, Rafisandrantantsoa JT, Rakotoharinome VM, Rakotondravao R, Randrianandrianiana F, Rasolofoniaina J, Ratsimandresy N, Ravaomanana J, Razafindralambo N, Reynes JM, Soarimalala V, Héraud JM.** Rift Valley Fever researches in Madagascar : understanding of persistence and spread mechanisms of the virus. Colloque International des Jeunes Chercheurs du RIIP. Paris – France (10 novembre).
9. **Pelleau S, Diop S, Badiane MB, Vitte J, Beguin P, Nato F, Diop BM, Bongrand P, Parzy P, Jambou R.** Basophil reactivity is associated with malaria severity and PfTCTP. 60th Annual Meeting " Am Soc Trop Med Hygiene". Philadelphia (4-8 décembre).
10. **Randremanana RV, Sabatier P, Randrianirina F, Ratovoson R, Randriamanantena A, Richard V.** Intestinal infection with *Campylobacter* in rural area of Moramanga, Madagascar. Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network. Paris – France (10 novembre).
11. **Ravaoarisoa E, Andrianaranjaka V, Fusai T, Zamanka H, Puijalon O, Fandeur T, Randrianarivelosia M.** Evaluation of anti-HRP-2 monoclonal antibodies F1110 and F1546 for detecting *Plasmodium* sp in Madagascar. Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network. Paris – France (10 novembre).
12. **Razafindratsimandresy R.** Surveillance des cas de paralysies flasques aiguës à Madagascar pendant l'année 2011 et surveillance des cas suspects de rougeole à Madagascar pendant l'année 2011. Revue Nationale PEV. Antananarivo, Madagascar (10 septembre).
13. **Razakandrainibe R, Hasina T, Rakotovao D, Rasoloharimanana L, Jambou R.** Calcium and erythrocyte invasion during Sickle cell anemia. 60th Annual Meeting "Am Soc Trop Med Hygiene". Philadelphia (4-8 décembre).
14. **Renaudie K, Engebretsen IMS, Rogier C, Raharijaona E, Richard V.** Knowledge, Attitudes and Practices addressing young child diarrhoea in Moramanga, Madagascar: the Mosaïque cross cultural qualitative study. Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network. Paris – France (10 novembre).
15. **Tantely ML, Andrianaivolambo L, Rakotoniaina JC, Tata E, Razafindrasata F, Fontenille D, Elissa N.** Dynamique et comportement trophique des moustiques vecteurs potentiels du virus de la Fièvre de la Vallée du Rift sur les Hautes Terres malagasy. Assemblée générale de MIVEGEC. Montpellier - France (28-29 mai).

16. **Tantely ML, Andrianaivolambo L, Rakotoniaina JC, Tata E, Razafindrasata F, Fontenille D, Elissa N.** Dynamics and feeding behavior of mosquitoes potentially vectors of Rift Valley fever virus in the Central Highlands of Madagascar. Scientific Meeting of the Young researchers of Institut Pasteur and Institut Pasteur International Network. Paris – France (10 novembre).
17. **Tantely ML, Andrianaivolambo L, Rakotoniaina JC, Tata E, Razafindrasata F, Fontenille D, Elissa N.** Dynamics and feeding behavior of mosquitoes potentially vectors of Rift Valley fever virus in the Central Highlands of Madagascar. Congrès Parasitologie-Vet 2011. Antananarivo; 2011.

Mémoires et thèses en 2011

• Entomologie médicale

DEA :

- **Sanjarizaha RANDRIAMAHERIJAONA**, 2011. *Etude du peuplement des ectoparasites des micromammifères (Tenrecidae) dans la forêt de Maromizaha, Madagascar*. Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo.

• Epidémiologie

MASTER

- **Hugues CORDEL**, décembre 2011. *Influenza in a semi-rural area in Madagascar. A seroprevalence survey, Ecole Pasteur-Cnam de Santé Publique*.
- **Karine RENAUDIE**, novembre 2011 : *Attitudes and Practices addressing young child diarrhoea in Moramanga, Madagascar : The Mosaïque cross cultural qualitative study*. Université de Norvège.

• Immunologie

PHARMACIE

- **Mathilde BOUSSARD**, août 2011. *Evaluation du test de transformation lymphoblastique dans le diagnostic de la neurocysticercose – Etude prospective à Madagascar*. Université de Limoge.

MASTER 2

- **Julien RAZAFIMAHEFA**, août 2011. *Intérêt de l'analyse du LCR par PCR associée au WESTERN BLOT (EITB) dans le diagnostic de la cysticercose*. Université de Limoges.
- **Florence UMUHOZA**, octobre 2011. *Analyse de la réponse sérologique après primo infection par le paludisme et ses applications pour le développement d'un test de détection rapide : étude sur les Hautes Terres malgache*. Université de Toulouse.

MASTER 1

- **Charlotte AVANZI**, novembre 2011. *Cysticercose : typage de la réponse immunitaire induite par le liquide de cyste sur les PBMC de patients infectés*. Université de Grenoble.

INGENIORAT EN BIOTECHNOLOGIE

- **Tojo RATSITOHARANA**, septembre 2011. mémoire d'ingénieur en biotechnologie, INSA Toulouse.

• Laboratoire d'Epidémiologie-Surveillance

DUT

- **Gwendoline PERCEL**, 28 septembre 2011. *Mise en place d'une technique d'extraction d'ADN de crevettes à partir de tissus paraffiné, permettant la détection des pathogènes bactériens par des techniques de biologie moléculaire*. Institut Universitaire de Brest, France.

• Mycobactéries

THESE DE SCIENCES

- **Al-habib Omar SAID TOHIR**, octobre 2011. *Amélioration de l'outil diagnostique de la tuberculose*. Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo.

DEA

- **Paulo RANAIVOMANANA**, juin 2011 : *Etude de la réponse immunitaire chez les enfants vaccinés par le BCG à Madagascar*. Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo.
- **Lucia Rondroarivelo RASOAHANITRALISOA**, mars 2011 : *Génotypage des souches du complexe Mycobacterium tuberculosis circulant à Madagascar par la méthode 24 MIRU-VNTR*. Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo.

LICENCE

- **Laureen Ho-Wing RAZAFIMBOLA**, septembre 2011 : *Génotypage des souches cliniques du complexe Mycobacterium tuberculosis circulant à Madagascar par la méthode 24 MIRU-VNTR*. Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo.

• Paludisme

MASTER

- **Nadège FORFERT**, juin 2011. *Dépistage actif du paludisme chez les écoliers à Nosy be et à Miandrivazo (Madagascar), et typage des marqueurs génétiques de la résistance de Plasmodium falciparum*. Université de Montpellier 2.
- **Léonora RAVOLANJARASOA**, septembre 2011. *Sécurité transfusionnelle à Madagascar : analyse des pratiques et profil sérologique des donneurs vis-à-vis des agents pathogènes transmis par le sang*. Institut de la Francophonie pour la Médecine Tropicale Vientiane, Laos.

ACTIVITES DE FORMATIONS ET D'ENSEIGNEMENTS

Table des matières des formations et enseignements

<i>Animation scientifique (AnimAS)</i>	162
<i>8^{ème} édition du cours international sur le paludisme (Atelier Paludisme 2011)</i>	163
<i>Liste des stagiaires</i>	165
<i>Formations données</i>	167
<i>Formations reçues</i>	168

Animation scientifique			AnimAS
Correspondant : Ronan JAMBOU	Email : rjambou@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 6/9/2012
Responsables de l'activité : Ronan Jambou , Unité d'immunologie			
Mots clés : Enseignement, conférence, LMD			

Conférences

• Organisation du congrès de la Société Française de Parasitologie à Antananarivo

Grâce à l'équipe de l'unité d'immunologie et à des collègues vétérinaires, nous avons pu organiser le congrès délocalisé de la Société Française de Parasitologie (SFP) à Madagascar en même temps que la commémoration Vet2011. Ce colloque a regroupé 300 personnes étudiants, vétérinaires et parasitologues de 8 pays pendant 3 jours, dont une cinquantaine de collègues français. Pour réaliser cet événement nous avons pu mobiliser 50 000 euros. Il a été présidé par deux ministres (Santé Publique et Elevage). Soixante-dix communications ont été présentées.

• Exposition grand public sur le paludisme à Antananarivo (novembre 2011)

En marge du colloque de la SFP nous avons organisé avec l'équipe de l'Institut Pasteur de Madagascar et les collègues du Ministère de la Santé une exposition grand public sur le paludisme, à l'Institut Français de Madagascar. Ce projet a été réalisé grâce à des fonds du Ministère des affaires étrangères de Paris, obtenus dans le cadre d'un appel à projet. Deux conférences ont eu également lieu (orateurs : M Hommel, J Lebras, JB Duchemin, M Rakotoson, R Jambou).

Enseignements

• Cours d'immunologie

L'Unité d'immunologie a organisé un cours d'immunologie (niveau doctorants, post doctorants, chercheurs) sur les techniques d'immunodiagnostic. Organisé sur deux semaines (100 heures), il a concerné 18 participants de 4 pays. Le financement a été obtenu auprès du RIIP, de l'AUF, de l'ambassade de France et de la société Becton Dickinson. Deux intervenants (universités de Marseille et Grenoble) ont participé à l'animation de cet atelier.

• Cours de Bio-informatique

L'Unité d'immunologie a organisé un cours de bio-informatique (niveau doctorants, post doctorants, chercheurs) au campus numérique de l'AUF. Ce cours financé par la Fondation Mérieux et co-organisé par l'Institut Pasteur 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).

• Projet MEREM OI (maladies émergentes et re-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 sommes directement impliqués dans la rédaction et la mise en place de ce projet pour l'Océan Indien. Il a été retenu comme projet fédérateur pour l'Afrique par l'AUF et nous travaillons maintenant à sa mise en œuvre.

Correspondant : Milijaona RANDRIANARIVELOJOSIA	Email : milijaon@pasteur.mg	Téléphone : +261 20 22 412 72	Date de rédaction 29/08/2012
Co-investigateurs de l'IPM Nohal ELISSA , Unité d'entomologie médicale, nelissa@pasteur.mg Ronan JAMBOU , Unité d'immunologie, rjambou@pasteur.mg Vincent RICHARD , Unité d'épidémiologie, vrichard@pasteur.sn			Lieux des travaux : Antananarivo, Madagascar
Co-investigateurs hors IPM André TCHOUATIEU , Groupe sanofi-aventis, Paris, France			
Date début : 01/09/2010	Date fin : 30/06/2012	Durée (mois) : 10	
Financements : Réseau International des Instituts Pasteur, Paris, France Programme Im Impact Malaria, Sanofi-Aventis, France AUF, Bureau de l'Océan Indien, Madagascar Institut Pasteur de Madagascar			Budget total : 68 212 €
Mots clés : Paludisme, formation, e-learning, cours du RIIP			

Contexte & justification

Compte tenu des réalités dans les pays d'endémie palustre, il est impératif de former les acteurs œuvrant dans la lutte et/ou dans la recherche sur le paludisme notamment pour combler les lacunes sur des notions de base en paludologie. En collaboration avec le Ministère de la Santé Publique, l'Institut Pasteur de Madagascar organise sans interruption depuis 2003 le cours international "Atelier Paludisme". La 8^{ème} édition du cours international francophone sur le paludisme "Atelier Paludisme" a été organisée à l'Institut Pasteur de Madagascar du 7 mars au 15 Avril 2011.

Objectifs

L'objectif de ce cours est de renforcer les qualités d'experts des apprenants en leur donnant un champ de vision plus large sur les disciplines liées au paludisme et une méthode d'auto-apprentissage et d'amélioration des capacités.

Méthodes

A l'issue de la formation, les apprenants doivent être capables d'évaluer autrement une situation, de proposer des explications ou des recommandations et de s'appuyer sur des connaissances personnelles et des informations collectées dans un esprit critique et synthétique. La formation, basée sur l'apprentissage par problème, en s'appuyant sur l'e-learning, consiste à mettre les apprenants dans un processus actif de recherche d'information qu'ils doivent collecter principalement via Internet, comprendre, synthétiser, critiquer et mettre en perspective afin de répondre au sujet qui leur a été imposé et le soutenir devant un jury.

Résultats et discussion

Le cours s'est déroulé avec succès. Les 16 apprenants sélectionnés sont venus avec la détermination de se former en dépit du contexte politique régnant à Madagascar. Pour cette édition, après examen de 103 dossiers de candidature, 16 apprenants ont été sélectionnés, représentant dix pays (1 de Burkina Faso, 1 de Burundi, 2 de la Côte d'Ivoire, 1 d'Espagne, 1 de Gabon, 2 de Guinée Conakry, 5 de Madagascar, 1 du Mali, 1 de l'Île Maurice). Durant la formation, les apprenants ont eu à travailler sur des sujets des plus généraux aux plus spécialisés pour approfondir leurs connaissances. Ils ont été assistés par des facilitateurs (professionnels expérimentés) qui ont accepté de partager leurs expériences et leur savoir-faire. Ce principe de formation permet aux bénéficiaires d'acquérir un outil d'autoformation avec un esprit critique. En cela, le rôle des facilitateurs est capital pour transférer aux apprenants des bases de la recherche et de la lutte contre le paludisme, et pour leur permettre de comprendre les grands courants de pensée qui rallient ou opposent les spécialistes. Sur les 29 formateurs et conférenciers, 10 ont été invités de l'étranger (Afrique, Australie, Europe). La pérennisation de ce cours international dépend de l'appui des partenaires financiers. Les discours des officiels lors des cérémonies d'ouverture et de clôture le confirment. Ainsi, pour cette édition 2011 nous réitérons nos vifs remerciements au programme Impact malaria de la direction Accès au Médicament du groupe Sanofi-Aventis, au Réseau International des Instituts Pasteur, à l'Institut Pasteur de Madagascar et au Bureau Océan Indien de l'Agence Universitaire de la Francophonie. A l'issue de cette 8^{ème} édition, l'Atelier Paludisme de Madagascar totalise 124 apprenants formés. Au-delà de la formation d'excellence et novatrice des acteurs de la lutte contre le paludisme, particulièrement ceux venant des pays

d'endémie palustre, ce cours international sur le paludisme est appelé à se pérenniser. Il est reconnu comme module validant pour un master spécialisé de santé publique de l'école Pasteur/Centre National des Arts et Métiers (France). Depuis cette édition de 2011, le cours a lieu une fois tous les deux ans. La 9^{ème} édition de l'Atelier Paludisme est prévue du 11 mars au 19 avril 2013. L'appel à candidature, les instructions aux candidats et les dossiers sont disponibles sur le site Internet du cours (<http://www.pasteur.mg/Atelier-Palu/>).



La 8^{ème} promotion de l'Atelier Paludisme (© Atelier Paludisme 2011)

Impact

Des responsables du programme national de lutte contre le paludisme, des jeunes et moins jeunes chercheurs œuvrant en Afrique et dans l'Océan Indien – incluant Madagascar ont pu bénéficier de cette formation. Ce cours est copié comme modèle et répliqué à Ifakara, Tanzanie.

Publications : néant

Liste des stagiaires en 2011

• Centre de Biologie Clinique

- **Niry Stéphania MANANTSOA**, Interne qualifiant, 3 mois
- **Lalaina NOMENJANAHARY**, Interne qualifiant, 9 mois 2 semaines
- **Laza ODILON**, Interne qualifiant, 9 mois 2 semaines
- **Faralahy Harisololofo RAKOTONJAFINIARIVO**, Interne qualifiant, 3 mois
- **Saida RASOANANDRASANA**, Interne qualifiant, 3 mois
- **Ainamalala Catherine RAZAFINDRAKOTO**, Interne qualifiant, 3 mois
- **Marie Laurence RAVAONJANAHARY**, stage d'imprégnation, 10 jours
- **Sarindra Malalaniaina RAVONINTSALAMA**, stage d'imprégnation, 10 jours
- **Sitrakiniaina ANDRIAMIFEHIMANJAKA**, stage d'observation, 1 mois
- **Miora Eugénia RAMAMISON**, stage d'observation, 3 semaines
- **Sandrine Soloniando RANAIVOSON**, stage d'observation, 2 mois
- **Tsiorintsoa Tiana Gabriella RASATA MANANTENA**, stage d'observation, 2 mois
- **SETRARIVO**, stage d'observation, 2 mois.

• Laboratoire d'hygiène des aliments et de l'environnement

- **D ANDRIANAIVORAVELONA**, DEA
- **V KYULAVSKI**, Master 1
- **F DUPUY**, Diplôme Universitaire et Technique, 11 semaines
- **A RENDOUR**, Diplôme Universitaire et Technique, 11 semaines

• Unité bactériologie expérimentale

- **Clara RAKOTONIRINA**, thèse de sciences (PhD)
- **Tahiry Sylviane ANDRIAMANANTENA**, thèse de sciences (PhD)

• Unité entomologie médicale

- **Luciano Michael TANTELY**, thèse de sciences (PhD)
- **Sanjarizaha RANDRIAMAHERIJAONA**, Master 2
- **Thierry Nirina JEAN JOSE NEPOMICHENE**, DEA

• Unité épidémiologie

- **Léonorin MAHARAVO**, thèse de médecine
- **Marlène THIELECKE**, thèse de médecine
- **Evelyne RAHARISOA**, thèse de médecine Vétérinaire
- **Norofaliana RAKOTONIRAINY**, thèse de médecine Vétérinaire
- **Emma RAHARIJAONA**, Master 2
- **Vona NDIMBIMANANA**, DEA
- **Sitraka RAKOTOSAMIMANANA**, DEA
- **Christelle RAMANANTSOA**, DEA
- **Njaka RANAIVO**, DEA
- **Caroline BAULAIN**, Master 1
- **Hugues CORDEL**, Master
- **Karine RENAUDIE**, Master
- **Armand RAFALIMANANTSOA**, Field an Epidemiological Training and Practice, 2 ans
- **Corine VINCENT**, Stage en vue de la mise en place de la base de données socio-démographiques à Moramanga, 12 mois

• Unité immunologie

- **Ismaël CHAKIR**, thèse de sciences (PhD),
- **Sitraka RAMIANDRISOA**, thèse de médecine vétérinaire
- **Virginie RASOAMAMPIANINA**, thèse de médecine vétérinaire
- **Mathilde BOUSSARD**, thèse de pharmacie
- **Guillaume ROUX**, thèse de pharmacie
- **Julien RAZAFIMAHEFA**, Master 2
- **Florence UMUHOZA**, Master 2
- **Charlotte AVANZI**, Master 1
- **Tojo RATSITOHARANA**, Ingénieur "Biotechnologie", 4 mois

- **Unité mycobactéries**

- **Al Habib OMAR SAID TOHIR**, Thèse de sciences (PhD),
- **Paulo RANAIVOMANANA**, Thèse de sciences (PhD),
- **Rondroarivelo RASOAHANITRALISOA**, Thèse de sciences (PhD),
- **Noël Harijaona RATOvonIRINA**, Thèse de sciences (PhD),
- **Laureen RAZAFIMBOLA**, Licence de Chimie Biologie, 2 mois
- **Jean-Jacques RAKOTOARIMANANA**, Technicien, 4 semaines
- **Marie-Joseph WEMAMA**, Technicienne, 1 mois.

- **Unité paludisme**

- **Voahangy ANDRIANARANJAKA**, thèse de sciences (PhD)
- **Elisabeth RAVAOARISOA**, thèse de sciences (PhD)
- **Léonora RAVOLANJARASOA**, Master 2
- **Nadège FORFERT**, Master 2
- **Iman SABRIE**, Stage d'observation, 1 mois.

- **Unité peste**

- **Yolande RAHARILANTOSOA**, thèse de sciences (PhD)
- **Emmanuela RAKOTOMANGA**, Master I, 2 mois.
- **Moustafavi EHSAN**, stage professionnel sur les techniques de diagnostic de la peste, 3 semaines.

- **Unité virologie**

- **Marie-Marie OLIVE**, thèse de sciences (PhD)
- **Noroso RAZANAJATOVO**, thèse de sciences (PhD)
- **Damien Nico COURISSAKA**, Master 1.

- **Service qualité**

- **Harivola Rindrasoa RANDRIAMIARINA**, maîtrise en sciences de l'environnement, 1 mois.

Formations données et enseignements magistraux en 2011

• **Entomologie**

- Atelier Paludisme 2011 : du 4 au 17 avril 2011 (16 apprenants).
- EXPOSCIENCES 2011 des écoles et collèges du réseau AEFÉ d'Antananarivo, 15 et 16 mars 2011, Institut Pasteur de Madagascar.
- Lycée Français, Initiation à l'entomologie médicale : 17 mars 2011, 4h (6 lycéens).
- Semaine de la Science au CCAC : du 7 au 12 novembre 2011.

• **Epidémiologie**

- **Fanjasoa Rakotomanana, Christophe Rogier.** Cours de Master 2. Université d'Antananarivo : 2011-2012. Têlédêtection et risques naturels. 8 heures, 12 participants.
- **Lina Rakotoson.** Université d'Antananarivo : 2011-2012. Cours de Démographie et société. 40 heures, 67 étudiants.
- **Rindra Rendremanana.** Facilitateur au cours de l'atelier Into-Epi-programme FETP- RSIE- réseau SEGA - Maurice Institute of Health. 40 heures, 12 apprenants.
- **Laurence Randrianasolo.** Facilitateur au cours International "8^{ème} édition Atelier Paludisme ". Thème : lutte et traitement. IPM, Antananarivo. 40 heures, 15 apprenants.
- **Maherisoa Ratsitorahina, V Richard, F Rakotomanana, S Rajatonirina.** Facilitateurs au 2^{ème} Atelier international de surveillance et d'investigation d'épidémie. IPM, Antananarivo. 12 apprenants.

• **Immunologie**

- Cours d'immunologie, juin 2011
- Cours de bioinformatique, septembre 2011

• **Mycobactéries**

- **Herimanana Ramarokoto.** Programme National de Lutte contre la Tuberculose. Formation aux examens microscopiques des crachats.
- **Herimanana Ramarokoto.** Ecole des techniciens de laboratoire de l'Institut de Formation des Paramédicaux Antananarivo. Mycobactériologie. 6 h.
- **Herimanana Ramarokoto.** Ecole Vétérinaire 2^{ème} année, Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo. 4 h.
- **Voahangy Rasolofo.** DEA de Biochimie Appliquée aux Sciences Médicales, Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo. Génétique moléculaire. 50 h, 14 apprenants.
- **Voahangy Rasolofo.** Pharmacie 2^{ème} année, Faculté de Médecine, Département de Pharmacie. Université d'Antananarivo. Biologie et génétique moléculaire. 16 h, 24 apprenants.

• **Paludisme**

- **Milijaona Randrianarivelojosia.** Facilitateur au cours International "8^{ème} édition Atelier Paludisme ". Thème : lutte et traitement. IPM, Antananarivo. 40 heures, 15 apprenants.
- **Milijaona Randrianarivelojosia.** Département de pharmacie, Faculté de Médecine, Université d'Antananarivo. Maladies parasitaires. 14h. 42 étudiants

• **Peste**

- **Institut Pasteur de Madagascar,** Cours sur les techniques de base en immunologie (niveau technicien et/ou Master II), 1 semaine.

• **Virologie**

- **IPM-MINSAMP-DSV.** Formations des Equipes mixtes régionales de Ripostes Rapides (ERR). Fianarantsoa, Mahajanga, Toamasina et Toliara.
- **Héraud JM, Orelle A, Andriamandimby SF.** Institut Pasteur de Madagascar, Atelier sur la Surveillance Epidémiologique. "Les Apports du Laboratoire dans la Surveillance des Maladies".

• **Service qualité**

- **Personnel et stagiaires de l'IPM.** Bonne pratique d'utilisation des micropipettes, 2h. 35 personnes.
- **Personnel de l'IPM.** Utilisation d'ulogiciel ThermoClient, 14h. 65 personnes.
- **Assurance qualité.** Projet COI/RSIE-SEGA en collaboration avec IQLS, 30h, personnel (15) des laboratoires de santé publique de l'île Maurice et des Seychelles.

Formations reçues en 2011

• Bactériologie expérimentale

- AUF Ankatso. *Analyse bioinformatique des données génomiques*, **Natasha Dubois, Benoit Garin**
- Culture bactéries du sol, Université Claude Bernard. *Unité d'Ecologie Microbienne*, **Benoit Garin**
- Institut Pasteur de Madagascar. *Bactériologie médicale*, **Andriniana Rakontondrasoa**
- Institut Pasteur de Madagascar. *Filtration des eaux*, **Andriniana Rakontondrasoa**
- Université Pierre et Marie Curie Paris VI. *CESAM*, **Natasha Dubois**.

• Entomologie

- Université d'Antananarivo. Faculté des Sciences. Département de Biologie Animale. *Etude du peuplement des ectoparasites des micromammifères (Tenrecidae) dans la forêt de Maromizaha, Madagascar*. **Sanjarizaha Randriamaherijaona**.
- Master International d'Entomologie médicale et vétérinaire (MIE). Bénin. *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**.
- Faculté des Sciences, Université d'Antananarivo, 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**

• Epidémiologie

- Université Pierre Marie Curie 6. *Méthodologie statistique et méthodes statistiques en recherche clinique*. **Vaomalala Raharimanga**.
- ISPED Bordeaux. *DIU en Epidémiologie*, **Perlinot Herindrainy**.
- ISPED Bordeaux. *Master 1 en santé publique*, **Laurence Randrianasolo**.
- ISPED Bordeaux. *Recherche clinique : de la question de recherche au protocole et essais thérapeutiques : méthodes et pratique*. **Rila Ratovoson**.
- ISPED Bordeaux. *Analyse des données en épidémiologie : méthodes fondamentales et régression logistique - Management de la qualité appliquée à la recherche épidémiologique*. **Laurence Randrianasolo**.
- ISPED Bordeaux. *Publication efficiente dans les revues internationales*. **Rindra V Randremanana**.
- NICD Johannesburg. *Data Management and Basic epidemiologic analysis for influenza*, **Soatiana Rajatonirina**.
- Institut Pasteur à Paris. *Recherche sur les personnes et éthiques appliquées*, **Soatiana Rajatonirina, Lina Rakotoson**.
- Institut Pasteur à Paris. *Essais cliniques et maladies infectieuses et tropicales*, **Soatiana Rajatonirina**.
- Institut National de Santé Publique et Communautaire-Antananarivo. *Atelier de Bioéthique et éthique en Santé*, **Soatiana Rajatonirina, Lina Rakotoson**.
- IRD Montpellier. *Systèmes Mobiles d'Acquisition de Données*. **Randriamoramana Anny Mirella**.

• Immunologie

Anjanirina Rahantamalala

- Institut Pasteur à Paris, *Cours analyse des génomes*
- Institut Pasteur à Paris, *Stage sur la purification de protéines PF5*
- IRD Montpellier, *Formation en expérimentation animale*
- Institut Pasteur à Paris, *Stage d'apprentissage des techniques de diagnostic de la leptospirose, CNR Leptospire*
- Institut Pasteur à Paris, *Formation en Bioinformatique, Logiciels et Banques de Données*
- Paris 6, CESAM, *Recherche biologique*

Nônô Andrianasolo

- *Formation à la gestion des animaux de laboratoire*.

Romy Razakandrainibe

- Mérieux France, Veyrier du lac. *Cours Mérieux sur le développement diagnostic ANVAC*, Fondation Mérieux et London School of Hygiene and Tropical Médecine, Second advanced course on diagnostics
- Institut Pasteur à Paris, *Plate-forme Production de Protéines Recombinantes et d'Anticorps (PF5)*, Visite scientifique/production hybridomes et ascites
- Paris 6, CESAM, *Recherche clinique*.

• Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques

- Université d'Antananarivo, Faculté de Médecine. DIUS (Diplôme Interuniversitaire de Spécialité) en anatomie et cytologie pathologiques, **Clairette Rahariso Vololonantenaina**.

- Formation continue du Carrefour de Pathologie à Paris, **Clairette Raharisolo Vololonantenaina**.
 - Formation Continue en Biologie et Médecine (cytim@ge), **Clairette Raharisolo Vololonantenaina, Narindra Rakotonanahary**.
- **Laboratoire d'Epidémiologie-Surveillance**
 - Institut Pasteur de Madagascar. *Atelier d'écriture scientifique*, **Iony M. Razanajatovo**
 - FOFIFA. *Créer ses propres supports de communication (Logiciels Gimp & Scribus)*, **Iony M. Razanajatovo**
 - Institut Pasteur de Madagascar. *Gestion commerciale (GESCOM)*, **Bary Hery Jaofara, Fenosoa Lucienne Raharimanana**
 - Institut Pasteur de Madagascar. *Word et Excel – Niveau 2*, **Bary Hery Jaofara, Fenosoa Lucienne Raharimanana**
- **Mycobactéries**
 - CESAM, Université Paris VI. *statistique appliquée à la médecine et à la biologie médicale*, **Niaina Rakotosamimanana, Paulo Ranaivomanana, Noël Ratovonirina**.
 - Institut Pasteur à Paris. *Outils Moléculaires et Epidémiologie de la Tuberculose*, **Noël Ratovonirina**.
 - Institut Pasteur de Madagascar. *Rédaction scientifique*, **Niaina Rakotosamimanana**.
 - Institut Pasteur de Madagascar. *Recherche d'article et de document sur internet*, **Rondroarivelo, Rasoahanitralisoa, Paulo Ranaivomanana, Noël Ratovonirina, Elie Vololonirina, Pascaline Ravololonandriana**.
 - Institut Pasteur de Madagascar et Fondation Mérieux. *Analyse bio-informatique des données génomiques*, **Rondroarivelo Rasoahanitralisoa**.
 - Institut Pasteur de Madagascar. *Phylogénie*, **Niaina Rakotosamimanana, Voahangy Rasolofo, Rondroarivelo Rasoahanitralisoa**.
- **Peste**
 - Institut Pasteur à Paris. *Cours de Microbiologie Générale*, **Rajerison Minoarisoa**.
- **Virologie**
 - Alliance Française d'Antananarivo. *Sessions de formation inter-entreprises "Communication professionnelle et développement personnel"*, **Richter Razafindratsimandresy**.
 - CDC, Atlanta, Etats-Unis. *Atelier de formation CDC "Diagnostic sérologique des virus grippaux"*, **Noroso Razanajatovo**.
 - Institut Pasteur à Paris. *Cours Zoonoses*, **Jean-Michel Héraud**.
 - Moramanga, Atelier de formation à la rédaction scientifique, **Arnaud Orelle**.
 - National Institute for Communicable Diseases (NICD). *Atelier de formation CDC Bioinformatique et Séquençage*, **Arnaud Orelle**.
 - NICD, Atelier de formation CDC. *Laboratory Management Course for Influenza*, **Jean-Michel Héraud**.
 - Pasteur Research Center (HKU-PRC), Hong-Kong. *Cours international "Virology"*, **Soa Fy Andriamandimby**.
 - Pasteur Research Center (HKU-PRC), Hong-Kong. *Cours International Immunologie*, **Arnaud Orelle**.
- **Service qualité**
 - NICD, Atelier de formation CDC. *Laboratory Management Course for Influenza*, **Tiana Rasolonavalona**.
 - Institut Pasteur à Paris, Laboratoire de métrologie. *Métrologie des micropipettes*, **Eddie Ramanantsoa**.
 - Institut Pasteur à Paris, Laboratoire de métrologie. *Métrologie des thermocycleurs et des micropipettes*, **Tiana Rasolonavalona**.
 - Atelier Qualité, Antananarivo. *Culture d'Entreprise*, **Haja Lalaina Ramaherison, Tiana Rasolonavalona**.
- **Personnel de l'IPM**
 - Sapeurs-Pompiers de la CUA. *Formation Incendie*, 31 participants.
 - Corps de Protection Civile. *Premier secours*, 24 participants.
 - GMJ Phoenix, *Formation initiale IATA – Catégories 1, 3, Transport aérien des marchandises dangereuses, classe 1 à 9 - Hors classe 7*, 8 jours. 8 participants.
 - *Utilisation et maintenance du stérilisateur Matachana S1006-E-2 LAB E24092*, 4 participants et 1 prestataire conventionné.

ASSURANCE QUALITE

L'assurance qualité à l'Institut Pasteur de Madagascar

La direction de l'Institut Pasteur de Madagascar s'est doté d'une Politiques Qualité et HSE. Sa mise en œuvre est assurée dans chacun des services et unité de l'Institut, y compris les services administratifs et de soutien. L'Institut dispose aussi d'un service qualité comprenant trois personnes dont un technicien en métrologie. Ce service a les missions suivantes :

- 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 habiliter 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 les programmes/types d'activité (avec renvoi aux fiches programme/activités) :

En 2011, les activités du service qualité ont été marquées par :

- L'installation du système Cobalt de suivi continu centralisé des températures (étuves, réfrigérateurs et congélateurs)
- L'installation du laboratoire de métrologie
- L'évaluation d'un essai clinique, sur le terrain (hors des murs de l'IPM), en août 2011.
- Des activités de formation qualité à l'étranger.

Le service qualité et les activités d'assurance qualité concernent l'ensemble des activités de l'IPM et jouent, à ce titre, un rôle central dans son développement.

Les activités d'assurance qualité, de métrologie et de biosécurité sont détaillées dans les fiches suivantes.

Service Qualité : Assurance Qualité			SQ-AQ
Correspondant : Tiana RASOLONAVALONA	Email : navalona@pasteur.mg	Téléphone : (261) 22 412 72	Date : 2011
Responsables de l'activité : Tiana RASOLONAVALONA , Service Qualité, navalona@pasteur.mg			
Mots clés : Qualité, système de management de la qualité, assurance qualité			

Contexte & justification

Devant la complexité croissante des techniques de laboratoire, de recherche et hospitalières, l'évolution du coût des soins et une demande de santé des patients toujours plus exigeante, la Direction de l'IPM s'est engagée depuis plusieurs années dans des démarches qualité visant à offrir aux professionnels de santé des prestations de qualité pour qu'ils puissent assurer les meilleurs soins au meilleur coût. 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) d'une part, et d'apporter son soutien aux laboratoires accrédités pour maintenir leur niveau de qualité d'autre part. Chaque SMQ est évalué périodiquement par des audits internes conformément aux exigences normatives ou réglementaires et aux besoins des patients, partenaires et clients de l'IPM.

Faits marquants de l'année

- Evaluation des activités de terrain en août 2011.
- Activités de formation qualité à l'étranger.

Tableaux d'activité synthétique annuelle

• Activités d'accompagnement des services :

Pas d'évolution par rapport à 2010. Accompagnement de 2 unités (Mycobactéries et LES) dans la mise en place de leurs SMQ et appui aux 2 responsables qualité du LHAE et du CBC. D'autres unités (Peste, Virologie) continuent à solliciter régulièrement le Service Qualité pour avis et conseils.

• Activités d'audits internes

Services demandeurs	Prévus	Réalisés	Non réalisés (*)
CBC	4	2	2
DIRECTION	1	1	
LHAE	7	7	
PESTE	1	1	
VIRO	2	1	1
Total général	15	12	3

Tableaux de résultats annuels pouvant avoir un intérêt en santé publique

• Les activités auditées par service

Activités auditées	CBC	Direction	LHAE	Unité Peste	Unité de virologie	Total
Animalerie : hygiène, sécurité, évaluation des risques				1		1
Audit vertical			2			2
CNR Grippe : gestion documentaire					1	1
Consommable et réactifs			1			1
Déontologie et BP en épidémiologie		1				1
Management			1			1
Matériel	1		1			2
Méthode selon LAB GTA 59			1			1
Personnel	1		1			2
Total général	2	1	7	1	1	12

Note : ne sont pas reportés dans le tableau les résultats des audits qui sont confidentiels.

- **Délais de rendu des résultats d'audits internes**

Les résultats des audits internes (relevés des écarts, rapports et axes d'amélioration) sont rendus dans les 2 à 3 semaines après la réunion de clôture (restitution). En 2011, 3 résultats n'ont pas été rendus dans les délais requis. Motif : nombre d'auditeurs habilités insuffisant. Le Service Qualité dispose d'un auditeur sénior habilité, d'un auditeur junior habilité en février 2011 et d'un auditeur en cours d'habilitation. Le responsable d'audit devant être un auditeur habilité, 9/12 audits ont été réalisés par l'auditeur sénior habilité.

Mise en perspective sur l'impact de l'activité

- Renforcement en ressources humaines afin de répondre au mieux les besoins des services en matière de management de la qualité.
- Renforcement des équipes d'auditeurs internes pour optimiser le nombre d'activités auditées et rendre dans les délais requis les résultats.
- Renforcement de capacité pour mettre à profit les compétences d'auditeur au niveau des partenaires œuvrant dans la santé publique (disposer d'un auditeur certifié).

Service Qualité : Métrologie			SQ-MET
Correspondant : Tiana RASOLONAVALONA	Email : navalona@pasteur.mg	Téléphone : (261) 22 412 72	Date : 2011
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 la 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 permettent, 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

- **Installation du système Cobalt**

Télésurveillance centralisée des enceintes thermostatiques et climatiques. Mesurage continu, à intervalle régulier, de la température des enceintes. Chaque utilisateur autorisé peut surveiller ses enceintes à partir de tout PC connecté au serveur Cobalt. Emission spontanée d'alarme dès dépassement des seuils fixés, report des alarmes par messagerie et téléphonie. 63 enceintes connectées en août 2011.

- **Installation du laboratoire de métrologie**

Locaux dédiés à la métrologie des masses, volumétrie et à la thermométrie ; acquisition d'équipements d'étalonnage et de vérification plus performants (déc. 2011).

Tableaux d'activité synthétique annuelle

Nombre d'appareils de mesure télésurveillés par le Système Cobalt

Type appareils de mesure	Nb
Congélateur -80 °C	14
Congélateur -20 °C	3
Réfrigérateur	8
Combiné réfrigérateur/congélateur	3
Chambre froide	3
Etuves	30
Bain-marie	1
Ambiance (salle des serveurs)	1
Total	63

Nombre d'appareils de mesure vérifiés et/ou étalonnés

Type appareils de mesure	Vérification	Etalonnage	Total
Congélateur	2		2
Etuve	18		18
Réfrigérateur	6		6
Bain	2		2
Balance	24		24
Micropipettes	11		11
Thermomètre		42	42
Masse		13	13
Total	63	55	118

Note : les enceintes thermostatiques et climatiques sont vérifiées systématiquement tous les 2 ans, les balances tous les ans et les micropipettes tous les 6 mois. Les thermomètres et les masses de travail sont étalonnés tous les ans.

Tableaux de résultats annuels pouvant avoir un intérêt en santé publique

Résultats des vérifications selon les spécifications demandées par les utilisateurs.

Type appareils de mesure	Conforme		Non conforme		Total
	Nb	%	Nb	%	
Congélateur -20 °C	2	100		0	2
Etuve	18	100		0	18
Réfrigérateur	1	17	5	83	6
Bain-marie	2	100		0	2
Balance	24	100		0	24
Micropipettes	11	100		0	11
Total	58	92	5	8	63

Note : les 5 réfrigérateurs vérifiés non conformes sont des réfrigérateurs à usage domestique

Mise en perspective sur l'impact de l'activité

• Système Cobalt

Extension de la connexion sur l'ensemble des enceintes critiques en 2012. Objectifs : maîtrise des températures d'incubation des analyses et de conservation des réactifs et matériel biologique ; prise en charge à temps et de manière efficace des éventuels dépassements de seuils.

• Activités de vérification et d'étalonnage d'appareils de mesure

Réduction du coût de vérification des micropipettes en réduisant le nombre d'appareils envoyés dans un laboratoire accrédité à l'étranger. Vérification métrologique des autoclaves et fours de stérilisation. Amélioration du délai de rendu des résultats de vérification et d'étalonnage.

- Activités de métrologie à mettre sous assurance qualité selon les exigences de la Norme NF EN ISO/CEI pour les activités de métrologie.

Service Qualité : Biosécurité			SQ-HSE
Correspondant : Tiana RASOLONAVALONA	Email : navalona@pasteur.mg	Téléphone : (261) 22 412 72	Date : 2011
Responsables de l'activité : Tiana RASOLONAVALONA , Service Qualité, navalona@pasteur.mg Guillaume DAUFRESNE , Direction Administrative et Financière, gdaufresne@pasteur.mg			
Mots clés : Biosécurité, hygiène et 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.

Faits marquants de l'année

- Formations spécifiques au contrôle et à la maintenance de certains équipements et installations spécifiques (autoclave double entrée, laboratoire de sécurité NSB3). Objectifs : avoir une autonomie bien que partielle, répondre aux besoins dans les meilleurs délais, réduction du coût d'intervention des prestataires externes de l'étranger (voir liste formations).
- Formation en 1^{er} secours du personnel (voir liste formations).

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	46	42	4 non fonctionnels pendant le contrôle
Autoclaves "classiques"	18 mois	11	-	Prévu 2012
Autoclave double entrées	Annuelle	1	1	
Réseau de distribution de gaz	Annuelle	1	-	Attente travaux
Laboratoire de sécurité NSB3	Annuelle	1	-	Prévu 2012
Total		151	134	

• 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 légère évolution de la qualité du tri à la source par rapport à 2010 : diminution de près de 2 tonnes de déchets à risques infectieux (DASRI) en 2011 (22,7T /20,9T). L'élimination des déchets chimiques et toxiques ainsi que des polluants (solvants, insecticides, etc.) reste une problématique.

- **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	
PSM, HFL, ETRAF et Sorbonnes	42	100% conforme	
Autoclave double entrées	1	100% conforme	
Restauration du personnel	Nb contrôles	Résultats	Observations
Contrôle plats cuisinés	12	83% conforme	2 contaminations croisées.
Contrôle surfaces et matériels	4	100% conforme	
Environnement	Nb contrôles	Résultats	Observations
Eau de source	7	71,5% conforme	2 contaminations telluriques pendant la saison des pluies

Mise en perspective sur l'impact de l'activité

- Renforcer la formation continue du personnel en biosécurité notamment en radioprotection.
- Renforcer le suivi de l'hygiène de la cantine du personnel et instaurer un suivi de l'hygiène de la cafétéria.
- Contrôler 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.